

# **EYLEA® (AFLIBERCEPT) W LECZENIU POSTACI WYSIĘKOWEJ ZWYRODNIENIA PLAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM**

**ANALIZA KLINICZNA**



Wersja 1.1



Warszawa, 11 października 2013 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Bayer Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

**Spis treści**

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>9</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>13</b>
<b>1. Cel analizy .....</b>	<b>17</b>
<b>2. Metodyka .....</b>	<b>17</b>
<b>3. Problem zdrowotny – postać wysiękowa zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD).....</b>	<b>19</b>
3.1. Populacja docelowa .....	19
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	19
3.3. Epidemiologia .....	21
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka .....	23
3.5. Patomechanizm .....	24
3.6. Objawy .....	26
3.7. Rozpoznanie .....	28
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze .....	29
3.9. Leczenie .....	29
3.9.1. Wytyczne i rekomendacje zagraniczne .....	32
3.9.2. Wytyczne i rekomendacje polskie .....	52
<b>4. Interwencja – Aflibercept.....</b>	<b>56</b>
4.1. Działanie leku .....	56
4.2. Zarejestrowane wskazanie .....	58

---

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania .....	58
4.4. Działania niepożądane .....	58
<b>5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) dla analizowanej technologii lekowej.....</b>	<b>60</b>
5.1. Komparatory .....	66
5.1.1. Ranibizumab .....	67
5.1.2. Terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny .....	71
<b>6. Analiza systemu refundacji.....</b>	<b>75</b>
6.1. Sposób finansowania komparatorów .....	75
6.2. Sposób finansowania afliberceptu .....	76
<b>7. Przegląd systematyczny.....</b>	<b>78</b>
7.1. Źródła danych .....	78
7.2. Selekcja odnalezionych badań .....	78
7.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne .....	79
7.3.1. Strategia wyszukiwania.....	79
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	80
7.3.3. Badania włączone .....	81
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne .....	83
7.4.1. Strategia wyszukiwania.....	83
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	84
7.4.3. Badania włączone .....	85

---

7.5. III etap przeglądu – porównanie pośrednie .....	89
7.5.1. Strategia wyszukiwania.....	89
7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	90
7.5.3. Badania włączone .....	91
7.6. Ocena jakości badań .....	93
7.7. Analiza statystyczna .....	93
7.8. Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych.....	97
7.9. Charakterystyka włączonych badań randomizowanych.....	98
7.9.1. Ocena homogeniczności.....	103
7.10. Ocena skuteczności afliberceptu względem ranibizumabu.....	108
7.10.1. Jakość życia .....	110
7.10.2. Zachowana ostrość wzroku .....	110
7.10.3. BCVA.....	112
7.10.4. Zmiana liczby liter na tablicy ETDRS.....	114
7.10.5. Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji.....	116
7.10.6. Zmiana CRT .....	118
7.10.7. Sucha siatkówka.....	119
7.11. Podsumowanie oceny skuteczności .....	121
7.12. Ocena bezpieczeństwa afliberceptu względem ranibizumabu.....	129
7.12.1. Zgony.....	130
7.12.2. Działania niepożądane związane z leczeniem.....	131

---

7.12.3.	Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem.....	132
7.12.4.	Działania niepożądane związane z iniekcją leku .....	132
7.12.5.	Ciężkie działania niepożądane związane z iniekcją leku .....	133
7.12.6.	Zdarzenia niepożądane (ogółem) .....	134
7.12.7.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem).....	135
7.12.8.	Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji APTC .....	135
7.12.9.	Nadciśnienie tętnicze.....	136
7.12.10.	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania .....	137
7.12.11.	Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ...	137
7.12.12.	Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku.....	139
7.12.13.	Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące funkcjonowania narządu wzroku	145
7.12.14.	Zdarzenia niepożądane niedotyczące funkcjonowania narządu wzroku	.....150
7.12.15.	Ciężkie zdarzenia niepożądane niedotyczące funkcjonowania narządu wzroku	.....168
<b>7.12.16.</b>	<b>Immunogenność.....</b>	<b>201</b>
7.13.	Podsumowanie oceny bezpieczeństwa .....	203
7.14.	Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa .....	222
7.14.1.	Badanie jednoramienne.....	222
7.14.2.	Charakterystyka Produktu Leczniczego.....	223
<b>8.</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>224</b>

---

<b>9. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>224</b>
<b>10. Dyskusja .....</b>	<b>227</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>231</b>
11.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	231
11.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i> ....	234
11.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	235
11.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	239
11.5. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do analizy.....	240
11.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	241
11.7. Skale oceny jakości badań .....	253
11.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	257
11.9. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności badania ANCHOR .....	263
11.9.1. Ocena homogeniczności .....	267
11.10. Wykresy <i>forest-plot</i> .....	275
11.10.1. Ocena skuteczności .....	275
11.10.2. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji APTC.....	280
11.10.3. Nadciśnienie tętnicze.....	281
11.10.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ...	282
11.10.5. Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku.....	284

11.10.6.	Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące funkcjonowania narządu wzroku .....	286
11.10.7.	Zdarzenia niepożądane niedotyczące funkcjonowania narządu wzroku .....	292
11.10.8.	Ciężkie zdarzenie niepożądane niedotyczące funkcjonowania narządu wzroku .....	302
<b>12.</b>	<b>Spis tabel .....</b>	<b>325</b>
<b>13.</b>	<b>Spis rysunków .....</b>	<b>336</b>
<b>14.</b>	<b>Bibliografia .....</b>	<b>350</b>



## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAO	ang. <i>American Academy of Ophthalmology</i> – Amerykańska Akademia Okulistyczna
ABCA4	ang. <i>ATP-binding cassette, subfamily A(ABC1), member 4</i> – gen zajmujący locus 1p21 o bardzo prawdopodobnej roli w zapobieganiu odkładania się lipofuscyny w komórkach barwnikowych siatkówki i fotoreceptorach
AFL	aflibercept
AMD	ang. <i>age-related macular degeneration</i> – zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
ANCHOR	akronim badania w którym porównywano terapię fotodynamiczną względem ranibizumabu
anty-VEGF	ang. <i>anti-vascular endothelial growth factor</i> – inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APOE	ang. <i>apolipoprotein E</i> – gen o wysokim polimorfizmie, ważny regulator stężenia cholesterolu i lipidów w surowicy
APTC	ang. <i>Antiplatelet Trialists' Collaboration</i> – kryteria powikłań zakrzepowo-zatorowych
AREDS	ang. <i>age-related eye disease study</i> – akronim badania dotyczącego AMD
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATEs	ang. <i>arterial thromboembolic events</i> – tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe
BCVA	ang. <i>best corrected visual acuity</i> – najlepsza skorygowana ostrość wzroku
BRVO	ang. <i>branch retinal vein occlusion</i> – zakrzep gałązki żyły środkowej siatkówki
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CATT	ang. <i>Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatment Trials</i> – akronim badania klinicznego dotyczącego AMD
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CNV	ang. <i>choroidal neovascularization</i> – neowaskularyzacja naczyniówkowa
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRT	ang. <i>central retinal thickness</i> – grubość siatkówki centralnej
CRVO	ang. <i>central retinal vein occlusion</i> – zakrzep żyły środkowej siatkówki
DME	ang. <i>diabetic macular edema</i> – cukrzycowy obrzęk plamki
EKG	ang. <i>electrocardiography</i> – elektrokardiogram
ELOVL4	ang. <i>elongation of very long chain fatty acids-4</i> – gen odpowiadający za wystąpienie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
Embase	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> – baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych

Skrót	Rozwinięcie
<b>Emtree</b>	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> – język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>ETDRS</b>	ang. <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> – tablica służąca do oceny ostrości wzroku
<b>EURETINA</b>	ang. <i>European Society of Retina Specialists</i> – Europejskie Towarzystwo Specjalistów zajmujących się leczeniem chorób siatkówki
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FIBL-6</b>	gen kodujący białko hemicentin-1, którego mutacja jest związana z występowaniem AMD
<b>GCP</b>	ang. <i>Good Clinical Practice</i> – Dobra Praktyka Kliniczna
<b>GRADE</b>	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
<b>H</b>	homogeniczność
<b>HAS</b>	ang. <i>Haute Autorité de Santé</i> - francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HTA</b>	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
<b>i.v.</b>	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
<b>ICO</b>	ang. <i>International Council of Ophthalmology</i> – Międzynarodowa Rada Okulistyki
<b>INR</b>	ang. <i>International Normalized Ratio</i> – międzynarodowy znormalizowany współczynnik
<b>IS</b>	istotność statystyczna
<b>ITT</b>	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
<b>JGP</b>	Jednorodna Grupa Pacjentów
<b>LOCF</b>	ang. <i>last observation carried forward</i> – analiza imputowaniem danych ostatnią dostępną wartością (ekstrapolacja ostatniej obserwacji)
<b>MARINA</b>	ang. <i>Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD</i> – akronim badania klinicznego dotyczącego stosowania ranibizumabu w AMD
<b>MD</b>	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
<b>MedDra</b>	ang. <i>the Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – klasyfikacja według układów i narządów
<b>Medline</b>	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> – baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>MeSH</b>	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
<b>mg</b>	miligramy
<b>ml</b>	mililitry
<b>mm</b>	milimetry
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
<b>N</b>	liczba chorych w grupie

Skrót	Rozwinięcie
<b>NEI VFQ-25</b>	ang. <i>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire – 25</i> - kwestionariusz składający się z 25 pytań dotyczących ogólnego poczucia zdrowia, oceny widzenia (ocena ogólna, widzenie bliskie i dalsze, widzenie barw, bóle gałki ocznej), funkcjonowania społecznego, zdrowia psychicznego, trudności w pełnieniu dotychczasowej roli i samodzielności
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>nH</b>	niehomogeniczne
<b>NHS NETAG</b>	ang. <i>National Health Service - North East Treatment Advisory Group</i> - Narodowa Służba Zdrowia - Północno-wschodnia Grupa Doradcza ds. Leków
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
<b>nm</b>	nanometr
<b>NNH</b>	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
<b>NNT</b>	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
<b>Nr</b>	numer
<b>OCT</b>	ang. <i>optical coherence tomography</i> – optyczna koherentna tomografia
<b>OR</b>	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>PDT</b>	ang. <i>photodynamic therapy</i> – terapia fotodynamiczna
<b>PED</b>	ang. <i>pigment epithelium detachment</i> – odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki
<b>PEDF</b>	ang. <i>pigment epithelium derived factor</i> – czynnik wywodzący się z nabłonka barwnikowego siatkówki
<b>Peto OR</b>	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
<b>PICOS</b>	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
<b>PIER</b>	ang. <i>Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) with or without Classic CNV Secondary to AMD</i> – akronim badania klinicznego dotyczącego stosowania ranibizumabu w AMD
<b>PIGF</b>	ang. <i>placental growth factor</i> – łożyskowy czynnik wzrostu
<b>PP</b>	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
<b>PTO</b>	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
<b>RAN</b>	ranibizumab
<b>RCO</b>	ang. <i>The Royal College of Ophthalmologists</i> – brytyjska organizacja zajmująca się wydawaniem wytycznych okulistycznych
<b>RCT</b>	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne

<b>Skrót</b>	<b>Rozwinięcie</b>
<b>RD</b>	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
<b>RPE</b>	ang. <i>retinal pigment epithelium</i> – nabłonek barwnikowy siatkówki
<b>RVO</b>	ang. <i>retinal vein occlusion</i> – niedrożność naczyń żylnych siatkówki
<b>SD</b>	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
<b>SERV</b>	ang. <i>Spanish Retina and Vitreous Society</i> – hiszpańskie towarzystwo zajmujące się chorobami siatkówki i ciała szklanego
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> - Szkockie Konsorcjum ds. Leków
<b>SODE</b>	ang. <i>superoxide dismutase 2</i> – gen występujący na chromosomie 6 wpływający na wychwyty i inaktywację wolnych rodników, polimorfizm tego genu koreluje z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem
<b>TTT</b>	ang. <i>transpupillary thermotherapy</i> – termoterapia przezźreniczna
<b>URPLWMiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USA</b>	ang. <i>United States</i> – Stany Zjednoczone
<b>UVA</b>	ang. <i>ultraviolet A</i> – promieniowanie ultrafioletowe A
<b>VEGF</b>	ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
<b>VEGF-A</b>	ang. <i>vascular endothelial growth factor type A</i> - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego typu A
<b>VEGFR</b>	ang. <i>vascular endothelial growth factor receptor</i> – receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego
<b>VER</b>	werteporfina
<b>VIEW</b>	ang. <i>VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD</i> – akronim badania klinicznego dotyczącego stosowania afliberceptu w AMD
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

## Streszczenie

### CEL

Zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*) celem analizy klinicznej dla leku Eylea® (aflibercept) stosowanego w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem będzie wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. W sytuacji, kiedy nie będzie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

### METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla afliberceptu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYBÓR KOMPparatorÓW

Analiza treści wytycznych oraz rekomendacji międzynarodowych oraz polskich wykazała, że komparatorami dla afliberceptu w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy z postacią wysiękową zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem), stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną są:

- **ranibizumab (Lucentis®);**
- **terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny (Visudyne®).**

### **WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO**

Do analizy włączono 2 badania randomizowane *VIEW 1* (publikacja *Heier 2012* oraz raport *EMA 2012*) oraz *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012* oraz raport *EMA 2012*), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo afliberceptu względem ranibizumabu. Włączono również jedno retrospektywne badanie jednoramienne, które zostało uwzględnione w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa (badanie *Ho 2013*).

Nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego względem terapii fotodynamicznej przy zastosowaniu werteporfiny. Odnaleziono badanie, w którym porównywano terapię fotodynamiczną względem ranibizumabu, które spełniało wstępne kryteria włączenia do porównania pośredniego, jednak ze względu na zaobserwowane różnice w zakresie populacji uznano, iż należy odstąpić od wykonania porównania pośredniego.

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy (publikacja *Frampton 2013*).

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących profili bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, w tym również informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne. Analiza bezpieczeństwa została jedynie uzupełniona o dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Eylea®*.

## Skuteczność kliniczna

Porównawcza analiza skuteczności afliberceptu i ranibizumabu dla okresów obserwacji wynoszących 52 i 96 tygodni obejmowała szeroki zakres istotnych klinicznie punktów końcowych m.in.: jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*), wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15. Analiza ta nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla żadnego z analizowanych punktów końcowych, z wyjątkiem zmiany obszaru neowaskularyzacji w czasie 52 tygodni oraz zmiany grubości siatkówki centralnej w czasie 96 tygodni. Dla zmiany obszaru neowaskularyzacji wykonano analizę wrażliwości, gdyż dla metaanalizy wyników badań wykazano heterogeniczność wyników związaną z populacją. W jednym z włączonych badań nie wykazano różnic pomiędzy grupami, a w drugim różnica była istotna statystycznie na korzyść afliberceptu. Dodatkowo wyniki obliczone w każdym z badań metodą najmniejszych kwadratów nie są zgodne w zakresie istotności statystycznej z tymi obliczonymi w niniejszej analizie i wskazują na istotną statystycznie przewagę RAN w badaniu *VIEW 1* i brak różnic pomiędzy grupami w badaniu *VIEW 2*. W związku z powyższym wyniki dla zmiany obszaru neowaskularyzacji należy interpretować z dużą ostrożnością.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż efekt terapeutyczny działania afliberceptu uzyskany w czasie pierwszego roku trwania badania utrzymywał się również po 96 tygodniach, a dla części parametrów odnotowano poprawę względem wartości po 52 tygodniach.

Dodatkowo warto podkreślić, iż skuteczność afliberceptu i ranibizumabu była porównywalna [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Bezpieczeństwo

W ramach porównawczej oceny bezpieczeństwa afliberceptu względem ranibizumabu oceniano częstość występowania: zgonów, działań niepożądanych

związanych z leczeniem oraz iniekcją, zdarzeń niepożądanych i ryzyko tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wykazała ona, iż profile bezpieczeństwa afliberceptu i ranibizumabu są porównywalne. Jedynie dla kilku punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami. Różnicę na korzyść afliberceptu wykazano dla częstości występowania: ciężkich działań niepożądanych związanych z iniekcją leku, mętów ciała szklistego oraz przekrwienia oka w czasie 96 tygodni oraz makulopatii oraz bólu stawów w czasie 52 tygodni. Z kolei przewagę ranibizumabu odnotowano dla zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni i obrzęku siatkówki w czasie 96 tygodni.

Należy zauważyć, że częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu grupach była relatywnie niska.

## **WNIOSKI**

Na podstawie uzyskanych wyników można uznać, że aflibercept jest lekiem o udowodnionej skuteczności, umożliwiającym skuteczną kontrolę choroby i zasadnym jest stosowanie jego w praktyce klinicznej [REDACTED]

Aflibercept w przeciwieństwie do przeciwciał anti-VEGF tworzy stabilny i obojętny chemicznie kompleks (w stosunku 1:1) z VEGF. W przypadku przeciwciał anti-VEGF (np. bewacyzumab) tworzą się multimeryczne kompleksy immunologiczne, które ulegają szybkiej eliminacji z krążenia i w związku z tym mogą odkładać się w tkankach.

Zdolność wiązania izoform VEGF-A przez aflibercept jest znacząco wyższa niż ta wykazywana przez ranibizumab. Dodatkowo w przeciwieństwie do przeciwciał anti-VEGF posiada on zdolność do wiązania VEGF-B i PlGF, co może stanowić wartość dodaną w leczeniu różnych schorzeń okulistycznych i nowotworów.



## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* celem analizy klinicznej dla leku Eylea® (aflibercept) stosowanego w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem będzie wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. W sytuacji, kiedy nie będzie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna powinna 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;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
  - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - metodyki badań;

- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd systematyczny będzie zawierał:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - charakterystyki grupy osób badanych;

- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
  - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
  - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
  - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### **3. Problem zdrowotny – postać wysiękowa zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)**

#### **3.1. Populacja docelowa**

Populację docelową dla afliberceptu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Eylea®* [19] stanowią chorzy z postacią wysiękową zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

#### **3.2. Definicja i klasyfikacja**

**Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*)** to stan zmian w strukturze plamki połączony z podsiatkówkowymi wylewami krwi, obecnością różnorodnych twardych i miękkich druz połączonych z uszkodzeniami ściany naczyń krwionośnych, zmianami wysiękowymi oraz odkładaniem się złogów wapnia w siatkówce oka [28].

W literaturze wyróżnia się dwie postacie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem:

- suchą, inaczej niewysiękową (stanowiącą około 80% zmian chorobowych);
- mokrą, inaczej neowaskularną bądź wysiękową (stanowiącą 10-20% zmian chorobowych) [28, 72].

Sucha postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem charakteryzuje się degeneracją komórek nabłonka barwnikowego siatkówki oraz obumieraniem fotoreceptorów, co jest konsekwencją tworzenia zlewających się i zajmujących coraz większe obszary druzów pomiędzy warstwą nabłonka barwnikowego siatkówki, a błoną Brucha i/lub tworzenia się zaniku geograficznego [51].

**Wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem** wiąże się z neowaskularyzacją podsiatkówkową, której źródłem są naczynia warstwy choriokapilarnej. W przebiegu AMD dochodzi do surowiczego lub włóknisto-naczyniowego odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki oraz powstania tarczowatej blizny. Nowo utworzone naczynia krwionośne są poskręcane, słabe i nieszczelne co często prowadzi do wysięków i krwotoków [51].

Jednym ze sposobów klasyfikacji zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem jest klasyfikacja przedstawiona w badaniu o akronimie AREDS (ang. *Age-Related Eye Disease Study*) sponsorowanym przez Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia. Opis poszczególnych stopni zaawansowania zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem przedstawiono w tabeli poniżej [72].

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem zgodnie z schematem przedstawionym w badaniu o akronimie AREDS**

Nazwa stadium	Opis
A (wczesne stadium)	Obecność nielicznych (<20) średniej wielkości druz lub niewielkich zaburzeń pigmentacji siatkówki
B (średnio zaawansowane stadium)	Obecność co najmniej jednej dużej druzy, licznych druz średniej wielkości lub występowanie zaniku geograficznego, które nie obejmuje centrum plamki

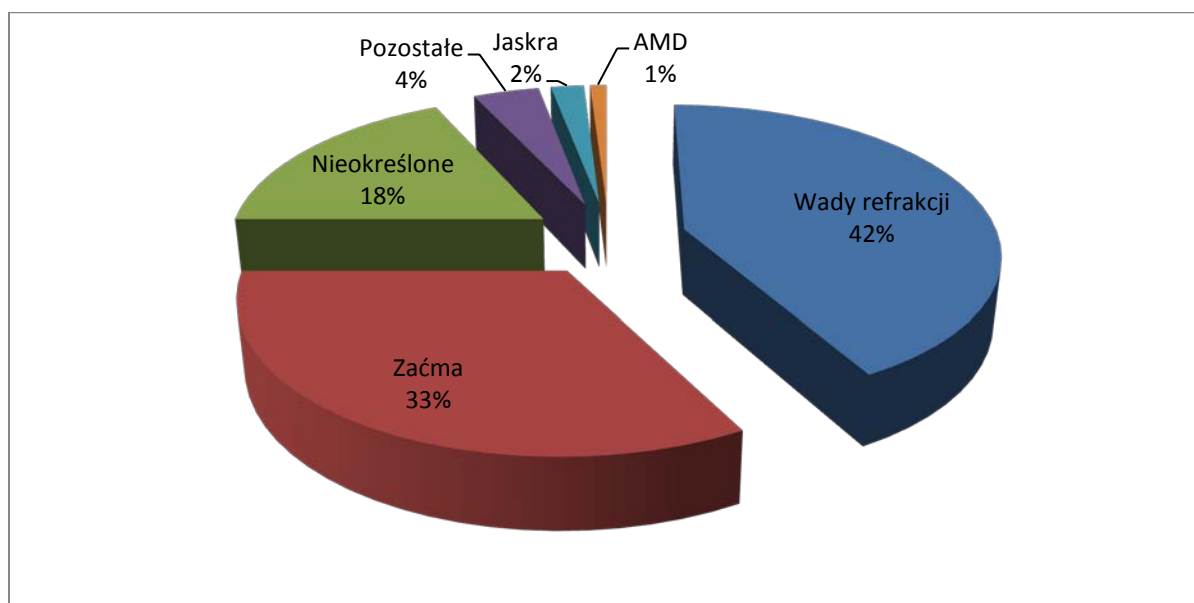
Nazwa stadium	Opis
C (zaawansowane)	W przypadku postaci suchej – obecność druzy i zanik geograficzny obejmujący środek plamki
D (późne)	W przypadku postaci mokrej – tworzenie nowych naczyń w obrębie naczyniówki oraz procesy zapalne wywołane przez ten stan

Źródło: opracowanie własne

### 3.3. Epidemiologia

Do głównych przyczyn upośledzenia narządu wzroku na świecie zalicza się: wady refrakcji (42%) oraz zaćmę (33%). Udział pozostałych przyczyn upośledzenia widzenia przedstawiono na poniższym wykresie. Warto zwrócić uwagę, iż zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest odpowiedzialne za wystąpienie upośledzenia widzenia u 1% chorych na świecie [17, 53].

**Wykres 1.**  
**Przyczyny upośledzenia widzenia na świecie (włączając utratę wzroku)**



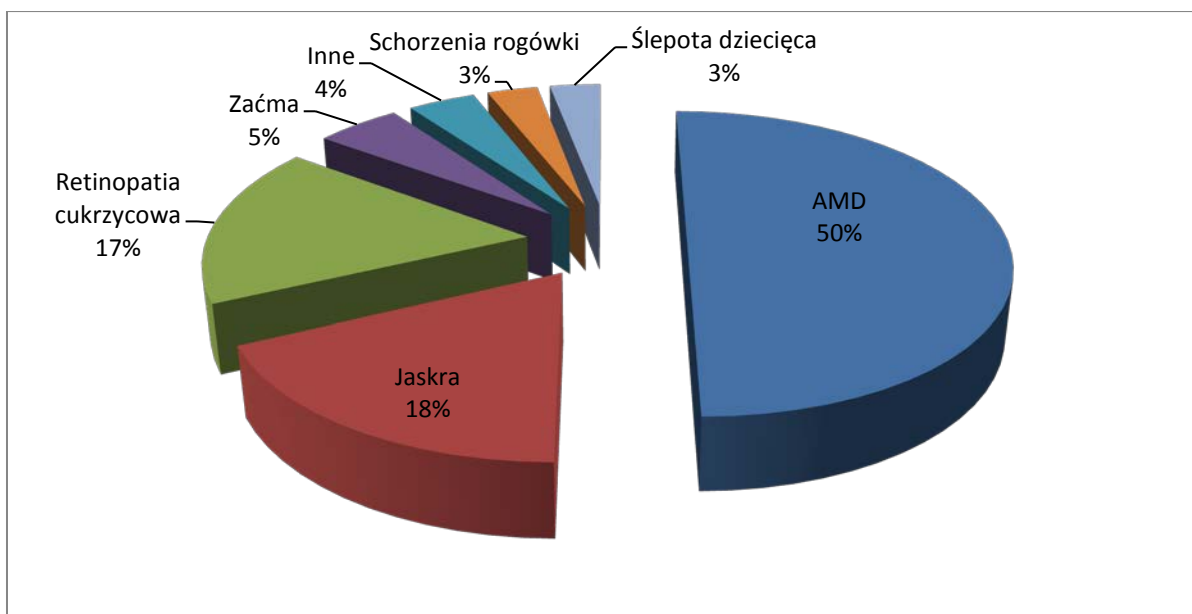
Źródło: opracowanie własne na podstawie [17]

Chorobą odpowiedzialną za niesprawność narządu wzroku w krajach rozwiniętych jest zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD), a w krajach rozwijających się zaćma. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest odpowiedzialne za upośledzenie widzenia u połowy chorych w krajach rozwiniętych, w sytuacji gdy w

oszacowaniach nie są uwzględniane wady refrakcji (dane na poniższym wykresie) [17]. Szczegóły odnośnie innych przyczyn wystąpienia nieprawidłowości w obrębie narządu wzroku w krajach rozwiniętych przedstawiono na poniższym wykresie (dane nie uwzględniają wad refrakcji) [17, 69, 82].

## Wykres 2.

### Przyczyny upośledzenia widzenia na świecie w krajach rozwiniętych (bez wad refrakcji)



Źródło: opracowanie własne na podstawie [17]

Na świecie liczba chorych na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem wynosi co najmniej 30-40 milionów osób [71]. Co roku notuje się około 500 tysięcy nowych przypadków AMD [51]. Dane epidemiologiczne z różnych części świata dotyczące występowania zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem są zgodne i wskazują na tendencję wzrostową zachorowań na tego typu schorzenie. Jest to związane z wydłużeniem średniego czasu życia [41, 51].

Choroba dotyczy osób po 45-50. roku życia i częstość jej występowania w tym wieku wynosi 8%. Częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem osiągając około 40% w populacji 80-latków. Wraz z wiekiem wrasta także częstość występowania zaawansowanej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem z 0,1% wśród 50-latków do 7,1% wśród osób powyżej 75 roku życia [71].

W Stanach Zjednoczonych na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem choruje 9 milionów osób. Do 2020 roku przewidywany jest wzrost częstości występowania tej choroby o ponad 50% [71].

Oszacowano, że w Polsce liczba chorych na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem wynosi około 1,2-1,5 miliona osób, z czego 10-15% choruje na postać wysiękową [71]. Roczna zapadalność na AMD rośnie wraz z wiekiem (5/1000 osób w wieku 60-69 lat, 30/1000 osób w przedziale wiekowym 70-79 lat, 104/1000 osób w przedziale wiekowym 80-89 lat) [5, 17].

### **3.4. Etiologia i czynniki ryzyka**

Mechanizm powstawania zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem nie został nadal dokładnie poznany [72]. Ze względu na wieloczynnikowy charakter tej choroby patogeneza zostaje ciągle niepewna [51].

Czynniki ryzyka mogącymi wpłynąć na wystąpienie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem są:

- wiek;
- płeć żeńska;
- palenie tytoniu;
- miażdżycy naczyń;
- nadciśnienie tętnicze;
- otyłość;
- mała aktywność fizyczna;
- zwiększona ekspozycja na promieniowanie UV [71].

W literaturze podkreślono także wpływ czynników genetycznych na rozwój zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Jedną z przyczyn powstania tego

schorzenia może być mutacja Y402H w obrębie genu CFH czynnika H układu dopełniacza [14, 30, 42]. Innymi mutacjami mogącymi mieć wpływ na powstanie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem są mutacje w obrębie genów: ABCA4, ELOVL4, FIBL-6, SOD2, APOE. Obecnie jednak nie wydaje się, że mutacje te występując pojedynczo mogą być odpowiedzialne za etiopatogenezę AMD [51, 76, 77].

Uważa się, że dieta bogata w antyoksydanty, cynk, selen, a także ograniczenie spożycia cukrów i tłuszczów może zapobiec i spowolnić rozwój zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [71].

### **3.5. Patomechanizm**

Poza uwarunkowaniami genetycznymi do rozwoju zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem przyczyniają się cztery procesy:

- lipofuscynogeneza;
- druzogeneza;
- proces zapalny;
- neowaskularyzacja (w przypadku postaci wysiękowej) [51].

#### **Lipofuscynogeneza**

Uszkodzenie komórek barwnikowych siatkówki jest pierwszym i głównym etapem powstania zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [50, 51]. W wyniku dysfunkcji komórek barwnikowych siatkówki dochodzi do odkładania się w komórce złogów lipofuscyny – „barwnika starości”. Substancje będące składnikami lipofuscyny ulegają procesom oksydacyjnym w wyniku ekspozycji na światło, promieniowania UVA oraz dużego stężenia tlenu w tkankach oka [51, 68, 79]. Składnikiem lipofuscyny o udowodnionej fotocytotoksyczności jest bis-retinoid pirymidoniowy oznaczony symbolem A2E – powstający z dwóch cząsteczek witaminy A (A2) oraz z etanoloaminy (E). Związek ten, wraz z innymi fotoreaktywnymi jeszcze nie do końca poznanymi cząsteczkami – składnikami lipofuscyny, jest silnym generatorem



wolnych rodników ponadtlenkowych, wykazujących działania uszkadzające wobec białek, lipidów i DNA komórek [51, 68].

### **Druzogeneza**

W tej fazie dochodzi do odkładania druzów (bezpostaciowych złogów zewnątrzkomórkowych) w przestrzeni pomiędzy komórkami barwnikowymi siatkówki, a wewnętrzną warstwą błony Brucha [11, 41, 51]. Druzy mają negatywny wpływ na sąsiadujące komórki barwnikowe siatkówki. Są przeszkodą pomiędzy komórkami barwnikowymi siatkówki i fotoreceptorami, a błoną Brucha i choriokapilarami powodują odwarstwienie funkcjonalnie zależnych od siebie struktur oraz upośledzenie wymiany składników pokarmowych i produktów przemiany materii [51].

### **Stan zapalny**

Druzy wpływają również na inicjowanie lokalnego, przewlekłego procesu zapalnego oraz aktywację układu immunologicznego [12, 51].

### **Neowaskularyzacja naczyniówkowa (podsiatkówkowa)**

Neowaskularyzacja naczyniówkowa występuje wyłącznie w postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Powoduje powstawanie licznych wyniesień i zgrubień w siatkówce. Nowo utworzone patologiczne naczynia krwionośne są mniej wytrzymałe, kruche, co skutkuje wynaczynieniami krwi oraz wysiękami. Procesami zdolnymi do przesunięcia równowagi pomiędzy czynnikami proangiogennymi, a antyangiogennymi na korzyść aktywatorów neowaskularyzacji są: hipoksja i niedokrwienie [51].

Nadrzędnymi regulatorami w procesie neowaskularyzacji naczyniówkowej są naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*) oraz czynnik wywodzący się z nabłonka barwnikowego siatkówki (PEDF, ang. *pigment epithelium derived factor*). Oba czynniki kontrolują stan unaczynienia [51].

Można wyróżnić różne postacie neowaskularyzacji naczyniówkowej:

- klasyczna;
- ukryta;

- mieszana [70].

Ukryta postać neowaskularyzacji naczyniówkowej (typ I neowaskularyzacji) charakteryzuje się obecnością wyraźnego zniekształcenia linii komórek barwnikowych siatkówki (RPE, ang. *retinal pigment epithelium*) z ogniskami odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki (PED, ang. *pigment epithelium detachment*), obecnością płynu podsiatkówkowego oraz obrzękiem siatkówki. Nowo utworzone niepełnowartościowe naczynia lokalizują się horyzontalnie pod komórkami barwnikowymi siatkówki [70].

Klasyczna postać neowaskularyzacji naczyniówkowej (typ II neowaskularyzacji) charakteryzuje się obecnością nowo utworzonych patologicznych naczyń w przestrzeni podsiatkówkowej. Błona neowaskularna ma charakter ogniskowy lub rozlany. Aktywnemu ognisku neowaskularyzacji towarzyszy obrzęk i pogrubienie siatkówki w okolicy błony oraz płyn podsiatkówkowy [70].

Mieszana postać neowaskularyzacji naczyniówkowej charakteryzuje się obecnością nowo utworzonych, niepełnowartościowych naczyń horyzontalnie pod komórkami barwnikowymi siatkówki, a także w przestrzeni podsiatkówkowej [70].

Podziału błon neowaskularyzacji naczyniówkowej można dokonać w zależności od ich położenia w stosunku do dołka. Zgodnie z tym kryterium błony dzieli się na:

- pozadołkowe (gdy odległość między centrum dołkowej strefy beznaczyniowej, a najbliższym fragmentem zmiany jest większa niż 200  $\mu\text{m}$ );
- okołodołkowe (gdy zmiana jest w bezpośrednim sąsiedztwie dołka);
- poddołkowe (gdy zmiana wchodzi bezpośrednio pod dołek) [59].

### **3.6. Objawy**

Pierwsze oznaki choroby są nieswoiste i trudne do uchwycenia. W wyniku obrzęków siatkówka unosi się, powodując subiektywne wrażenie krzywienia się linii prostych

w miejscu, na które jest skierowany wzrok, kontrastujące z prawidłowym przebiegiem na obrzeżach [51].

Główny objaw to mroczek centralny, czyli zaciemnienie środka oglądanego obrazu. Z czasem dochodzi do powiększania się mroczka centralnego z jednoczesnym zanikiem ostrości, kontrastu i barw w pozostałej części pola widzenia. Z czasem chory centralnie nie widzi już nic poza ciemną plamą – czyli traci użyteczną ostrość widzenia [51].

Upośledzenie widzenia związane z AMD wpływa istotnie na niezależność chorych w codziennym funkcjonowaniu obniżając ich jakość życia zarówno w wymiarze fizycznym jak również emocjonalnym i społecznym. Chorzy, u których wystąpiło zwyrodnienie plamki związane z wiekiem mają problemy: z czytaniem, pisaniem (litery stają się zamazane, przedmioty zniekształcone), rozpoznawaniem kolorów (rodzaj i czystość barw), dostrzeganiem szczegółów, rozpoznawaniem osób, samodzielnym wykonywaniem czynności dnia codziennego [28, 51, 67].

U chorych z wysiękową postacią AMD dotyczącą obu oczu w badaniach klinicznych odnotowano, znacząco niższą jakość życia, zwiększony niepokój oraz depresję, wyższą częstość występowania upadków oraz złamań, większą zależność od opiekunów oraz częstsze korzystanie z zasobów opieki zdrowotnej w porównaniu do chorych bez AMD [67].

Do typowych objawów towarzyszących wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem zaliczono:

- obecność płynu pod siatkówką i nabłonkiem barwnikowym siatkówki;
- obrzęki siatkówki;
- krwotoki podsiatkówkowe;
- wysięki;
- odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (surowicze lub krwotoczne) [70].

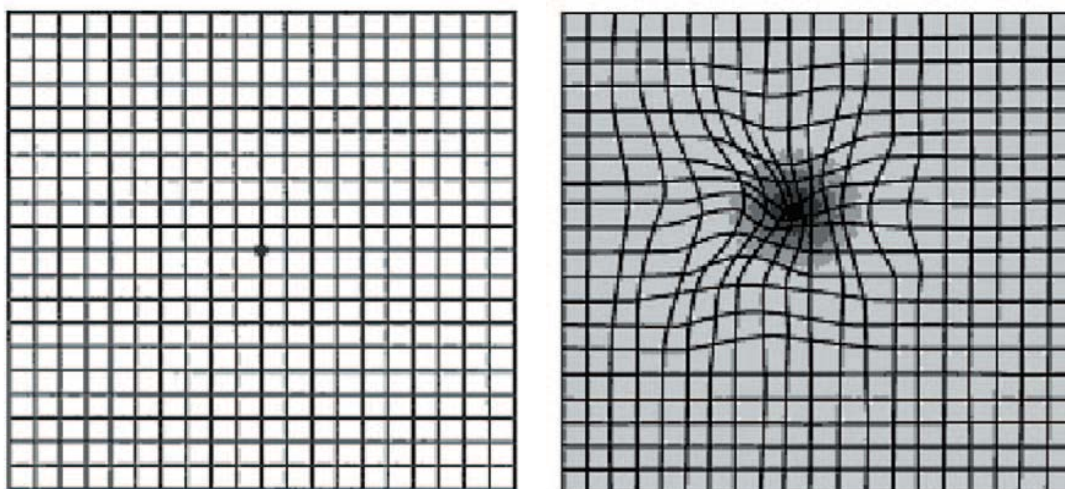
### 3.7. Rozpoznanie

W celu rozpoznania zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem pacjenci poddawani są różnym badaniom m.in.: wziernikowaniu dna oka, angiografii fluoresceinowej, angiografii indocyjaninowej, optycznej koherentnej tomografii [28].

Optyczna koherentna tomografia (ang. *optical coherence tomography* – OCT) jest metodą diagnostyczną pozwalającą na analizę struktury siatkówki dzięki jej tomograficznym przekrojom o wysokiej rozdzielczości. Podczas gdy angiografia fluoresceinowa i indocyjaninowa pozwalają przede wszystkim na wizualizację nabłonka barwnikowego, naczyń siatkówki i naczyniówki, OCT może pomóc w diagnostyce i obserwacji zmian w wewnętrznych warstwach siatkówki [70].

Do codziennego kontrolowania wzroku w warunkach domowych zalecane jest wykonywanie testu Amslera [51]. Poniżej przedstawiono przykładowy test do wykrywania pierwszych objawów AMD. Z lewej strony prawidłowo wszystkie linie widziane są jako proste (obraz widoczny u zdrowej osoby). Z prawej widoczny jest objaw „krzywienia” linii oraz ciemna plama w centrum pola widzenia, co jest charakterystyczne dla początków AMD [51].

**Rysunek 1.**  
**Test Amslera do wykrywania pierwszych objawów AMD**



Źródło: opracowanie własne na podstawie [51]

### 3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest jedną z najpowszechniejszych i nieodwracalnych przyczyn wystąpienia upośledzenia widzenia, a nawet utraty wzroku w populacji osób powyżej 60 roku życia [51].

Postać wysiękowa zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem ma zdecydowanie gorsze rokowanie w porównaniu do postaci suchej [51]. Postać sucha charakteryzuje się łagodniejszym i powolnym przebiegiem w porównaniu do postaci wysiękowej AMD [71]. Warto zauważyć, iż możliwe jest przejście z postaci suchej w postać wysiękową zwyrodnienia plamki, co związane jest z dużo gorszym rokowaniem [51].

Postać wysiękowa zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem charakteryzuje się dużym nasileniem oraz gwałtowną progresją [51]. W większości przypadków to postać wysiękowa odpowiada za znaczące uszkodzenia widzenia i prowadzi do ślepoty [28].

Do czynników, które sprzyjają rozwojowi choroby zaliczono: palenie tytoniu oraz niewyrównane ciśnienie tętnicze [51].

### 3.9. Leczenie

Leczenie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem umożliwia jedynie spowolnienie lub zahamowanie procesu prowadzącego do utraty widzenia, stanowi więc terapię paliatywną. Jak dotychczas leczenie przyczynowe nie istnieje i stanowi główne wyzwanie i cel prowadzonych wielu badań nad zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem [51].

#### Zabiegi okulistyczne

Dotychczasowymi metodami leczenia stosowanymi w terapii zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem są:

- terapia fotodynamiczna (PDT, ang. *photodynamic therapy*);
- fotokoagulacja laserowa;

- termoterapia przezręczniczna (TTT, ang. *transpupillary thermotherapy*) [51].

### Terapia fotodynamiczna

Metoda ta polega na dożylnym podaniu substancji fotouczulającej – werteporfiny (Visudyne®) oraz wzbudzeniu jej w miejscu zidentyfikowanych nowo powstałych patologicznych naczyń krwionośnych za pomocą lasera diodowego o długości 689 nm i małej energii [51]. Terapia fotodynamiczna jest stosowana zwykle co 3 miesiące. Liczba terapii w pierwszym roku wynosi 3-4, w kolejnych latach się zmniejsza [71]. Jest to terapia „objawowa”, prowadząca do przejściowej stabilizacji bądź eliminacji istniejących nieszczelnych patologicznych naczyń krwionośnych, nie zapobiega zaś ich tworzeniu [51]. Wskazania do zastosowania terapii fotodynamicznej są rygorystyczne i nie wszyscy chorzy z postacią wysiękową zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem mogą mieć przeprowadzony tego typu zabieg [51]. Terapia ta ma zastosowanie zwłaszcza w przypadku leczenia dominująco klasycznych błon poddołkowych [62] i małych ukrytych neowaskularyzacji naczyńiówkowych [71].

### Fotokoagulacja laserowa

Metoda ta polega na niszczeniu przy pomocy lasera argonowego lub innego działającego w obrębie spektrum światła widzialnego, ogniska patologicznego naczynia. Zabieg jest wykonywany w przypadku gdy doszło do nowotwórstwa naczyniowego w rejonie pozadołkowym [51].

### Termoterapia przezręczniczna

Zabieg obejmuje zastosowanie lasera diodowego emitującego falę o długości 810 nm, podnoszącego temperaturę w danym miejscu o około 5-10°C, co prowadzi do uszkodzenia śródbłonna patologicznych naczyń oraz zamknięcia światła naczynia [51].

## **Leki o działaniu antyangiogennym**

W praktyce lekarskiej szerokie zastosowanie mają także związki o działaniu antyangiogennym, które odpowiadają za hamowanie poszczególnych etapów neowaskularyzacji:

- inhibitory VEGF-A:
  - pegaptanib sodu,
  - ranibizumab,
  - bewacyzumab [51, 70, 71].

Terapia za pomocą inhibitorów VEGF-A (ang. *vascular endothelial growth factor A*) polega na blokowaniu aktywnych izoform czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego A, który prowadzi do rozwoju neowaskularyzacji naczyniówkowej [71]. Pegaptanib sodu blokuje wyłącznie izoformę VEGF<sub>165</sub>, natomiast ranibizumab i bewacyzumab blokują wszystkie aktywne izoformy VEGF-A [40].

Pegaptanib sodu jest zmodyfikowanym pegylowanym oligonukleotydem, który wiąże się wybiórczo i silnie z pozakomórkową formą śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF<sub>165</sub>) hamując jego aktywność. Podawany jest on za pomocą iniekcji doszkliskowych powtarzanych regularnie co 6 tygodni [21].

Ranibizumab jest nieselektywnym inhibitorem VEGF-A. Jest on fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko ludzkiemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń typu A (VEGF-A). Ranibizumab wiąże się z dużym powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>112</sub> i VEGF<sub>165</sub>) zapobiegając w ten sposób wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłonka i powstawania nowych naczyń, jak również do przecieku naczyniowego, czynniki uznawane za sprzyjające progresji wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem lub zaburzeń widzenia, spowodowanych albo cukrzycowym obrzękiem plamki albo obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki [20].

Iniekcje są podawane co miesiąc i kontynuowane do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku, tj. ostrości wzroku pacjenta utrzymującej się w trzech kolejnych

comiesięcznych badaniach, wykonywanych podczas leczenia ranibizumabem. Następnie chorzy powinni co miesiąc zgłaszać się na kontrolne badania ostrości wzroku [20].

Bewacyzumab jest rekombinowanym humanizowanym mysim przeciwciałem monoklonalnym anti-VEGF. Wiąże się on z czynnikiem wzrostu naczyń śródbłonna (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Podawany jest w postaci iniekcji doszklistkowych. Lek zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Avastin®* jest wskazany do stosowania w chorobach onkologicznych (m.in. nowotwór okrężnicy, piersi) w postaci dożylniej. Nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem [18]. Ponadto, należy podkreślić, że w wyniku stosowania bewacyzumabu w leczeniu AMD wykazano, że lek ten powoduje ciężkie zapalenia gałki ocznej i jałowe zapalenia wnętrza gałki ocznej [78]. W badaniu obserwacyjnym porównującym profil bezpieczeństwa bewacyzumabu i ranibizumabu stwierdzono, że u chorych otrzymujących bewacyzumab częściej występowały zgony z jakiegokolwiek przyczyny, udary mózgu i zawały mięśnia sercowego. W wyniku jednej z przeprowadzonych analiz wykazano również, że różnice dla tych efektów, z wyjątkiem zawałów, były istotne statystycznie [24, 39].

### **3.9.1. Wytyczne i rekomendacje zagraniczne**

#### **3.9.1.1. Wytyczne zagraniczne**

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem:

- wytyczne *The Royal College of Ophthalmologists* (RCO, brytyjska organizacja wydająca wytyczne okulistyczne, która edukuje okulistów, organizuje szkolenia w Wielkiej Brytanii i za granicą z zakresu okulistyki) z roku 2009 dotyczące leczenia zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem [59];



- wytyczne *Spanish Retina and Vitreous Society* (SERV, Hiszpańskie towarzystwo zajmujące się chorobami siatkówki i ciała szklanego) z roku 2009 dotyczące leczenia postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [63];
- wytyczne *American Academy of Ophthalmology* (AAO, Amerykańska Akademia Okulistyczna) z roku 2008 dotyczące leczenia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [1];
- wytyczne *International Council of Ophthalmology* (ICO, Międzynarodowa Rada Okulistyki) z roku 2008 dotyczące leczenia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (oparte na wytycznych AAO) [36];
- wytyczne *European Society of Retina Specialists* (EURETINA, Europejskie Towarzystwo Specjalistów zajmujących się leczeniem chorób siatkówki) z roku 2007 dotyczące leczenia postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [27].

Ze względu, iż powyższe wytyczne zostały wydane przed zarejestrowaniem afliberceptu nie uwzględniają niniejszego leku w leczeniu chorych z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

Terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny jest zalecana przez *The Royal College of Ophthalmologists* (RCO) u osób z postacią klasyczną lub dominująco klasyczną neowaskularyzacji naczyniówkowej [59]. *American Academy of Ophthalmology* (AAO) oraz *International Council of Ophthalmology* (ICO) [36] zaleca stosowanie terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny w leczeniu poddołkowej postaci neowaskularyzacji naczyniówkowej (zmiana nowa lub nawracająca, gdzie komponent klasyczny stanowi powyżej 50% zmiany, a wielkość zmiany w największym wymiarze nie jest większa niż 5400 mikronów) w przebiegu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, a także u chorych z ukrytą postacią neowaskularyzacji naczyniówkowej (ostrość wzroku poniżej 20/50) lub jeśli neowaskularyzacja naczyniówkowa zajmuje mniej niż 4 obszary tarczy nerwu wzrokowego (według MPS) w miejscu gdzie ostrość wzroku wynosi powyżej 20/50

[1]. *European Society of Retina Specialists (EURETINA)* zaleca stosowanie terapii fotodynamicznej w przypadku chorych z postacią dominująco klasyczną neowaskularyzacji naczyńkowej oraz ukrytej neowaskularyzacji mniejszej niż 4 obszary tarczy nerwu wzrokowego według MPS, gdzie komponent klasyczny stanowi powyżej 50% zmiany, a wielkość zmiany w największym wymiarze nie jest większa niż 5400 mikronów oraz w przypadku niedawnej progresji choroby [27]. *Spanish Retina and Vitreous Society (SEVR)* zaleca stosowanie terapii fotodynamicznej w przypadku gdy nie jest możliwe doszkliskowe podanie preparatów antyangiogennych [63].

Ranibizumab jest zalecany przez *The Royal College of Ophthalmologists (RCO)* [59], *American Academy of Ophthalmology (AAO)* [1], *International Council of Ophthalmology (ICO)* [36] oraz *Spanish Retina and Vitreous Society (SEVR)* [63] w leczeniu chorych z poddołkową postacią neowaskularyzacji naczyńkowej w przebiegu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Ponadto *European Society of Retina Specialists (EURETINA)* zaleca stosowanie ranibizumabu we wszystkich typach zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [27].

*American Academy of Ophthalmology (AAO)* [1] oraz *International Council of Ophthalmology (ICO)* [36] zaleca stosowanie pegaptanibu w leczeniu poddołkowej neowaskularyzacji naczyńkowej (zmiana nowa lub nawracająca, postać dominująco klasyczna, o rozmiarze nie więcej niż 12 obszarów tarczy nerwu wzrokowego według *Macular Photocoagulation Study*) w przebiegu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz u chorych z minimalnie klasyczną lub ukrytą postacią (bez klasycznej postaci) neowaskularyzacji naczyńkowej, w przypadku gdy początkowa zmiana chorobowa nie jest większa niż 12 obszarów tarczy nerwu wzrokowego, podsiatkówkowy krwotok związany z neowaskularyzacją obejmuje nie więcej niż 50% zmiany i/lub są obecne lipidy i/lub chory utracił co najmniej 15 liter ostrości wzroku podczas mijających 12 tygodni. *Spanish Retina and Vitreous Society (SEVR)* zaleca stosowanie pegaptanibu w drugim rzucie w przypadku gdy ranibizumab jest przeciwwskazany lub doszło do odrzucenia leczenia za pomocą ranibizumabu [63].

*The Royal College of Ophthalmologists* (RCO) [59], *American Academy of Ophthalmology* (AAO) [1], *International Council of Ophthalmology* (ICO) [36], *Spanish Retina and Vitreous Society* (SEVR) [63] podkreślają, że bewacyzumab nie jest obecnie zarejestrowany w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *The Royal College of Ophthalmologists* (RCO) [59], *European Society of Retina Specialists* (EURETINA) [27] zwracają uwagę na korzystny wpływ bewacyzumabu w krótkoterminowym leczeniu wewnątrzgałkowej neowaskularyzacji naczyńkowej. *Spanish Retina and Vitreous Society* (SEVR) [63] wskazuje, że bewacyzumab może być alternatywną metodą leczenia dla chorych nie spełniających kryteriów włączenia do terapii za pomocą ranibizumabu.

Fotokoagulacja laserowa jest zalecana przez *American Academy of Ophthalmology* (AAO) [1] oraz *International Council of Ophthalmology* (ICO) [36] w klasycznej postaci (nowa lub nawracająca zmiana, zewnątrzdołkowa) wysiękowego AMD, może być stosowana także w przypadku okołodołkowej postaci neowaskularyzacji naczyńkowej. Z powodu utraty wzroku związanej z przeprowadzeniem fotokoagulacji laserowej, powyższego zabiegu nie można uznać za leczenie pierwszego rzutu poddołkowej neowaskularyzacji.

*The Royal College of Ophthalmologists* (RCO) [59] wskazuje, że wraz z nadejściem nowszych i lepszych metod leczenia fotokoagulacja laserowa jest rzadko wskazana do stosowania w leczeniu poddołkowej neowaskularyzacji, ale może być brana pod uwagę przy małych zmianach (poddółkowych) gdy ostrość wzroku jest zbyt słaba by rozważać inne sposoby leczenia.

*Spanish Retina and Vitreous Society* (SEVR) [63] wskazuje, że fotokoagulacja laserowa może być stosowana u chorych z dominująco klasyczną postacią pozadołkowej oraz okołodołkowej neowaskularyzacji w przebiegu AMD. Ze względu na wysoki odsetek nawrotów (50%) oraz ryzyko wystąpienia nieodwracalnego mroczka preferuje się jednak stosowanie leków o właściwościach antyangiogennych.

*European Society of Retina Specialists* (EURETINA) [27] zaleca stosowanie fotokoagulacji laserowej w przypadku nawrotowej, dużej, zewnątrzdołkowej neowaskularyzacji naczyńkowej, gdy dochodzi do nieodwracalnego włóknienia

lub zanikowych zmian w przebiegu AMD. Fotokoagulacja nie powinna być stosowana w przypadku okołodołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej gdy laser może oddziaływać na centralną część dołka. Fotokoagulacja laserowa nie jest zalecana jako terapia pierwszego rzutu w postaci poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej w przebiegu AMD.

Ponadto każda z powyższych organizacji: *The Royal College of Ophthalmologists* (RCO) [59], *American Academy of Ophthalmology* (AAO) [1] oraz *International Council of Ophthalmology* (ICO) [36], *Spanish Retina and Vitreous Society* (SEVR) [63], *European Society of Retina Specialists* (EURETINA) [27] zwraca uwagę na duże ryzyko nawrotów przy zastosowaniu tego typu zabiegu w leczeniu neowaskularyzacji.

Szczegółowy opis wytycznych zamieszczono w poniższej tabel.

**Tabela 2.**  
**Podsumowanie zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
RCO 2009 [59]	<p>Chorzy z AMD , u których wykonywany jest zabieg fotokoagulacji z użyciem lasera argonowego powinni mieć go wykonanego w ciągu tygodnia od momentu przeprowadzenia angiografii fluoresceinowej. Pacjenci muszą być ostrzeżeni, że leczenie może spowodować wystąpienie trwałych mroczków, co może wymagać stałego monitoringu. Nawroty choroby występują zwykle w przypadku poddołkowej postaci neowaskularyzacji naczyńkowej (w takim przypadku zaleca się zastosowanie dodatkowego leczenia). Większość nawrotów zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem po zastosowaniu <u>fotokoagulacji laserowej</u> występuje w ciągu pierwszego roku od przeprowadzenia zabiegu.</p> <p>Wraz z nadejściem nowszych i lepszych metod leczenia fotokoagulacja laserowa jest rzadko wskazana do stosowania w leczeniu podołkowej neowaskularyzacji, ale może być brana pod uwagę pod przy małych zmianach (podołkowych) gdy ostrość wzroku jest zbyt słaba by rozważać inne sposoby leczenia. Nawroty po zastosowaniu fotokoagulacji laserowej odnotowywane w badaniach klinicznych występowały często tj. u 54% chorych w trakcie 5 letniego okresu obserwacji w przypadku zmian pozadołkowych i u 50% chorych w 2 okresie obserwacji w przypadku zmian okołodołkowych.</p>	b/d
	<p>Zaleca się stosowanie <u>terapii fotodynamicznej</u> u osób z postacią klasyczną lub dominująco klasyczną neowaskularyzacji naczyńkowej. Terapia fotodynamiczna powinna być wykonywana w ciągu 1-2 tygodnia od rozpoczęcia angiografii fluorescencyjnej.</p>	b/d
	<p>Obecnie jest niewiele dowodów potwierdzających pomocnicze stosowanie <u>kortykosteroidów i terapii fotodynamicznej</u></p>	b/d
	<p><u>Operacja</u> (chirurgia podplamkowa) nie zwiększa szansy na stabilizację lub poprawę ostrości wzroku i jest związana z wysokim ryzykiem wystąpienia odwarstwienia siatkówki, ale zmniejsza ryzyko ciężkiej utraty wzroku w porównaniu z obserwacją</p>	b/d
	<p><u>Radioterapia</u> inaktywuje szybko proliferujące komórki. Odnotowano istnienie wielu badań klinicznych oceniających zastosowanie radioterapii w AMD, wyniki niektórych z nich wykazały znaczące korzyści kliniczne po zastosowaniu tego typu leczenia. Jedną z trudności pojawiającą się przy zastosowaniu radioterapii jest określenie optymalnego sposobu leczenia (m.in. ustalenie dawki promieniowania)</p>	b/d
	<p><u>Ranibizumab</u> oraz <u>pegaptanib</u> mogą być stosowane w leczeniu chorych z podołkową postacią neowaskularyzacji naczyńkowej w przebiegu AMD. Chociaż nie ma bezpośrednich porównań obydwu leków, ranibizumab wydaje się być skuteczniejszym preparatem</p>	b/d
	<p><u>Bewacyzumab</u> nie jest zarejestrowany w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Obecnie brak długoterminowych wyników badań dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania doszkliskowego bewacyzumabu w leczeniu tego schorzenia. Dane z dotychczasowych badań (małych badań bez grupy kontrolnej, retrospektywnych) wskazują na skuteczność bewacyzumabu w analizowanym wskazaniu</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Nie ma wystarczająco dużo dowodów potwierdzających, że <u>leczenie skojarzone (PDT i ranibizumab)</u> jest lepsze niż monoterapia za pomocą <u>ranibizumabu</u>	b/d
	Chorzy z pozadołkową lokalizacją neowaskularyzacji naczyńkowej powinni być leczeni za pomocą fotokoagulacji laserowej jak opisano w protokole MPS lub za pomocą leków anti-VEGF, jeśli leczenie laserowe zakłóca prawidłowe widzenie. Laserowa fotokoagulacja nie jest rekomendowana u chorych z poddołkową lub okołodołkową neowaskularyzacją naczyńkową z powodu natychmiastowej utraty widzenia, która pochodzi z dołka fotoreceptorów i uszkodzenia nabłonka barwnikowego siatkówki lub późniejszego wdzierania się blizny do dołka	b/d
	Leczeniem pierwszego rzutu u chorych z dominująco klasyczną postacią poddołkowej/okołodołkowej neowaskularyzacji naczyńkowej jest stosowanie leków anti-VEGF. U chorych z dominująco klasyczną postacią AMD o lokalizacji poddołkowej lub okołodołkowej można zastosować w pierwszej linii leczenia także PDT lub leczenie skojarzone w przypadku gdy regularne wizyty w klinice są utrudnione. Wyniki leczenia skojarzonego mogą nie być aż tak dobre jak po zastosowaniu leków anti-VEGF w monoterapii	b/d
	W przypadku chorych z ukrytą poddołkową/okołodołkową neowaskularyzacją naczyńkową zaleca się stosowanie leków anti-VEGF w przypadku niedawnej progresji choroby	b/d
	W przypadku chorych z minimalnie klasyczną postacią poddołkowej/okołodołkowej neowaskularyzacji naczyńkowej leczeniem pierwszego rzutu jest podanie doszklistkowe leków anti-VEGF	b/d
<b>SEVR 2009 [63]</b>	Obecnie <u>terapia fotodynamiczna</u> nie jest uważana za leczenie z wyboru i zaleca się jej stosowanie w przypadku gdy nie jest możliwe doszklistkowe podanie leków antyangiogennych.	b/d
	Fotokoagulacja laserowa może być stosowana u chorych z dominująco klasyczną postacią pozadołkowej oraz okołodołkowej neowaskularyzacji w przebiegu AMD. Jednakże trzeba mieć na uwadze wysoki odsetek nawrotów (50%) i ryzyko wystąpienia nieodwracalnego mroczka. Z tego względu preferuje się stosowanie leków o właściwościach antyangiogennych	b/d
	Obecnie wskazania do <u>witrektomii</u> zmniejszyły się. Może dojść po niej do masywnych krwotoków podsiatkówkowych jako powikłań wysiękowej postaci AMD	b/d
	Zaleca się stosowanie <u>pegaptanibu</u> w drugim rzucie w przypadku gdy ranibizumab jest przeciwwskazany lub doszło do odrzucenia leczenia za pomocą ranibizumabu	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Doszkliskowe podanie <u>ranibizumabu</u> w dawce 0,5 mg prowadzi do znaczącej poprawy ostrości wzroku w przypadku chorych z postacią poddołkową neowaskularyzacji naczyniówkowej. Ranibizumab jest zalecany do stosowania w pierwszym rzucie	b/d
	<u>Bewacyzumab</u> nie jest zarejestrowany do stosowania u chorych z wysiękową postacią AMD. Bewacyzumab może być metodą leczenia dla chorych nie spełniających kryteriów włączenia do terapii za pomocą ranibizumabu	b/d
AAO 2008 [1]	<u>Ranibizumab</u> w postaci doszkliskowych iniekcji w dawce 0,5 mg jest zalecany w leczeniu postaci poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej w przebiegu wysiękowej postaci AMD	A-I
	<u>Bewacyzumab</u> w postaci doszkliskowych iniekcji jest zalecany w leczeniu postaci poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej w przebiegu wysiękowej postaci AMD	A-I
	Okuliści powinni poinformować, że <u>bewacyzumab</u> nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu (chory powinien podpisać świadomą zgodę na zastosowanie bewacyzumabu poza zarejestrowanymi wskazaniami)	A-III
	<u>Pegaptanib sodu</u> w postaci doszkliskowych iniekcji w dawce 0,3 mg jest zalecany do stosowania w leczeniu poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej (zmiana nowo zdiagnozowana lub nawracająca, postać dominująco klasyczna, o rozmiarze nie więcej niż 12 obszarów tarczy nerwu wzrokowego według Macular Photocoagulation Study), w przebiegu wysiękowej postaci AMD. Ta dawka pegaptanibu jest zalecana także wśród chorych z minimalnie klasyczną lub ukrytą postacią (bez klasycznej postaci) neowaskularyzacji naczyniówkowej, w przypadku gdy początkowa zmiana chorobowa nie jest większa niż 12 tarczy nerwu wzrokowego, podsiatkówkowy krwotok związany z neowaskularyzacją obejmuje nie więcej niż 50% zmiany i/lub są obecne lipidy i/lub chory utracił co najmniej 15 liter ostrości wzroku podczas wcześniejszych 12 tygodni	A-I
<u>Terapia fotodynamiczna</u> ze zastosowaniem werteporfiny jest zalecana do stosowania w leczeniu postaci poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej (zmiana nowa lub nawracająca, gdzie komponent klasyczny stanowi powyżej 50% zmiany, a wielkość zmiany w największym wymiarze nie jest większa niż 5400 mikronów) w przebiegu wysiękowej postaci AMD. Terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny jest zalecana także u chorych z ukrytą postacią neowaskularyzacji naczyniówkowej (ostrość wzroku poniżej 20/50) lub jeśli neowaskularyzacja naczyniówkowa zajmuje mniej niż 4 obszary tarczy nerwu wzrokowego w miejscu gdzie ostrość wzroku wynosi powyżej 20/50	A-I	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p><u>Fotokoagulacja laserowa</u> jest zalecana do stosowania w przebiegu klasycznej postaci (nowa lub nawracająca zmiana, zewnątrzdołkowa wysiękowego AMD, może być stosowana także w przypadku okołodołkowej postaci neowaskularyzacji naczyńiówkowej. Rozszerzenie się mroczka z lub bez utraty ostrości wzroku nie jest powikłaniem zabiegu fotokoagulacji laserowej, ale przewidywanym efektem po zastosowaniu tego typu leczenia. Większość nawrotów po zastosowaniu fotokoagulacji laserowej występuje w ciągu pierwszego roku od przeprowadzenia zabiegu. Z powodu utraty wzroku związanej z przeprowadzeniem fotokoagulacji laserowej, zabiegu tego nie można uznać za leczenie pierwszego rzutu poddołkowej neowaskularyzacji w przebiegu AMD.</p>	A-I
ICO 2008 [36]	Wytyczne identyczne z wytycznymi AAO (dane zaczerpnięte ze strony AAO)	
EURETINA 2007 [27]	<p><u>Fotokoagulacja</u> jest odpowiednią terapią w przypadku nawrotowej, dużej, pozadołkowej neowaskularyzacji naczyńiówkowej, gdy dochodzi do nieodwracalnego włóknienia lub zanikowych zmian w przebiegu AMD. Fotokoagulacja nie powinna być stosowana w przypadku okołodołkowej neowaskularyzacji naczyńiówkowej gdy laser może oddziaływać na centralną część dołka. Fotokoagulacja laserowa nie jest zalecana jako terapia pierwszego rzutu w postaci poddołkowej neowaskularyzacji naczyńiówkowej w przebiegu AMD. Przy wyborze fotokoagulacji laserowej jako jednej z metod leczenia pozadołkowej oraz okołodołkowej neowaskularyzacji należy mieć na uwadze duże ryzyko nawrotów.</p>	Poziom I*
	<p><u>Terapia fotodynamiczna</u> z zastosowaniem werteporfiny jest standardową terapią w przypadku postaci dominująco klasycznej neowaskularyzacji naczyńiówkowej, ukrytej neowaskularyzacji mniejszej niż 4 obszary tarczy nerwu wzrokowego według Macular Photocoagulation Study oraz w przypadku wystąpienia niedawnej progresji choroby. Zaletami tej metody są bezpieczeństwo i trwałość</p>	Poziom I**
	<p><u>Leczenie skojarzone za pomocą terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny i doszkilstkowego podania triamcynolonu</u> jest dobrą alternatywą w przypadku chorych, którzy preferują ograniczoną liczbę niezbędnych zabiegów medycznych i mogą liczyć na stosunkowo stabilną sytuację zdrowotną w dłuższej perspektywie czasu. To czy kortykosteroidy powinny być stosowane jako część standardowej opieki z PDT zależy od wyników toczących się badań klinicznych (wyniki kilku serii przypadków o dużej liczebności, dotyczące zastosowania tych leków są obiecujące)</p>	Poziom II i III <sup>^</sup>
	<p>Korzyści terapeutyczne związane ze stosowaniem <u>pegaptanibu</u> są porównywalne do korzyści uzyskanych podczas terapii fotodynamicznej (monoterapia) z mniejszą liczbą niezbędnych terapii za pomocą PDT. Szansa na znaczącą poprawę ostrości wzroku jest stosunkowo niska (6%)</p>	Poziom I***
<p><u>Ranibizumab</u> jest stosowany we wszystkich typach postaciach AMD, częste zastrzyki są dobrze tolerowane. Bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu jest bardzo wysokie. Zagrożenia i środki bezpieczeństwa związane z tą procedurą medyczną są identyczne jak w przypadku zastosowania innych leków antyangiogennych (np. pegaptanibu)</p>	Poziom I <sup>#</sup>	



Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p><u>Leczenie skojarzone za pomocą terapii fotodynamicznej oraz leków antyangiogennych</u> (takich jak ranibizumab lub pegaptanib) jest skuteczne i bezpieczne w przypadku wystąpienia postaci dominująco klasycznej neowaskularyzacji naczyńkowej. Doświadczenia w zakresie stosowania tego typu terapii skojarzonej w przypadku innych postaci AMD są ograniczone. Rokowanie w przypadku zastosowania takiej terapii skojarzonej wydaje się być podobne do rokowania po zastosowaniu któregoś z leków antyangiogennych w monoterapii.</p>	Poziom I <sup>##</sup>
	<p>W przypadku <u>bewacyzumabu</u> udowodniono korzystny wpływ tego leku w krótkoterminowym leczeniu wewnątrzgałkowej neowaskularyzacji. Obecnie jednak brak wyników długoterminowych badań mogących ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych (kilku serii przypadków bez grupy kontrolnej i retrospektywnych opartych na dużej liczbie chorych) uznano, że bewacyzumab może mieć korzystny efekt w na krótkoterminowym leczeniu wewnątrzgałkowej neowaskularyzacji. Wymagana jest zgoda chorego na zastosowanie bewacyzumabu poza zarejestrowanymi wskazaniami</p>	Poziom III <sup>^</sup>

A-I - wytyczne bardzo ważne z punktu widzenia opieki medycznej, oparte na podstawie wyników z co najmniej jednego, dobrze przeprowadzonego, zaprojektowanego, randomizowanego badania klinicznego. Może zawierać metaanalizę randomizowanych badań klinicznych.

A-III - wytyczne bardzo ważne z punktu widzenia opieki medycznej, oparte na podstawie wyników: badań opisowych, badań typu *case study*, raportów komitetów/organizacji.

\*wytyczne oparte na badaniu o akronimie MPS.

\*\*wytyczne oparte na wynikach badania o akronimie TAP oraz badania o akronimie VIP.

\*\*\*wytyczne oparte na wynikach badania o akronimie VISION.

#wytyczne oparte na wynikach badania o akronimie ANCHOR, MARINA, PIER.

##wytyczne oparte na wynikach badania o akronimie FOCUS i PROTECT.

^wytyczne oparte na badaniach opisowych, typu *case study*, opiniach ekspertów.

^^wytyczne oparte na małych, prospektywnych badaniach i dużych interwencyjnych badaniach bez randomizacji.

Źródło: opracowanie własne.

### 3.9.1.2. Rekomendacje zagraniczne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 15 dokumentów opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące leków stosowanych w terapii postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem:

- rekomendacja *North East Treatment Advisory Group* (NHS NETAG - Narodowa Służba Zdrowia, Północno-wschodnia Grupa Doradcza ds. Leków) dotycząca afliberceptu z 2013 roku [75];
- rekomendacje *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) dotyczące:
  - afliberceptu z 2013 roku [47];
  - ranibizumabu oraz pegaptanibu z 2008 roku (aktualizacja 2012 rok) [49];
  - terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny z roku 2003 [47];
- rekomendacje *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC – australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych) dotyczące:
  - afliberceptu z 2012 roku [54];
  - ranibizumabu z 2007 roku [55];
  - werteporfiny z 2005 roku [56];
- rekomendacje *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) dotyczące:
  - ranibizumabu z 2008 roku [15];
  - pegaptanibu z 2006 roku [16];

- rekomendacje *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Szkockie Konsorcjum ds. Leków) dotyczące:
  - afliberceptu z 2013 roku [64];
  - ranibizumabu z 2007 roku [66];
  - pegaptanibu z 2006 roku [65];
- rekomendacje *Haute Autorité de Santé* (HAS – francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) dotyczące:
  - werteporfiny z 2009 roku [33];
  - ranibizumabu z 2007 roku [31];
  - pegaptanibu z 2006 roku [32].

### Aflibercept

Odnaleziono cztery rekomendacje dotyczące afliberceptu. Australijska agencja oceny technologii medycznych *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) wydała w 2012 roku rekomendację odnośnie finansowania afliberceptu ze środków publicznych. Rekomendacja była pozytywna i została przeprowadzona w oparciu o analizę minimalizacji kosztów w populacji ograniczonej do podgrupy chorych z neowaskularyzacją naczyńkową (CNV, ang. *choroidal neovascularization*) o lokalizacji poddołkowej związanej z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [54]. Rekomendacja NHS NETAG z 2013 roku również była pozytywna. Wskazano, że aflibercept jest skuteczny i rekomendowane jest jego stosowanie w leczeniu nowozdiagnozowanej, wcześniej nieleczonej wysiękowej postaci AMD, nie jest natomiast rekomendowany w leczeniu AMD opornego na wcześniejszą terapię lekami biologicznymi. W rekomendacji eksperci wskazali również, że porównywalne efekty zdrowotne dla afliberceptu i ranibizumabu można uzyskać przy mniejszej liczbie iniekcji afliberceptu i mniej intensywnym monitoringu chorego [75]. Podobnie jak dwie poprzednie, rekomendacje SMC i NICE z 2013 roku

były pozytywne a stosowanie afliberceptu było rekomendowane u chorych z wysiękową postacią AMD [47, 64].

### Ranibizumab

*National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [49] wydał w 2008 roku (aktualizacja 2012) pozytywną rekomendację odnośnie finansowania ranibizumabu u chorych z wysiękową postacią AMD w przypadku gdy: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) wynosi pomiędzy 6/12 a 6/96; brak stałych uszkodzeń dołka środkowego; wymiary zmiany mniejsze bądź równe 12 obszarów tarczy nerwu wzrokowego w największym wymiarze; doszło do progresji choroby (istnieją dowody na wzrost naczyń krwionośnych lub niedawno wystąpiły zmiany ostrości wzroku) i producent zapewnia dostęp do ranibizumabu.

*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [55] rekomenduje ranibizumab do stosowania u chorych z neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV) o lokalizacji poddołkowej związanej z wysiękową postacią AMD. *Haute Autorité de Santé* (HAS) [31] również rekomenduje ranibizumab do stosowania u chorych z dominującą klasyczną neowaskularyzacją naczyniówkową o lokalizacji poddołkowej w przebiegu wysiękowej postaci AMD.

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [15] wydała w 2008 roku pozytywną rekomendację odnośnie finansowania ranibizumabu u chorych z wysiękową postacią AMD w przypadku, gdy liczba podań leku jest ograniczona do 15 fiolek na pacjenta, w leczeniu lepiej widzącego oka.

*Scottish Medicines Consortium* (SMC) [66], rekomenduje finansowanie ranibizumabu ze środków publicznych w wysiękowej postaci AMD.

### Pegaptanib

*Scottish Medicines Consortium* (SMC) w 2006 roku wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania pegaptanibu ze środków publicznych ograniczoną do pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem oraz ostrością wzroku pomiędzy 6/12, a 6/60 [65].

*Haute Autorité de Santé* (HAS) wydała w 2006 roku pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania pegaptanibu ograniczoną do chorych z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem z neowaskularyzacją naczyńkową o lokalizacji poddołkowej [32].

*National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) w 2008 roku (aktualizacja 2012 rok) oraz *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) w 2006 roku wydały negatywne rekomendacje dotyczące finansowania pegaptanibu ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [16, 49].

#### Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem werteporfiny

*National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) w 2003 roku wydał pozytywną rekomendację odnośnie stosowania terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny u chorych z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, u których potwierdzono wystąpienie klasycznej nieukrytej, poddołkowej postaci neowaskularyzacji naczyńkowej z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) wynoszącą co najmniej 6/60 [47].

Jednocześnie *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) w 2003 roku uznał, że terapia fotodynamiczna nie jest rekomendowana u chorych z dominująco klasyczną postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyńkowej związanej z wysiękową postacią AMD. Nie rekomenduje się także stosowania terapii fotodynamicznej w ukrytej postaci neowaskularyzacji naczyńkowej związanej z wysiękowym AMD [47].

#### Werteporfina

*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) z 2005 roku rekomenduje stosowanie werteporfiny u chorych z dominująco klasyczną postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [56].

*Haute Autorité de Santé* (HAS) wydała w 2009 roku pozytywną rekomendację odnośnie stosowania werteporfiny u chorych z dominująco klasyczną postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyńkowej w przebiegu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem i więcej niż 50% widocznych nowych naczyń, a także

u chorych z ukrytą postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej, u których doszło do progresji choroby z wyjątkiem chorych z odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki i/lub innej niż początkowa anastomoza naczyniówki z włóknieniem [33].

Szczegółową charakterystykę rekomendacji zawartych w poszczególnych dokumentach zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem**

Organizacja wydania rekomendacji	Rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
NHS NETAG [75]	2013	Aflibercept	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aflibercept jest rekomendowany w leczeniu nowo zdiagnozowanej, wcześniej nieleczonej wysiękowej postaci AMD;</li> <li>Nie jest rekomendowane w leczeniu epizodu AMD opornego na wcześniejszą terapię lekami biologicznymi takimi jak ranibizumab;</li> <li>Ekspertki wskazali, że dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata, skuteczność i bezpieczeństwo afliberceptu i ranibizumabu są porównywalne. Ponadto, wykazano, że zaobserwowane efekty kliniczne po zastosowaniu afliberceptu można uzyskać przy mniejszej liczbie iniekcji oraz mniej intensywnym monitorowaniu chorego niż w przypadku ranibizumabu</li> <li>Odnotowano również, że najnowsze dane wskazują na skuteczność afliberceptu w leczeniu AMD opornego na leczenie lekami z grupy anty-VEGF takimi jak bewacyzumab i ranibizumab, jednak jakość dowodów jest niewystarczająca, żeby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo leku w tej grupie chorych</li> </ul>
NICE [49, 47, 48]	2013	Aflibercept	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aflibercept jest rekomendowany do stosowania u chorych z wysiękową postacią AMD w przypadku gdy: <ul style="list-style-type: none"> <li>jest stosowany zgodnie z zasadami określonymi w rekomendacji dla ranibizumabu;</li> <li>cena leku będzie zgodna z tą ustaloną w ramach programu dostępu chorych do leku;</li> </ul> </li> <li>Chorzy aktualnie stosujący aflibercept nie spełniający kryteriów określonych powyżej, powinni kontynuować terapię aż do momentu, kiedy lekarz uzna za właściwe jej zakończenie</li> </ul>

Organizacja wydania rekomendacji	Rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
	2008 (aktualizacja 2012)	Ranibizumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ranibizumab jest rekomendowany do stosowania u chorych z wysiękową postacią AMD w przypadku gdy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) wynosi pomiędzy 6/12 a 6/96;</li> <li>brak stałych uszkodzeń dołka środkowego;</li> <li>wymiary zmiany mniejsze bądź równe 12 obszarów tarczy nerwu wzrokowego w największym wymiarze;</li> <li>doszło do progresji choroby (istnieją dowody na wzrost naczyń krwionośnych lub niedawno wystąpiły zmiany ostrości wzroku) i</li> <li>producent zapewnia dostęp do ranibizumabu (aktualizacja 2012)</li> </ul> </li> <li>Kontynuacja terapii za pomocą ranibizumabu jest rekomendowana wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie</li> <li>Kryteria odstawienia leczenia obejmują stałe pogorszenie ostrości wzroku, zmiany w siatkówce wskazujące na nieadekwatną odpowiedź na leczenie</li> </ul>
		Pegaptanib	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie jest rekomendowany do stosowania u chorych z wysiękową postacią AMD</li> <li>Osoby przyjmujące pegaptanib w celu leczenia jakichkolwiek zmian powinni kontynuować terapię do momentu gdy ich lekarze uznają za stosowne przerwanie leczenia</li> </ul>
	2003	Terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny	Pozytywna i negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia fotodynamiczna jest rekomendowana do stosowania u chorych z wysiękową postacią AMD, u których potwierdzono wystąpienie klasycznej, nieukrytej poddołkowej postaci neowaskularyzacji naczyniówkowej i u których najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) wyniosła co najmniej 6/60</li> <li>Terapia fotodynamiczna nie jest rekomendowana do stosowania u chorych z dominującą klasyczną postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej związanej z wysiękową postacią AMD (z wyjątkiem części trwających lub nowych badań klinicznych, które zostały zaprojektowane by wykazać odpowiednie wyniki dotyczące m.in. długoterminowych efektów, jakości życia, kosztów)</li> <li>Nie uznano za zasadne stosowanie terapii fotodynamicznej w ukrytej postaci neowaskularyzacji naczyniówkowej związanej z wysiękowym AMD ze względu na fakt, iż lek ten w momencie wydania oceny nie został dopuszczony do obrotu</li> </ul>
<b>PBAC</b> [54, 55, 56]	2012	<b>Aflibercept</b>	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aflibercept jest rekomendowany do stosowania u chorych z neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV) o lokalizacji poddołkowej związanej z wysiękową postacią AMD w oparciu o analizę minimalizacji kosztów</li> <li>Nie ma dowodów klinicznych, potwierdzających, że aflibercept powinien być stosowany u pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie leczenia lub którzy nie byli w stanie kontynuować leczenia za pomocą ranibizumabu</li> </ul>



Organizacja wydania rekomendacji	Rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
	2007	Ranibizumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ranibizumab jest rekomendowany do stosowania u chorych z neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV) o lokalizacji poddołkowej związanej z wysiękową postacią AMD. Lek ten jest opłacalny (oparte na analizie efektywności kosztowej) w porównaniu do terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiryn w przypadku postaci dominująco klasycznej neowaskularyzacji naczyniówkowej i w porównaniu do placebo w odniesieniu do postaci minimalnie klasycznej lub ukrytej neowaskularyzacji naczyniówkowej</li> </ul>
	2005	Werteporfina	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Werteporfina jest rekomendowana u chorych z dominująco klasyczną postacią AMD (na podstawie analizy kosztów efektywności)</li> </ul>
CADTH [15, 16]	2008	Ranibizumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ranibizumab jest rekomendowany do stosowania u chorych z wysiękową postacią AMD w przypadku, gdy liczba podań leku jest ograniczona do 15 fiolek na pacjenta, w leczeniu lepiej widzącego oka</li> <li>Nie zaleca się finansowania ranibizumabu w połączeniu z werteporfina</li> <li>Ranibizumab w porównaniu do terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiryny stosowany u pacjentów z postacią dominująco klasyczną neowaskularyzacji naczyniówkowej w przebiegu AMD oraz w porównaniu do najlepszej dostępnej opieki u chorych z postacią minimalnie klasyczną i ukrytą neowaskularyzacją w przebiegu AMD jest bardziej skuteczny w zakresie stabilizacji i poprawy ostrości wzroku</li> </ul>
	2006	Pegaptanib	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pegaptanib nie jest rekomendowany do stosowania u chorych z neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV) o lokalizacji poddołkowej związanej z wysiękową postacią AMD</li> <li>Agencja nie uznała leku pegaptanib za efektywny kosztowo</li> </ul>
SMC [64, 65, 66]	2013	<b>Aflibercept</b>	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aflibercept jest rekomendowany przez NHS Scotland do stosowania u dorosłych chorych z wysiękową postacią AMD</li> <li>W dwóch badaniach RCT dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było zachowanie ostrości wzroku po 52 tygodniach wykazano, że aflibercept jest nie gorszy niż komparator, którym był inny lek z grupy anty-VEGF</li> <li>Przedstawiona analiza ekonomiczna odnosiła się do stosowania afliberceptu u chorych wcześniej nieleczonych lekami z grupy anty-VEGF</li> </ul>
	2007	Ranibizumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ranibizumab (Lucentis®) jest rekomendowany do stosowania u chorych z wysiękową postacią AMD przez NHS Scotland</li> <li>Ranibizumab prowadzi do redukcji wskaźnika utraty ostrości wzroku i zwiększa ostrość wzroku</li> <li>Przyjmowanie ranibizumabu powinno zostać przerwane w momencie gdy ostrość wzroku spada stale poniżej 6/60 podczas leczenia</li> </ul>

Organizacja wydania rekomendacji	Rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
	2006	Pegaptanib	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pegaptanib (Macugen®) jest rekomendowany do ograniczonego stosowania u chorych z wysiękową postacią AMD przez NHS Scotland</li> <li>• Pegaptanib prowadzi do zmniejszenia wskaźnika utraty ostrości wzroku u pacjentów z neowaskularyzacją naczyniówkową o lokalizacji poddołkowej związanej z wysiękową postacią AMD</li> <li>• Stosowanie pegaptanibu powinno być ograniczone do pacjentów z ostrością wzroku pomiędzy 6/12 do 6/60</li> <li>• Stosowanie pegaptanibu powinno być przerwane gdy ostrość wzroku spadnie poniżej 6/60 podczas leczenia lub gdy przewidywana jest ciężka utrata wzroku</li> <li>• Nie wykazano efektywności kosztowej pegaptanibu u chorych, którzy również przyjmują terapię fotodynamiczną</li> </ul>
HAS [31, 32, 33]	2009	Werteporfina	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Werteporfina jest rekomendowana do stosowania u pacjentów z dominująco klasyczną postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej w przebiegu AMD i więcej niż 50% widocznych nowych naczyń</li> <li>• Werteporfina jest rekomendowana do stosowania u pacjentów z ukrytą postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej, u których doszło do progresji choroby z wyjątkiem chorych z odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki i/lub innej niż początkowa anastomoza naczyniówki z włóknieniem</li> <li>• Poziom refundacji: 65%</li> </ul>
	2007	Ranibizumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ranibizumab (Lucentis®) jest rekomendowany do stosowania tylko u chorych z neowaskularyzacją naczyniówkową o lokalizacji poddołkowej u chorych z wysiękową postacią AMD i w zatwierdzonych dawkach</li> <li>• Agencja HAS oczekuje na dokument dotyczący: kryteriów rozpoczęcia leczenia, danych dotyczących stosowania tego produktu zwłaszcza schematu dawkowania, wpływu leczenia na zmianę ostrości wzroku, jakości życia w średnim i długim okresie czasu, tolerancje leczenia, a także dane na temat czynników wpływających na wystąpienie odpowiedzi na leczenie</li> <li>• Refundacja na poziomie: 65%</li> </ul>

Organizacja wydania rekomendacji	Rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
	2006	Pegaptanib	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pegaptanib (Macugen®) jest rekomendowany do stosowania u chorych z wysiękową postacią AMD w zatwierdzonych dawkach</li> <li>• Agencja HAS oczekuje na przegląd produktu leczniczego Macugen® w świetle wyników europejskiego badania kohortowego umieszczonego w planie zarządzania ryzykiem. Badanie te dostarcza informacji o wynikach ponad 2-letniej obserwacji chorych przyjmujących produkt leczniczy Macugen® (80 pacjentów) i ma na celu określenie częstości występowania działań niepożądanych związanych z narządem wzroku</li> <li>• Refundacja na poziomie: 65%</li> </ul>

Zródło: opracowanie własne

## 3.9.2. Wytyczne i rekomendacje polskie

### 3.9.2.1. Wytyczne polskie

Polskie wytyczne dotyczące leczenia wysiękowej postaci AMD obejmują jedynie terapię za pomocą ranibizumabu (brak danych na temat innych metod leczenia tego schorzenia).

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) dotyczące leczenia wysiękowej postaci AMD lekiem Lucentis® (ranibizumab) z lutego 2012 roku [13].

W wytycznych przedstawiono kryteria włączenia pacjentów do leczenia za pomocą ranibizumabu (Lutentis®) w przypadku wystąpienia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, a także postępowanie w fazie wstępnej leczenia, kryteria kontynuacji, zawieszenia oraz przerwania terapii [13].

Według niniejszych wytycznych kryteriami włączenia pacjenta do leczenia ranibizumabem są:

- wiek powyżej 50. roku życia;
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w granicach 0,05-0,9, jeśli obniżenie ostrości wzroku wynika z aktywnej neowaskularyzacji naczyńki;
- wszystkie aktywne typy neowaskularyzacji naczyńki w przebiegu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem;
- lokalizacja zmiany:
  - poddołkowa;
  - okołodołkowa – w przypadku kiedy zmiana jest aktywna i zagraża zajęciem dołka oraz obniżeniem ostrości wzroku;
- czas trwania choroby – nie ma znaczenia pod warunkiem wykazywania cech aktywności;

- w przypadku wskazań do leczenia obojga oczu – odstęp między iniekcjami powinien wynosić co najmniej 1 tydzień (decyzja o wyborze oka, które będzie leczone w pierwszej kolejności należy do pacjenta i lekarza leczącego – preferowane jest najpierw leczenie oka lepiej rokującego) [13].

Kryteria wyłączenia pacjenta z leczenia można podzielić na:

- bezwzględne:
  - stwierdzone czynne zmiany zapalne w obrębie gałki ocznej i przydatków oka;
  - nawrotowe zapalenia błony naczyniowej w wywiadzie;
  - zaćma uniemożliwiająca diagnostykę;
  - nieregulowana jaskra lub zaawansowana neuropatia jaskrowa z możliwością jej znacznej progresji na skutek wzrostu ciśnienia gałkowego po zabiegach doszklistkowego podania leku;
  - dominujące bliznowacenie obejmujące centrum plamki;
  - dominujący zanik geograficzny obejmujący centrum plamki;
  - dominujący wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum plamki;
- względne:
  - udar mózgu przebyty w ostatnich 6 miesiącach;
  - zawał mięśnia sercowego przebyty w ostatnich 6 miesiącach;
  - leczenie antykoagulantami, jeśli INR przekracza 1,5.

### **3.9.2.2. Rekomendacje polskie**

Rekomendacje i stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

### Aflibercept

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości AOTM oraz Prezes AOTM **nie wydali żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania afliberceptu (Eylea®)** w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [2].

### Pegaptanib

W dniu 5 maja 2008 roku Rada Konsultacyjna AOTM wydała uchwałę w której nie uważa za zasadne finansowanie pegaptanibu sodu (Macugen®) w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD). Analizowany lek jest preparatem o udowodnionej skuteczności w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, jednakże mniej efektywnym kosztowo w porównaniu do innych inhibitorów angiogenezy oraz werteporfiny (uchwała nr 19/06/2008) [7].

### Ranibizumab

W odniesieniu do finansowania ranibizumabu odnaleziono 6 dokumentów wydanych przez Radę Konsultacyjną i Prezesa AOTM:

- 19 lutego 2008 roku (uchwała nr 05/02/2008) Rada Konsultacyjna AOTM wydała uchwałę odnośnie zastosowania ranibizumabu w leczeniu wysiękowej postaci AMD; była ona negatywna ze względu na brak dostatecznie pewnych dowodów odnośnie kosztów efektywności oraz wiarygodnej analizy wpływu na budżet. Ponadto Rada Konsultacyjna zwróciła uwagę, że dotychczas jedyną metodą leczenia neowaskularnej postaci AMD była fotokoagulacja laserowa, powodująca zamykanie naczyń błony neowaskularnej. Jednakże fotokoagulacja laserowa może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia sensorycznej części siatkówki i trwałego uszkodzenia widzenia. Zmiany pozadołkowe w wysiękowym AMD mogą być leczone za pomocą tej metody, natomiast zmiany poddołkowe nie mogą być leczone fotokoagulacją, gdyż natychmiast pogarszają widzenie centralne. Oznacza to, że fotokoagulacja nie jest wskazana dla większości pacjentów [8];

- 10 września 2008 r. (uchwała nr 48/12/2008) Rada Konsultacyjna AOTM wydała drugą uchwałę, w której rekomenduje finansowanie ze środków publicznych ranibizumabu (Lucentis®) w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w ramach programu terapeutycznego pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania [9];
- 14 grudnia 2009 roku (stanowisko nr 24/10/26/2009) Rada Konsultacyjna AOTM wydała negatywne stanowisko w sprawie zakwalifikowania świadczenia „leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Decyzję uzasadniono brakiem uwzględnienia sugestii Rady wyrażonej w stanowisku z 2008 roku [9] odnośnie kosztowo-efektywnego sposobu leczenia. Ponadto Rada Konsultacyjna przy AOTM uznała, że należałoby rozważyć finansowanie leczenia AMD w ramach systemu Jednorodnych Grup Pacjentów [6];
- pomimo negatywnego stanowiska Rady Konsultacyjnej z dnia 14 grudnia 2009 roku, Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomendował zakwalifikowanie tego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. ze względu na duże znaczenie społeczne schorzenia oraz brak alternatywnego równie skutecznego sposobu leczenia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (rekomendacja nr 9/2009) [4];
- 18 stycznia 2010 roku (stanowisko nr 3/2/2010) Rada Konsultacyjna AOTM uznała za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „iniekcja doszkliskowa przeciwciała monoklonalnego w celu leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)”<sup>1</sup>, jako świadczenia gwarantowanego rozliczanego w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów. Decyzję uzasadniono wydanymi wcześniej stanowiskami, które wskazywały na skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej terapii [5];

<sup>1</sup> Stanowisko Rady Konsultacyjnej zostało przygotowane na podstawie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu i pegaptanibu, przy czym wskazano, iż pegaptanib w 2008 rok dostał negatywną rekomendację w analizowanym wskazaniu

- Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych także rekomendował zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „iniekcja doszkliskowa przeciwciała monoklonalnego w celu leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)”, jako świadczenia gwarantowanego rozliczanego w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (rekomendacja nr 4/2010) [3].

## 4. Interwencja – Aflibercept

W dniu 22 listopada 2012 roku Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał decyzję o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Eylea® w leczeniu chorych z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem na terenie Unii Europejskiej [26]. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Bayer HealthCare. Zgodnie z informacją od Zamawiającego produkt leczniczy Eylea® dostępny jest jedynie w postaci roztworu do wstrzykiwań w fiolce [19]. Cała objętość ekstrahowalna w jednej fiolce wynosi 100 mikrolitrów, co odpowiada 4 mg afliberceptu.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) aflibercept należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki oftalmologiczne; środki antyneowaskularyzacyjne; kod ATC: S 01 LA05 [19].

### 4.1. Działanie leku

Aflibercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1. Aflibercept działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy, który wiąże VEGF-A i PlGF z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory i w ten sposób może zahamować wiązanie i aktywację tych pokrewnych receptorów VEGF. Czynniki VEGF-A i PlGF biorą udział w stymulacji nieprawidłowego wzrostu naczyń krwionośnych u chorych z AMD. Blokując aktywność tych czynników, aflibercept zmniejsza intensywność wzrostu naczyń



krwionośnych i umożliwia kontrolę wycieku płynów oraz obrzęku, które przyczyniają się do pogorszenia ostrości wzroku [19, 26].

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego-A (VEGF-A) i łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *Placental Growth Factor*, PlGF) należą do rodziny VEGF czynników angiogennych. Mogą one działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność naczyń określonych komórek śródbłonna. VEGF działa za pośrednictwem dwóch kinaz tyrozynowych receptorów, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłonna. PlGF wiąże się tylko z VEGFR-1, który jest także obecny na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może powodować patologiczne nowotworzenie naczyń i nadmierną przepuszczalność naczyń. W tych procesach, PlGF może współdziałać z VEGF-A i jest również znany jako promotor infiltracji leukocytów oraz stanu zapalnego naczyń krwionośnych [19].

Aflibercept w przeciwieństwie do przeciwciał anti-VEGF tworzy stabilny i obojętny chemicznie kompleks (w stosunku 1:1) z VEGF. W przypadku przeciwciał anti-VEGF (np. bewacyzumab) tworzą się multimeryczne kompleksy immunologiczne, które ulegają szybkiej eliminacji z krążenia i w związku z tym mogą odkładać się w tkankach [61].

Zdolność wiązania izoform VEGF-A przez aflibercept jest znacząco wyższa niż ta wykazywana przez ranibizumab i bewacyzumab. Dodatkowo w przeciwieństwie do przeciwciał anti-VEGF posiada on zdolność do wiązania VEGF-B i PlGF, co może stanowić wartość dodaną w leczeniu różnych schorzeń okulistycznych i nowotworów [52].

Aflibercept po podaniu do ciała szklistego jest wolno wchłaniany z oka do układu krążenia i występuje w krążeniu ogólnym głównie w formie nieaktywnego, stabilnego kompleksu z VEGF, natomiast tylko „wolny aflibercept” jest zdolny do wiązania endogennego VEGF [19].

## 4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Eylea® (aflibercept) jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu:

- **neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [19].**

## 4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

### Leczenie wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Produkt Eylea® jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięcia do ciała szklanego. Zalecana dawka leku Eylea® wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu [19].

Leczenie produktem Eylea® rozpoczyna się od jednego podania leku na miesiąc w trzech kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami [19].

Po pierwszych 12 miesiącach leczenia produktem Eylea® odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć w zależności od parametrów anatomicznych i wzrokowych [19].

W tym przypadku, harmonogram monitorowania powinien być określony przez wykwalifikowanego lekarza i może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć [19].

Fiolka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg (50 mikrolitrów). Nie należy podawać całej objętości ekstrahowalnej jaką można uzyskać z fiolki (100 mikrolitrów). Nadmiar objętości należy usunąć przed iniekcją [19].

Podanie całej objętości fiolki może doprowadzić do przedawkowania. Każdą fiolkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka [19].

## 4.4. Działania niepożądane

Działania niepożądane odnotowane w następstwie podania produktu leczniczego Eylea® w trakcie badań klinicznych zostały streszczone w tabeli poniżej.

Częstość ich występowania została oceniona zgodnie z następującymi zasadami: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem [19].

**Tabela 4.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych afliberceptem**

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość*	Nieznana
Zaburzenia w obrębie oka	Krwotok spojówkowy, ból oka	Bardzo często
	Odwarstwienie siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, zwyrodnienie siatkówki, zaćma, zaćma jądrowa, zaćma podtorebkowa, otarcie rogówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklistym, obrzęk rogówki, odłączenie ciała szklistego, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie obecności ciała obcego w oku, wzmożone łzawienie, obrzęk powieki, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, przekrwienie spojówek, przekrwienie gałki ocznej	Często
	Zapalenie wnętrza gałki ocznej**, przedarcie siatkówki, krwotok do ciała szklistego, zaćma korowa, zmętnienie soczewki, ubytek nabłonka rogówki, nadżerka rogówki, podrażnienie w miejscu iniekcji, nieprzyjemne uczucie w oku, podrażnienie powiek, zapalenie ciała szklistego, zapalenie błony naczyniowej i oka, zapalenie tęczówki, zapalenie ciała rzęskowego, rozbłyski w komorze przedniej oka	Nieznana
	Ropostek	Rzadko

\*w tym odczyny alergiczne, \*\*zapalenie wnętrza gałki ocznej z dodatnimi i ujemnymi posiewami  
Źródło: opracowanie własne

Tętniczne powikłania zakrzepowo-zatorowe (ang. *arterial thromboembolic events* ATEs) są działaniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z ogólnoustrojową inhibicją VEGF. Po doszkliskowym zastosowaniu inhibitorów VEGF istnieje potencjalne ryzyko tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych. Według kryteriów *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (APTIC), ATEs obejmują zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn naczyniowych (w tym zgony o nieznanym przyczynie). Częstość ich występowania w badaniach dotyczących wysiękowej postaci AMD (VIEW 1 i VIEW 2) w trakcie 96-tygodni trwania poszczególnych badań wynosiła 3,3% (60 z 1 824) w połączonej

grupie pacjentów leczonych produktem Eylea® w porównaniu z 3,2% (19 z 595) u pacjentów leczonych ranibizumabem [19].

W przypadku wszystkich białek terapeutycznych, w tym produktu Eylea® istnieje ryzyko wystąpienia immunogenności [19].

## **5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) dla analizowanej technologii lekowej**

Zgodnie z treścią Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. [60] wykonując analizę kliniczną należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, 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.

Spośród dostępnych metod leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem potencjalnymi komparatorami są :

- aflibercept (Eylea®) – interwencja wnioskowana [19];
- ranibizumab (Lucentis®) [20];
- pegaptanib (Macugen®) [21];
- bewacyzumab (Avastin®) [18];
- terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny (Visudyne®) [22];
- fotokoagulacja laserowa.

### **Komparatory wykluczone**

Bewacyzumab (Avastin®)

Za wykluczeniem bewacyzumabu jako komparatora przemawiają następujące fakty:

- lek niezarejestrowany w Polsce w analizowanym wskazaniu - bewacyzumab (Avastin®) [18]. Lek ten jest obecnie zarejestrowany w leczeniu chorób onkologicznych (w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu chorych z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami; w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu u chorych z rozsiałym rakiem piersi; w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u chorych z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc; w skojarzeniu z interferonem-2alfa w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym i(lub) rozsiałym rakiem nerki; w leczeniu zaawansowanego raka nabłonkowego jajnika oraz nowotworów jajowodu i otrzewnej w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem) [18];
- według danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) produkt leczniczy Avastin® (bewacyzumab) stosowany niezgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki może powodować ciężkie zapalenia gałki ocznej i jałowe zapalenia wnętrza gałki ocznej [78];
- w badaniu obserwacyjnym porównującym profil bezpieczeństwa bewacyzumabu i ranibizumabu stwierdzono, że u chorych otrzymujących bewacyzumab częściej występowały zgony z jakiegokolwiek przyczyny, udary mózgu i zawały mięśnia sercowego. W wyniku jednej z przeprowadzonych analiz wykazano również, że różnice dla tych efektów, z wyjątkiem zawałów, były istotne statystycznie [24, 39].

Ze względu na brak rejestracji bewacyzumabu w analizowanym wskazaniu lek nie powinien być w tym wypadku stosowany i finansowany ze środków publicznych, nie może w związku z tym stanowić technologii opcjonalnej dla afliberceptu.

### Pegaptanib

Jako potencjalny komparator wykluczono także pegaptanib, ze względu na fakt iż:

- lek ten nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [83];
- otrzymał on negatywną rekomendację Rady Konsultacyjnej AOTM [7], a także negatywne rekomendacje światowych agencji oceny technologii medycznych: kanadyjskiego CADTH z 2006 roku [16] i brytyjskiego NICE z 2008 roku (aktualizacja w 2012 roku) [49]:
  - zgodnie z uchwałą Rady Konsultacyjnej AOTM nr 19/06/2008 pegaptanib jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu chorych z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, jednakże mniej efektywnym kosztowo niż stosowane w tym samym wskazaniu inne inhibitory angiogenezy oraz werteporfina [7];
  - według światowych agencji oceny technologii medycznych: CADTH z 2006 roku [16] oraz NICE z 2008 roku (aktualizacja w 2012 roku) [49] pegaptanib jest lekiem nieefektywnym kosztowo;
- obecnie na polskim rynku farmaceutycznym odnotowano brak sprzedaży pegaptanibu [37].

### Fotokoagulacja laserowa

Za odrzuceniem fotokoagulacji laserowej jako potencjalnego komparatora przemawiają:

- uchwała Rady Konsultacyjnej AOTM dotycząca finansowania ranibizumabu, w której zwrócono uwagę na brak wskazań do stosowania fotokoagulacji laserowej u większości pacjentów z wysiękowym AMD. Fotokoagulacja laserowa może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia sensorycznej części siatkówki i trwałego uszkodzenia widzenia. Zgodnie z niniejszą uchwałą uznano, że zmiany podołkowe nie powinny być leczone za pomocą fotokoagulacji laserowej, gdyż natychmiast pogarszają widzenie centralne [8];
- wytyczne: *The Royal College of Ophthalmologists* (RCO) [59], *American Academy of Ophthalmology* (AAO) [1], *International Council of Ophthalmology* (ICO) [36], *Spanish Retina and Vitreous Society* (SEVR) [63], *European Society of Retina Specialists* (EURETINA) [27], które wskazują, iż istnieją

podgrupy chorych, u których terapia ta może być stosowana jednak podkreślają fakt, że ryzyko nawrotów jest duże. Dodatkowo:

- *American Academy of Ophthalmology* (AAO) [1] oraz *International Council of Ophthalmology* (ICO) [36] nie uznają fotokoagulacji laserowej za leczenie pierwszego rzutu poddołkowej neowaskularyzacji z powodu ryzyka utraty wzroku związanego z przeprowadzeniem tego zabiegu.
- *Spanish Retina and Vitreous Society* (SEVR) [63] preferuje stosowanie leków o właściwościach antyangiogennych w porównaniu do fotokoagulacji laserowej ze względu na wysoki odsetek nawrotów (50%) oraz ryzyko wystąpienia nieodwracalnego mroczka.
- *European Society of Retina Specialists* (EURETINA) [27] nie zaleca stosowania fotokoagulacji laserowej w przypadku wystąpienia okołodołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej w momencie gdy laser może oddziaływać na centralną część dołka. Fotokoagulacja laserowa nie jest także zalecana jako terapia pierwszego rzutu w postaci poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej w przebiegu AMD.
- status finansowania fotokoagulacji laserowej nie jest jasny. Może być ona finansowana w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (grupa: B84). W grupie tej fotokoagulacja może być wykonywana zgodnie z kodem ICD-9: 14.24 Fotokoagulacja (laser) zmiany naczyniówki / siatkówki lub też 14.25: fotokoagulacja zmiany naczyniówki/ siatkówki – inne [46]. Dane dostępne na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia nie pozwalają na stwierdzenie ile spośród zabiegów wykonanych w ramach tych 2 kategorii stanowiła fotokoagulacja laserowa stosowana u chorych na wysiękową postać AMD.

## **Komparatory włączone**

### Ranibizumab

Za uznaniem ranibizumabu jako komparatora przemawia:

- finansowanie ranibizumabu (zastosowanie iniekcji doszklistkowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF) w Polsce w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (grupa: B02) [45];
- wskazanie rejestracyjne dotyczące stosowania ranibizumabu w leczeniu AMD [20];
- podobny sposób podania ranibizumabu i afliberceptu (iniekcje doszklistkowe) [19, 20];
- duża zbieżność odnośnie przeciwwskazań (głównie nadwrażliwość na substancje czynną oraz czynne zakażenia) ranibizumabu i afliberceptu co może świadczyć, że oba leki będą stosowane w tej samej populacji [19, 20];
- zalecenia Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) odnośnie zasadności stosowania ranibizumabu w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [13];
- zalecenia *The Royal College of Ophthalmologists* (RCO) z 2009 roku [59], *American Academy of Ophthalmology* (AAO) z 2008 roku [1], *International Council of Ophthalmology* (ICO) z 2008 roku [36] oraz *Spanish Retina and Vitreous Society* (SEVR) z 2009 roku [63] odnośnie zasadności stosowania ranibizumabu w leczeniu chorych z postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej w przebiegu AMD;
- zalecenia *European Society of Retina Specialists* (EURETINA) z 2007 roku odnośnie zasadności stosowania ranibizumabu w leczeniu chorych z każdą postacią wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [27];
- liczne pozytywne rekomendacje światowych agencji oceny technologii medycznych (NICE z 2008 roku - aktualizacja 2012 roku [49], PBAC z 2007 roku [55], CADTH z 2008 roku [15], SMC z 2007 roku [66], HAS z 2007 roku [31]) odnośnie finansowania tej substancji ze środków publicznych.

### Terapia fotodynamiczna



Za uznaniem terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny jako komparatora przemawia:

- finansowanie terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (grupa: B01) [44];
- wskazanie rejestracyjne dotyczące stosowania werteporfiny w leczeniu wysiękowej postaci AMD z dominującą klasyczną postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV) [22];
- zalecenia *The Royal College of Ophthalmologists* (RCO) z 2009 roku odnośnie zasadności stosowania terapii fotodynamicznej w leczeniu AMD z dominującą klasyczną lub klasyczną postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV) [59];
- zalecenia *American Academy of Ophthalmology* (AAO) [1] oraz *International Council of Ophthalmology* (ICO) [36] z 2008 roku odnośnie zasadności stosowania terapii fotodynamicznej w leczeniu poddołkowej postaci neowaskularyzacji naczyniówkowej (zmiana nowa lub nawracająca, gdzie komponent klasyczny stanowi powyżej 50% zmiany, a wielkość zmiany w największym wymiarze nie jest większa niż 5400 mikronów) w przebiegu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem, a także u chorych z ukrytą postacią neowaskularyzacji naczyniówkowej (ostrość wzroku poniżej 20/50) lub jeśli neowaskularyzacja naczyniówkowa zajmuje mniej niż 4 obszary tarczy nerwu wzrokowego w miejscu gdzie ostrość wzroku wynosi powyżej 20/50;
- zalecenia *European Society of Retina Specialists* (EURETINA) z 2007 roku odnośnie zasadności stosowania terapii fotodynamicznej w leczeniu AMD z dominującą klasyczną neowaskularyzacją naczyniówkową oraz ukrytą neowaskularyzacją naczyniówkową mniejszą niż 4 obszary tarczy nerwu wzrokowego, gdzie komponent klasyczny stanowi powyżej 50% zmiany, a wielkość zmiany w największym wymiarze nie jest większa niż 5400 mikronów oraz w przypadku niedawnej progresji choroby [27];

- rekomendacja NICE z 2003 roku odnośnie zasadności stosowania terapii fotodynamicznej w leczeniu wysiękowej postaci AMD z klasyczną postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV) [47];
- rekomendacja PBAC z 2005 roku odnośnie zasadności stosowania werteporfiny w leczeniu chorych z dominująco klasyczną neowaskularyzacją naczyniówkową w przebiegu AMD (na podstawie analizy kosztów efektywności) [56];
- rekomendacja HAS z 2009 roku odnośnie zasadności stosowania werteporfiny w u pacjentów z dominująco klasyczną postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej w przebiegu AMD i więcej niż 50% widocznych nowych naczyń, a także u pacjentów z ukrytą postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej, u których doszło do progresji choroby z wyjątkiem chorych z odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki i/lub innej niż początkowa anastomoza naczyniówki z włóknieniem [30].

Na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że komparatorami dla afliberceptu w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy z postacią wysiękową zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem), stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną i refundowanymi ze środków publicznych w leczeniu wysiękowej postaci AMD są:

- **ranibizumab (Lucentis®);**
- **terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny (Visudyne®).**

## 5.1. Komparatory

Wybranymi komparatorami dla afliberceptu w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem są: ranibizumab oraz terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny.

### 5.1.1. Ranibizumab

W dniu 22 stycznia 2007 roku Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał decyzje o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Lucentis® na terenie Unii Europejskiej. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Novartis Europharm Limited. Produkt leczniczy Lucentis® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań 10 mg/ml [20].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) ranibizumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: oftalmologiczne; środki antyneowaskularyzacyjne; kod ATC: S 01 LA04 [20].

#### 5.1.1.1. Działanie leku

Ranibizumab jest fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko ludzkiemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń typu A (VEGF-A). Ranibizumab wiąże się z dużym powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF110, VEGF112 i VEGF165) zapobiegając w ten sposób wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłonka i powstawania nowych naczyń, jak również do przecieku naczyniowego, czynniki uznawane za sprzyjające progresji wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem lub zaburzeń widzenia, spowodowanych albo cukrzycowym obrzękiem plamki albo obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki [20].

#### 5.1.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Lucentis® (ranibizumab) jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu:

- **neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*);**

- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular oedema*);

zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO, ang. *retinal vein occlusion*), tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO, ang. *central retinal vein occlusion*) lub jej gałęzi (BRVO, ang. *branch retinal vein occlusion*) [20].

### **5.1.1.3. Dawkowanie i sposób podawania**

#### Leczenie wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Zalecana dawka produktu leczniczego Lucentis® (ranibizumab) wynosi 0,5 mg podawana raz na miesiąc w postaci wstrzyknięcia do ciała szklanego. Dawka ta odpowiada objętości 0,05 ml wstrzykiwanego leku [20].

Iniekcje przeprowadzane są co miesiąc i kontynuowane do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku (zdefiniowanej, jako ostrość wzroku utrzymująca się w trzech kolejnych comiesięcznych badaniach, wykonywanych podczas leczenia ranibizumabem) [20].

Następnie pacjenci powinni co miesiąc zgłaszać się na kontrolne badania ostrości wzroku [20].

Leczenie jest wznawiane w przypadku wystąpienia pogorszenia ostrości wzroku. Następne comiesięczne iniekcje powinny być przeprowadzane do czasu ponownego uzyskania stabilizacji ostrości wzroku w trzech kolejnych badaniach (co najmniej dwie iniekcje). Odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być krótszy niż 1 miesiąc [20].

Fiolki zawierające ranibizumab są jednorazowego użytku, wyłącznie do podania do ciała szklanego. Należy pobrać całą zawartość fiolki do strzykawki przed podaniem leku, a następnie podać choremu odpowiednią ilość ranibizumabu (0,05 ml) do ciała szklanego. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami [20].

#### 5.1.1.4. Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi oczu występującymi po wstrzyknięciu leku są: ból oka, przekrwienie oka, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zapalenie ciała szklanego, odłączenie ciała szklanego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, męty w ciele szklanym, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka i świąd oka [20].

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi nie dotyczącymi oczu są: ból głowy, zapalenie nosogardzieli i ból stawów [20].

Rzadziej zgłaszane, ale cięższe działania niepożądane obejmują zapalenie wnętrza gałki ocznej, ślepotę, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki i jatrogenną zaćmę pourazową [20].

Należy poinformować chorych o objawach tych potencjalnych działań niepożądanych i poinstruować ich o konieczności informowania lekarza w razie wystąpienia takich objawów jak ból oka lub narastające uczucie dyskomfortu, nasilone zaczerwienienie oka, zaburzenia lub pogorszenie widzenia, większa liczba drobnych plamek w polu widzenia lub zwiększona wrażliwość na światło [20].

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku ranibizumab [20].

**Tabela 5.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych<sup>#</sup> u chorych leczonych ranibizumabem**

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenia nosogardzieli	Bardzo często
	Zakażenie układu moczowego	Często*

	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Niedokrwistość	Często
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Nadwrażliwość	Często
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Lęk	Często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy	Bardzo często
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>	Zapalenie ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, ból oka, męty w ciele szklistym, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oka, świąd oka	Bardzo często
	Zwyrodnienie siatkówki, zaburzenia siatkówki, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, spadek ostrości wzroku, krwotok do ciała szklistego, zaburzenia ciała szklistego, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zaćma, zaćma podtorebkowa, zmętnienie torebki tylnej soczewki, punktowe zapalenie rogówki, otarcie nabłonka rogówki, odczyn zapalny w komorze przedniej, zamazane widzenie, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w obrębie oka, zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, wydzielina z oka, fotopsja, światłowstręt, uczucie dyskomfortu w oku, obrzęk powieki, ból powieki, przekrwienie spojówek	Często
	Ślepotą, zapalenie wnętrza gałki ocznej, wysięk ropny w komorze przedniej oka, wylew krwi do przedniej komory oka, keratopatia, zrosty tęczówki, złogi w rogówce, obrzęki rogówki, fałdy rogówki, ból w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczucia wewnątrz oka, podrażnienie powieki	Niezbyt często
<b>Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Kaszel	Często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności	Często
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, świąd, rumień)	Często
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Ból stawów	Bardzo często
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe	Bardzo często

# działania niepożądane zostały zdefiniowane jako działania niepożądane (u co najmniej 0,5 punktów procentowych pacjentów), które wystąpiły z wyższą częstością (o co najmniej 2 punkty procentowe) u pacjentów

leczonych produktem leczniczym Lucentis® w dawce 0,5 mg niż u pacjentów z grupy kontrolnej (wstrzyknięcie pozorowane lub terapia fotodynamiczna z werteporfiną).

\*obserwowane tylko w populacji z cukrzycowym obrzękiem plamki

Źródło: opracowanie własne

### **Działania niepożądane związane z klasą produktu**

W badaniach III fazy dotyczących wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem całkowita częstość występowania krwotoków poza okiem, działania niepożądanego prawdopodobnie związanego z układowym hamowaniem czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, była nieznacznie zwiększona u chorych leczonych ranibizumabem. Jednakże, nie stwierdzono stałej zależności pomiędzy poszczególnymi krwotokami. Istnieje teoretyczne ryzyko występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych po zastosowaniu inhibitorów VEGF w postaci wstrzyknięć doszklistkowych [20].

#### **5.1.2. Terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny**

Terapia fotodynamiczna łączy mechanizm działania lasera diodowego i werteporfiny [71]. Aktywacja substancji fotouczulającej za pomocą lasera prowadzi do powstawania licznych wysoko reaktywnych form tlenu, w konsekwencji dochodzi do procesów wykrzepiania i niszczenia komórek nowo utworzonych patologicznych naczyń krwionośnych [51].

W dniu 27 lipca 2000 roku Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał decyzję o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Visudyne® na terenie Unii Europejskiej. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Novartis Europharm Limited. Produkt leczniczy Visudyne® dostępny jest w postaci 15 mg proszku do sporządzania roztworu do infuzji [22].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) werteporfina należy do grupy farmakoterapeutycznej: produkty lecznicze okulistyczne, środki antyneowaskularyzacyjne; kod ATC: S 01 LA01 [22].

### 5.1.2.1. Działanie leku

Werteprofina jest stosowana jako produkt leczniczy aktywowany światłem (uwrażliwiający światło). Selektywność terapii fotodynamicznej z zastosowaniem werteporfiny opiera się zlokalizowanej ekspozycji na światło oraz wybiórczym i szybkim wychwycie i retencji werteporfiny przez szybko dzielące się komórki w tym komórki śródbłonna nowo tworzących się naczyń naczyniówki [22].

### 5.1.2.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Visudyne® (werteprofina) jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- **dorosłych pacjentów z wysiękowym (mokrym) zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*) z dominująco klasyczną postacią poddołkowej nowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV);**
- dorosłych pacjentów z poddołkową neowaskularyzacją podsiatkówkowa występującą w przebiegu wysokiej krótkowzroczności [22].

### 5.1.2.3. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (dorośli w tym osoby w podeszłym wieku)

Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem produktu leczniczego Visudyne® (werteprofina) przebiega w dwóch etapach:

- pierwszym etapem jest 10 minutowa infuzja produktu leczniczego Visudyne® (werteporfiny) w dawce 6 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, rozcieńczonego w 30 ml roztworu do infuzji,
- drugim etapem jest aktywacja produktu leczniczego Visudyne® światłem dokładnie w 15 minut od rozpoczęcia infuzji [22].



W przypadku nawrotów przenikania krwinek przez nowotworzone naczynia naczyniówki, leczenie można powtarzać do 4 razy w roku [22].

#### 5.1.2.4. Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku werteporfina [22].

**Tabela 6.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych werteporfiną**

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość <sup>1</sup>	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Hiperestezja	Niezbyt często
	Reakcje wazowagalne <sup>1</sup>	Nieznana
Zaburzenia w obrębie oka	Znaczące obniżenie ostrości wzroku <sup>2</sup> , zaburzenia widzenia (obniżenie ostrości wzroku, rozmazane, niewyraźne widzenie lub błyski w oczach), ubytki w polu widzenia jak mroczki, szara lub ciemna otoczka i czarne punkty	Często
	Odwarstwienie siatkówki (bez przedarcia), podsiatkówkowy/ śródsiatkówkowy krwotok, krwotok do ciała szklistego	Niezbyt często
	Brak perfuzji w naczyniach siatkówki lub naczyniówki	Rzadko
	Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki	Nieznana
Zaburzenia serca	Zawał mięśnia sercowego <sup>3</sup>	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje nadwrażliwości na światło <sup>4</sup>	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból, obrzęk, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, wylew krwi w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie	Często
	Nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, ból	Niezbyt często
	Pęcherz w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana

	Działania niepożądane	Częstość występowania
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	Reakcje związane z infuzją dożylną, głównie przedstawiane jako ból pleców <sup>5,6</sup>	Często
	Infuzja związana z bólem w klatce piersiowej <sup>6</sup>	Nieznana

1. Były zgłaszane reakcje wazowagalne i reakcje nadwrażliwości, które w rzadkich przypadkach mogą być ciężkie. Objawy ogólne mogą obejmować: ból głowy, złe samopoczucie, omdlenia, nadmierne nawodnienie, zawroty głowy, wysypkę, pokrzywkę, świąd, duszność, zaczerwienienie, zmiany ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca;

2. Znacznie obniżoną ostrość wzroku odpowiadającą 4 lub więcej liniom, w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia stwierdzono u 2,1% osób leczonych werteporfiną w badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo i u mniej niż 1% osób w badaniach klinicznych niekontrolowanych placebo. Reakcja wystąpiła głównie u pacjentów z AMD z postacią ukrytą (4,9%) lub minimalnie klasyczną CNV i nie była zgłaszana u pacjentów otrzymujących placebo. U niektórych pacjentów zaobserwowano częściowe odzyskanie ostrości widzenia;

3. Zawał mięśnia sercowego zgłaszano głównie u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie, czasami w ciągu 48 godzin po infuzji;

4. Reakcja nadwrażliwości na światło (u 2,2% pacjentów <1% terapii fotodynamicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Visudyne®) wystąpiła w postaci oparzenia słonecznego po ekspozycji na słońce zazwyczaj w ciągu 24 godzin od leczenia produktem leczniczym Visudyne®;

5. Większość przypadków występowania bólu pleców podczas infuzji w grupie leczonej produktem leczniczym Visudyne® nie wiązała się z żadnymi objawami hemolizy czy reakcji alergicznych i zwykle ustępowała po zakończeniu infuzji;

6. Infuzja związana z bólem pleców czy bólem w klatce piersiowej może promieniować na inne obszary, lecz nie ograniczając się do miednicy, obręczy barkowej czy żeber;

Źródło: opracowanie własne

## 6. Analiza systemu refundacji

### 6.1. Sposób finansowania komparatorów

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że ranibizumab oraz werteporfina nie znajdują się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.* [83].

Terapia fotodynamiczna w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem jest finansowana w ramach Jednorodnej Grupy Pacjentów B01 tj. „Leczenie wysiękowej postaci AMD werteporfiną przy zastosowaniu terapii fotodynamicznej” [84].

Ranibizumab w wysiękowej postaci AMD również jest finansowany w ramach Jednorodnej Grupy Pacjentów B02 tj. „Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF” [84].

W poniższej tabeli przedstawiono wycenę hospitalizacji w ramach grup B01 oraz B02 [84, 43].

**Tabela 7.**  
**Wycena hospitalizacji w ramach grup B01 i B02**

Kod grupy	Rodzaj hospitalizacji	Wartość punktowa (pkt.)	PLN/pkt.	Koszt [PLN/hospitalizację]
B01	Hospitalizacja	138	52	7 176
	Hospitalizacja planowa	131	52	6 812
B02	Hospitalizacja	57	52	2 964
	Hospitalizacja planowa	57	52	2 964
	Leczenie jednego dnia	57	52	2 964

Źródło: opracowanie własne

W grupie B01 terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny może być wykonywana zgodnie z kodem ICD-10: H35.3 – Zwyrodnienie plamki i bieguna tylnego. Podobnie w grupie B02 podanie ranibizumabu jako jednego z przeciwciał monoklonalnych anti-VEGF może być wykonywana zgodnie z kodem ICD-10: H35.3 – Zwyrodnienie plamki i bieguna tylnego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej oraz według danych opublikowanych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia w roku 2012 poziom finansowania świadczeń związanych z leczeniem AMD przedstawiał się w następujący sposób:

#### **B01 – Leczenie wysiękowej postaci AMD werteporfiną przy zastosowaniu terapii fotodynamicznej (dane z 2012 r.)**

Procentowy udział hospitalizacji z rozpoznaniem H35.3 wynosi 100% [44].

Liczba hospitalizacji z rozpoznaniem H35.3 to 305 [44].

Średnia wartość hospitalizacji to w B01 to 7 176,00 PLN [44].

Zatem NFZ sfinansował leczenie chorych z rozpoznaniem H35.0 w kwocie **2 188 680** PLN [44].

#### **B02 – Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF (dane z 2012 r.)**

Procentowy udział hospitalizacji z rozpoznaniem H35.3 to 100% [45].


Liczba hospitalizacji z rozpoznaniem H35.3 to 12 879 [45].

Średnia wartość hospitalizacji w B02 to 2 942,57 PLN [45].

Zatem NFZ sfinansował leczenie chorych z rozpoznaniem H35.3 w kwocie **37 897 359,03** PLN [45].

## **6.2. Sposób finansowania afliberceptu**

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że aflibercept nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.* [83].



## 7. Przegląd systematyczny

### 7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

### 7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie

tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (KD, AS). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AG) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 7.3.2, 7.4.2, 7.5.2.

## **7.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne**

### **7.3.1. Strategia wyszukiwania**

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (słowa kluczowe dotyczące zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem) oraz interwencji badanej (aflibercept). Nie stosowano ograniczeń ze względu na metodykę publikacji (ponieważ zaprojektowano wspólną strategię wyszukiwania dla opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych), jednak na tym etapie przeglądu systematycznego z bazy Cochrane analizowano tylko wyniki dotyczące przeglądów Cochrane Collaboration, innych przeglądów oraz opracowań HTA. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej i handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.4.

### 7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>2</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [60]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem;
- **interwencja:** aflibercept w postaci iniekcji doszklistkowych stosowany w schemacie dawkowania zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Eylea®* [19];
- **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>3</sup> z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na cukrzycowy obrzęk plamki;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;

<sup>2</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook'a [23]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

<sup>3</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook'a [23]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;



- **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

### 7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 287 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

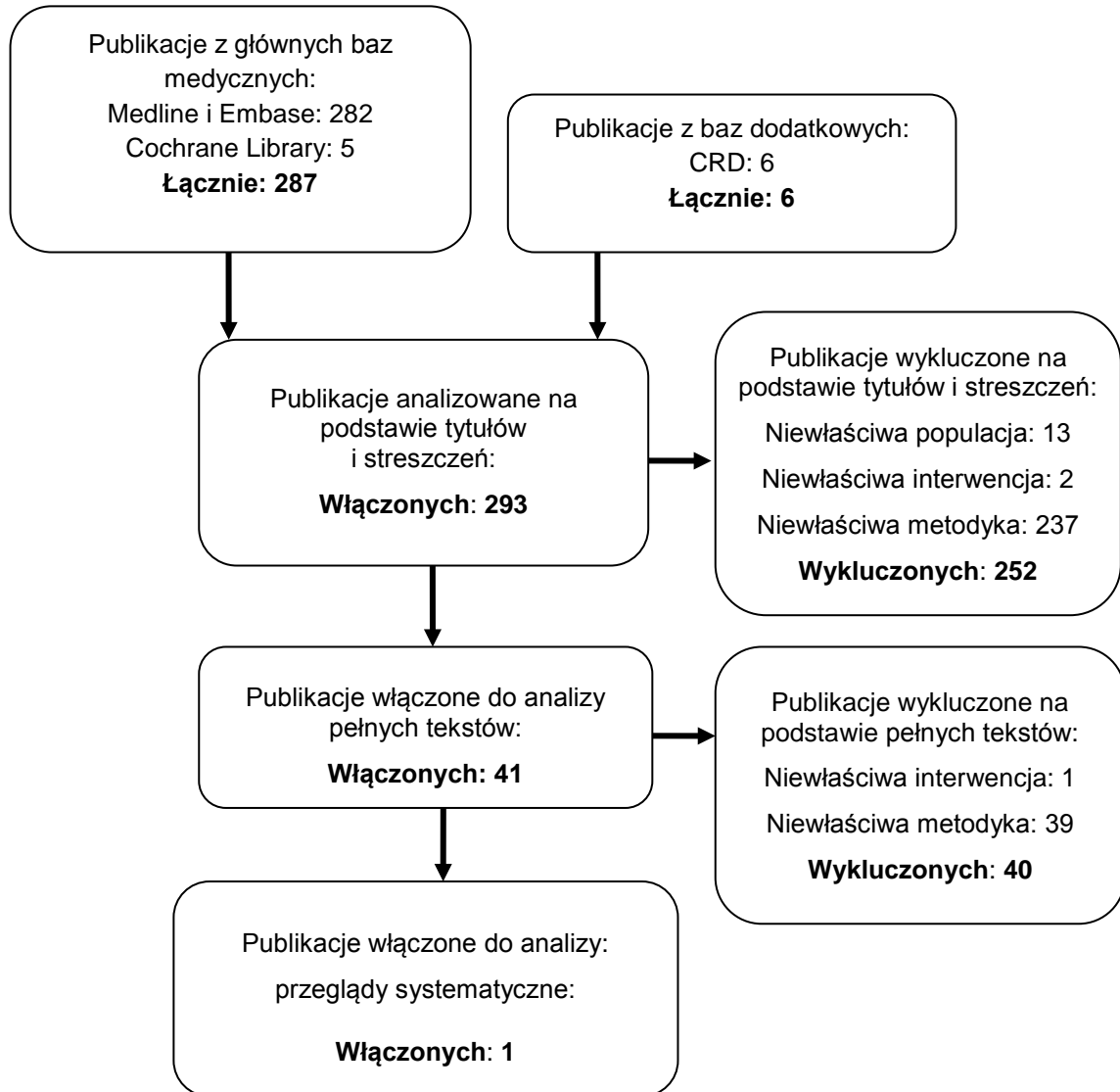
Dodatkowo przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 6 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*Frampton 2013* [85]) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*). Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego zostały przedstawione w rozdziale 7.8, a jego pełna ocena krytyczna w rozdziale 11.5. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądu systematycznego spełniającego kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż wyniki dla porównania afliberceptu i ranibizumabu z włączonych badań nie są pełne (nie uwzględniono wszystkich punktów końcowych, w szczególności dotyczących bezpieczeństwa terapii), a głównym celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu względem różnych komparatorów. Ponadto pomimo, spełniania kryteriów systematyczności, przegląd ten nie spełnia formalnych wymagań wytycznych AOTM oraz tych określonych w *Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, przez co jego aktualizacja nie jest możliwa.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.8.

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [57]

## 7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 7.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 7.4.2.). Jej szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 7.3.1. Na tym etapie przeglądu systematycznego z bazy Cochrane analizowano tylko wyniki dotyczące badań pierwotnych (CENTRAL).

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem. Ze względu na możliwości wyszukiwarki pozwalające na łączenie zapytań operatorami logicznymi w rejestrze *clinicaltrials.gov*, zastosowano zapytanie odnoszące się do interwencji oraz populacji, natomiast w rejestrze *www.controlled-trials.com* zastosowano szerokie wyszukiwanie obejmujące jedynie słowa kluczowe dla interwencji.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami, dla których nie odnaleziono badań do porównań bezpośrednich.

Strategia wyszukiwania została 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.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do

przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.4.

#### 7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

##### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem;
- **interwencja:** aflibercept (AFL) w postaci iniekcji doszklistkowych stosowany w schemacie dawkowania zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Eylea®* [19];
- **komparator:**
  - **ranibizumab (RAN)** w postaci iniekcji doszklistkowych stosowany w dawce zalecanej w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®* [20];
  - **terapia fotodynamiczna** w wykorzystaniem werteporfiny, stosowanej w dawce zgodnej z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Visudyne®* [22];
  - **dowolny**, w przypadku braku badań porównujących bezpośrednio interwencję ze wskazanymi komparatorami, włączano badania w których porównywano AFL z dowolnym komparatorem na podstawie których możliwe będzie wykonanie porównania pośredniego;
  - **brak** w przypadku badań jednoramiennych włączanych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa;
- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, najlepiej skorygowana ostrość wzroku, poprawa wyniku na tablicy

ETDRS (ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – tablica służąca do oceny ostrości wzroku) o co najmniej 15 liter, oraz profil bezpieczeństwa;

- **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne do których włączono co najmniej 10 chorych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa analizowanej interwencji<sup>4</sup>), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### **Kryteria wykluczenia badań:**

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. cukrzycowy obrzęk plamki;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** niezgodne z założonymi w *Analizie problemu decyzyjnego* [rozdział 5], inny niż wyżej wymieniony – kryterium tylko dla bezpośredniego porównania afliberceptu względem komparatorów, dla badań do porównania pośredniego oraz badań jednoramiennych komparator nie był powodem wykluczenia;
- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;
- **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, pojedyncze ramiona z badań wieloramiennych dotyczących np. porównania dawek AFL, abstrakty, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

#### **7.4.3. Badania włączone**

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 297 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

<sup>4</sup> Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, w której odnaleziono 32 publikacje;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono 282 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, w której nie odnaleziono publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje.

Włączono następujące badania eksperymentalne porównujące aflibercept względem ranibizumabu:

- *VIEW 1* (publikacja *Heier 2012* oraz dane z raportu *EMA 2012*) [88, 86];
- *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012* oraz dane z raportu *EMA 2012*) [88, 86].

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Odnaleziono natomiast jedno retrospektywne badanie jednoramienne, na podstawie którego możliwa była ocena bezpieczeństwa praktycznego analizowanej interwencji (*Ho 2013* [89]).

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLW MiPB odnaleziono 1 *Charakterystykę Produktu Leczniczego Eylea®* [87], która została włączona do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa. Dodatkowo na stronie EMA odnaleziono również raport oceniający produkt leczniczy Eylea®, w dokumencie tym przedstawiono nieopublikowane<sup>5</sup> w wyniki badań *VIEW 1* i *VIEW 2* po 96 tygodniach. Dane z tego raportu zostały uwzględnione w analizie, w celu przedstawienia długookresowych informacji odnośnie porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora.

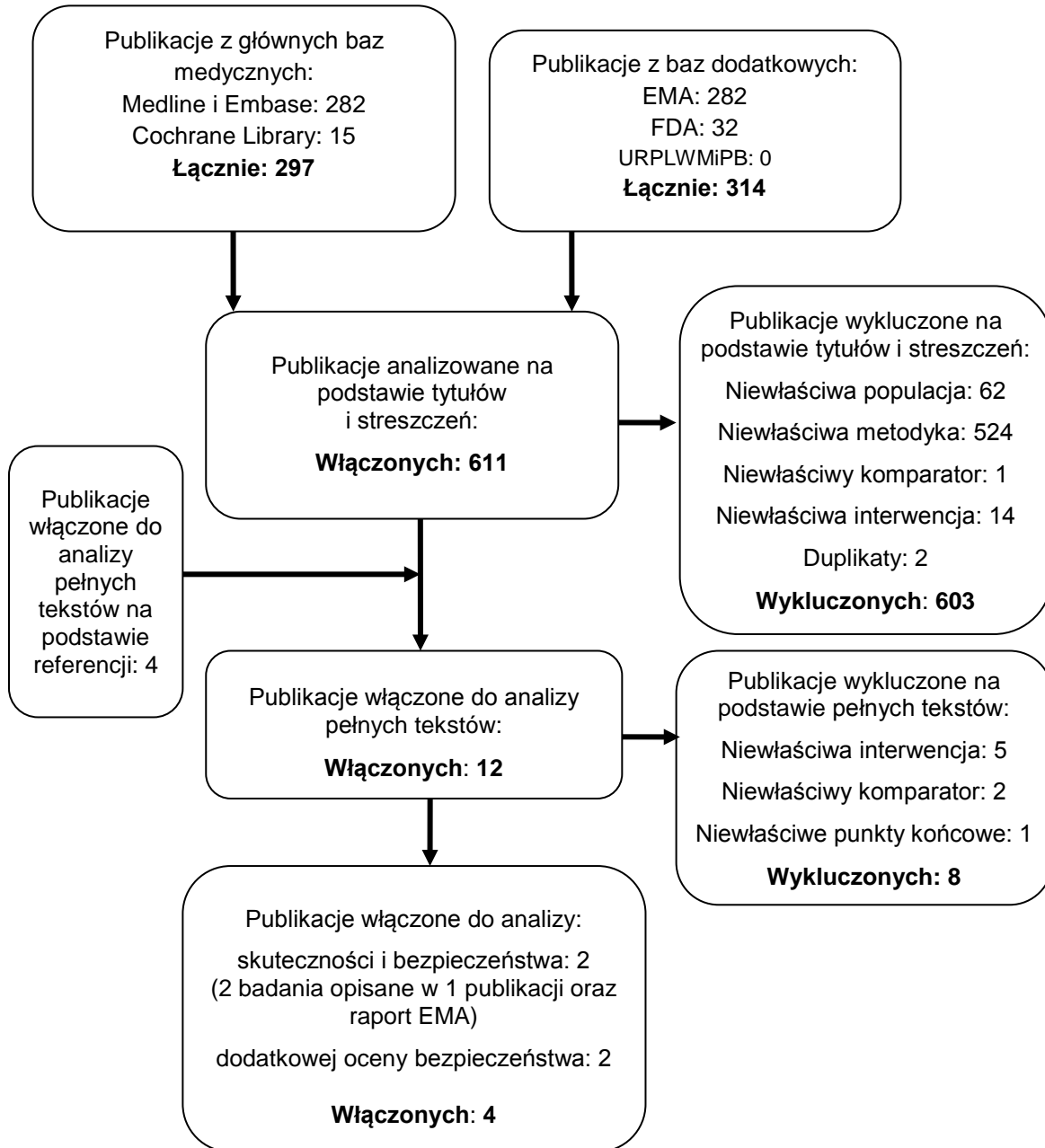
---

<sup>5</sup> Dane dla 96-tygodniowego okresu obserwacji zostały opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, jednak ze względu na przyjęte *a priori* kryteria włączenia dane z abstraktów nie zostały uwzględnione. Dane z raportu *EMA 2012* w ocenie autorów niniejszej analizy cechują się dużą wiarygodnością dlatego też zdecydowano o włączeniu ich do analizy.

Dodatkowo w wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 56 publikacji. Spośród nich 10 spełniało kryteria włączenia do analizy i nie jest aktualnie opublikowanych (9 badań aktualnie rekrutuje chorych, a w jednym rekrutacja jeszcze się nie rozpoczęła). Jedno z nich to badanie randomizowane, w którym porównywano aflibercept względem terapii fotodynamicznej, natomiast pozostałe to badania jednoramienne lub nierandomizowane z grupą kontrolną zarówno eksperymentalne jak i obserwacyjne. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.8.

**Rysunek 3.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [57]



## 7.5. III etap przeglądu – porównanie pośrednie

Dla porównania afliberceptu względem wybranych komparatorów jak również dla dowolnego komparatora, w populacji docelowej odnaleziono wyłącznie badania *VIEW 1* i *VIEW 2*, w których porównywano aflibercept względem ranibizumabu. Z tego powodu porównanie pośrednie afliberceptu względem terapii fotodynamicznej jest możliwe tylko przez wspólną referencję jaką jest ranibizumab.

### 7.5.1. Strategia wyszukiwania

Dla etapu III zastosowano strategię zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (słowa kluczowe dotyczące zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem), interwencji badanej (terapia fotodynamiczna, werteporfina) oraz komparatora (ranibizumab). W bazie Medline (przeszukiwanie przez Ovid) zastosowano ograniczenie co do metodyki badań (badania randomizowane). W bazie Cochrane nie zastosowano takiego ograniczenia, jednak wyszukiwanie obejmowało wyłącznie część dotyczącą badań klinicznych (CENTRAL). Nie zastosowano ograniczeń ze względu na analizowane w badaniach punkty końcowe.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań randomizowanych, w których porównywano terapię fotodynamiczną przy zastosowaniu werteporfiny względem ranibizumabu, umożliwiającą wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera afliberceptu względem terapii fotodynamicznej (przez wspólną referencję ranibizumab).

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.3.

## 7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem;
- **interwencja:** terapia fotodynamiczna w wykorzystaniem werteporfiny, stosowana w dawce zgodnej z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Visudyne®* [22];
- **komparator:**
  - **ranibizumab** w postaci iniekcji doszkliskowych stosowany w dawce zalecanej w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®* [20];
- **punkty końcowe:** zgodne z ocenianymi w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2*;
- **metodyka:** badania randomizowane, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

### Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. cukrzycowy obrzęk plamki;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** inny niż wyżej wymieniony powyżej;
- **punkty końcowe:** inne niż analizowane w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2*;
- **metodyka:** badania nierandomizowane, badania obserwacyjne, abstrakty, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

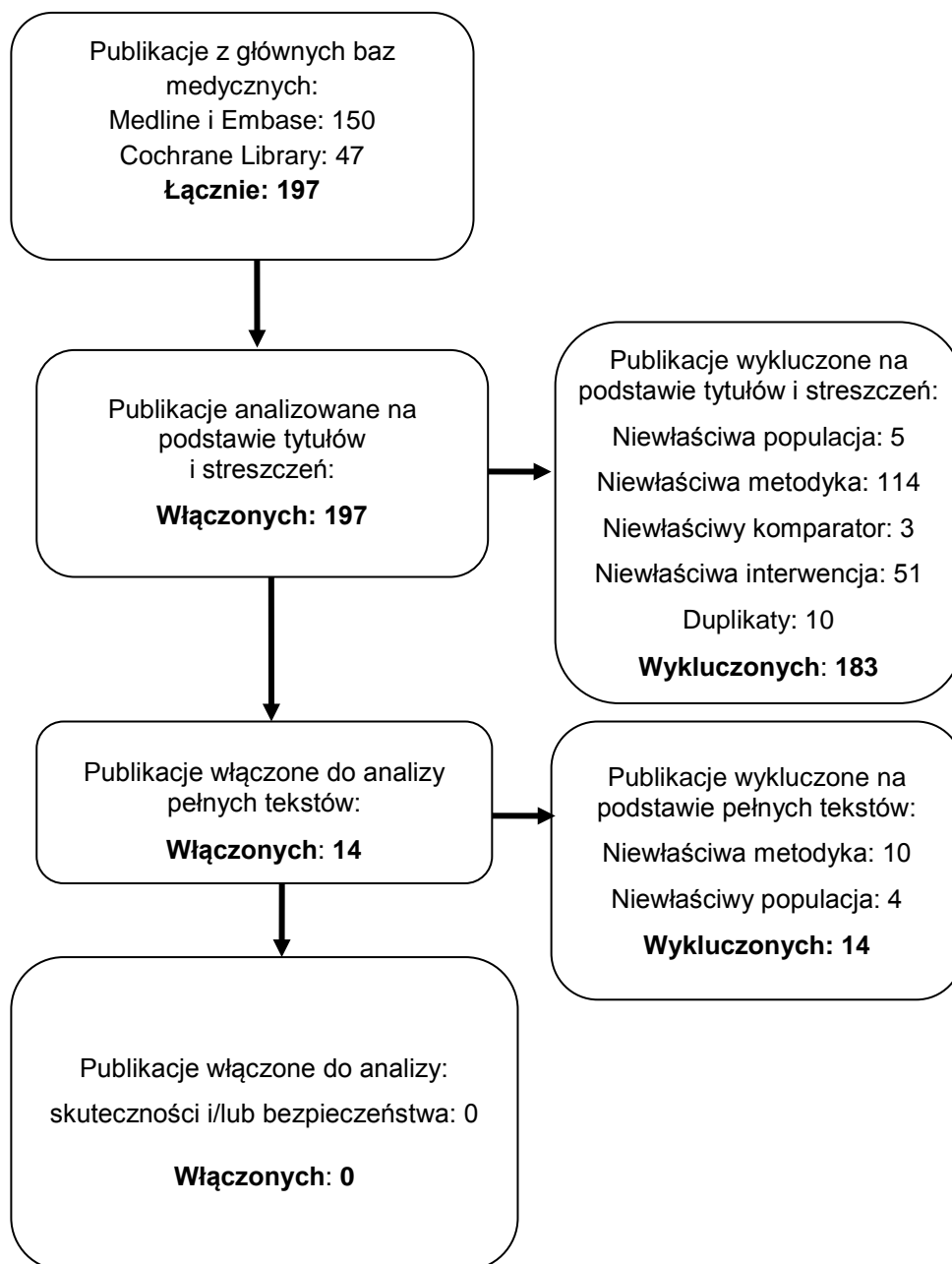
### 7.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 197 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu analizy abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 14 publikacji. Analiza pełnych tekstów wskazała na istnienie 1 badania spełniającego kryteria włączenia do analizy: badanie *ANCHOR* (publikacja główna *Brown 2006* [143] oraz dodatkowe publikacje). Wykonana szczegółowa ocena homogeniczności wykazała jednak istnienie znacznej heterogeniczności pod względem populacji w porównaniu z badaniami *VIEW 1* i *VIEW 2* dlatego też ostatecznie badanie to nie zostało włączone do analizy. Charakterystykę badania oraz ocenę homogeniczności zamieszczono w załączniku, rozdział 11.9.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,98 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.8.

**Rysunek 4.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [57]

## 7.6. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [38]. W załączniku 11.7 przedstawiono wzór skali (Tabela 95). Badania jednoramienne oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scaale*) jak i NICE [58, 81]. W załączniku 11.7 przedstawiono wzory skal (Tabela 96, Tabela 97).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [29] (wzór skali w tabeli w załączniku 11.7, Tabela 98).

## 7.7. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak poprawy ostrości wzroku) obliczano iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) oraz 95% przedział ufności. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana obszaru neowaskularyzacji naczyńkowej) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

W publikacjach dotyczących badań klinicznych często przedstawiane są jedynie wartości median, brakuje natomiast wartości średnich. W takich sytuacjach, aby wyliczyć wartości średnie niezbędne są szczegółowe dane dotyczące poszczególnych wyników dla każdego badanego chorego z osobna. Jednak takie dane są zwykle niedostępne. W związku z tym, w takich sytuacjach, jako najlepszy estymator średniej w analizie przyjęto wartość mediany i obliczano MD jako różnice median.

Parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) obliczano, gdy parametr względny OR był istotny statystycznie. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. Z kolei parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez

określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik OR. Brak statystycznie istotnych różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika OR zawierał wartość 1. W przypadku, kiedy wartość parametru OR była istotna statystycznie a jednocześnie wykazano brak różnic pomiędzy grupami dla parametru RD, wynik traktowano jako nieistotny statystycznie.

W przypadku metaanaliz, w których w jednym z badań, w żadnej z grup nie odnotowano zdarzenia wynik metaanalizy przedstawiono w postaci parametru RD. W sytuacji gdy w jednym lub obu badaniach włączonych do analizy w jednej z grup nie odnotowano zdarzenia jako wynik metaanalizy przedstawiano zarówno w postaci parametru OR jak i *Peto* OR.

Porównanie pośrednie zostało wykonane metodą Bucher'a [80].

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.1 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych

danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki  $I^2$  w programie RevMan 5.1. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość  $I^2$  przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Dla *Peto* OR program RevMan nie umożliwia przedstawienia wyników metaanalizy za pomocą metody efektów losowych, dlatego pomimo wykazania heterogeniczności w metaanalizach wykonanych przy wykorzystaniu tego parametru były one przeprowadzane metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 8.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Gdy parametr względny OR był istotny statystycznie	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

<b>Parametr</b>	<b>Kiedy liczony</b>	<b>Interpretacja</b>
<b>NNT</b>	Gdy parametr względny OR i parametr bezwzględny RD były istotne statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
<b>NNH</b>	Gdy parametr względny OR i parametr bezwzględny RD były istotne statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne



## 7.8. Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy (*Frampton 2013* [85]). Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu w leczeniu wysiękowej postaci AMD. Do przeglądu włączano badania porównujące ranibizumab względem różnych komparatorów, w tym afliberceptu. Dla porównania RAN względem AFL włączono dwa badania randomizowane *VIEW 1* i *VIEW 2*. Wyniki oceniano dla rocznego oraz dwuletniego okresu obserwacji. Szczegółową charakterystykę przeglądu zamieszczono w rozdziale 11.5.

W niniejszym rozdziale, nie analizowano danych z przeglądu dla porównania ranibizumabu względem innych niż aflibercept interwencji, ponieważ nie stanowi to celu analizy.

Dla porównania RAN względem AFL wykazano, że dla dawki AFL wynoszącej 2 mg miesięcznie (lub co drugi miesiąc po trzech iniekcjach raz w miesiącu) w odniesieniu do odsetka chorych, u których wykazano stabilizację BCVA po roku, wyniki były nie gorsze niż te uzyskane u chorych leczonych za pomocą ranibizumabu w dawce 0,5 mg raz w miesiącu. W odniesieniu do wyników drugorzędowych punktów końcowych uwzględnionych w przeglądzie *Frampton 2013*, w zakresie istotności statystycznej, wyniki dla porównania AFL i RAN nie były w pełni spójne. W drugim roku trwania badania zmieniono sposób dawkowania leku (chorzy nadal stosowali lek w tej samej dawce co w pierwszym roku, jednak częstość podawania leku była zależna od stanu klinicznego chorego – nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące). Przedstawiono jedynie dane z publikacji, w której zaprezentowano skumulowane wyniki badań *VIEW 1* i *VIEW 2*. Wykazano, że dla dawki AFL 2 mg co dwa miesiące stosowanej w pierwszym roku, w 96 tygodniowym okresie obserwacji średni wzrost BCVA wyniósł 7,6 liter, przy zastosowaniu w tym czasie 11,2 iniekcji (w tym 4,2 iniekcji od 52 do 96 tygodnia). W porównaniu dla 96 tygodniowego okresu obserwacji w grupie RAN, średni wzrost BCVA wyniósł 7,9 liter, przy zastosowaniu w tym czasie 16,5 iniekcji (w tym 4,7 iniekcji od 52 do 96 tygodnia).

W pierwszym roku trwania badań raportowano podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z narządem wzroku po zastosowaniu RAN oraz AFL. Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane związane z narządem wzroku wystąpiło u 3,2% chorych stosujących RAN i 2% chorych otrzymujących AFL (w dawce 0,5 lub 2 mg). W badaniach *VIEW 1* oraz *VIEW 2* odnotowano wystąpienie zapalenia wnętrza gałki ocznej u 0,5% chorych przyjmujących RAN i 0,2% chorych stosujących AFL. Inne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z narządem wzroku obejmowały: obniżenie ostrości wzroku (odpowiednio 0,5% vs 0,6%), krwotok siatkówkowy (0,5% vs 0,3%) i zmętnienie tylnej torebki soczewki (0,3% vs 0,0%).

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z narządem wzroku, w pierwszym roku trwania badań *VIEW 1* i *VIEW 2* u chorych stosujących RAN odnotowano podobne zdarzenia niepożądane jak w grupie AFL. Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane niezwiązane z narządem wzroku było raportowane u około 14% chorych w każdej z grup, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych definiowanych zgodnie z klasyfikacją APTC wynosiła u chorych stosujących RAN i AFL odpowiednio 1,7% i 1,8%. Zgodnie z klasyfikacją MedDRA (ang. *the Medical Dictionary for Regulatory Activities* – klasyfikacja według układów i narządów) częstość występowania zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia wynosiła w grupach RAN i AFL odpowiednio 1,8% i 3,2%. W populacji osób starszych (od 85 r.ż.) w odpowiednio w pierwszym i drugim roku trwania badania częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych wynosiła w grupie RAN 9,2% i 10,3%, a w grupie AFL 2,8% i 7,4%, z kolei częstość występowania zdarzeń mózgowo-naczyniowych wynosiła 1,1% i 3,4% w grupie RAN oraz 7,7% i 9,5% w grupie AFL.

## **7.9. Charakterystyka włączonych badań randomizowanych**

Do analizy włączono dwa badania randomizowane podwójnie zaślepienie (*VIEW 1* oraz *VIEW 2*), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo afliberceptu względem ranibizumabu. Oba badania opublikowano w publikacji *Heier 2012* (w analizie uwzględniono również dane z publikacji *EMA 2012*), a ich metodyka była

niemal identyczna. W obu badaniach zastosowano podejście *noninferiority* do testowanej hipotezy badawczej. W badaniach tych przyjęto założenie, iż jeśli dla wszystkich grup, w których stosowano aflibercept zostanie wykazana równoważność względem ranibizumabu dla pierwszorzędowego punktu końcowego, dla drugorzędowych punktów końcowych zastosowane zostanie podejście *superiority*.

Niniejsze badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii zaprezentowanej w Wytycznych AOTM. Wiarygodność obu badań oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

W badaniach *VIEW 1* oraz *VIEW 2* obserwacja chorych przeprowadzana była w okresie 52 tygodni. Następnie chorzy kontynuowali terapię, a wyniki analizowano dla 96-tygodniowego okresu obserwacji.

W obu badaniach uczestniczyli dorośli ze zdiagnozowaną aktywną, pierwotną neowaskularyzacją powstałą w przebiegu AMD (zwyrodnienie plamki związane z wiekiem).

W badaniu *VIEW 1* 605 chorych przydzielano losowo do dwóch grup równoległych otrzymujących doszklitkowo aflibercept w dawce 2 mg stosowany co 4 tygodnie przez pierwsze trzy iniekcje, a następnie co 8 tygodni (N=301) lub doszklitkowo ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie (N=304) przez 52 tygodnie.

W badaniu *VIEW 2* 597 chorych zrandomizowano do grupy badanej przyjmującej doszklitkowo aflibercept w dawce 2 mg stosowany co 4 tygodnie przez pierwsze trzy iniekcje, a następnie co 8 tygodni (N=306) lub do grupy kontrolnej przyjmującej doszklitkowo ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie (N=291) przez 52 tygodnie.

Po ukończeniu 52-tygodniowego okresu obserwacji chorzy kontynuowali leczenie w ramach przypisanych podgrup zmieniono jednak schemat dawkowania leków. Podanie kolejnej dawki leku było zależne od oceny stanu zdrowia chorego (predefiniowano kryteria na podstawie których kwalifikowano chorego do podania

kolejnej dawki leku). Kolejna dawka leku była podawana po minimum 4 tygodniach lecz nie rzadziej niż co 3 miesiące.

Liczba iniekcji w 2. roku trwania badania (dane skumulowane dla badań *VIEW 1* i *VIEW 2*):

- odsetek chorych, który otrzymał nie więcej niż 3 iniekcje: AFL 48,3%, RAN 42,7%;
- odsetek chorych, który otrzymał 4-6 iniekcji: AFL 41,5%, RAN 39,2%;
- odsetek chorych, który otrzymał co najmniej 7 iniekcji: AFL 10,2%, RAN 18,1%;
- odsetek chorych, który otrzymał kolejną dawkę leku co 8 lub 12 tygodni: AFL 63,8%, RAN 56,7%.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 11.5).

**Tabela 9.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (AFL)	Komparator (RAN)
<b>VIEW 1</b>	RCT, wieloośrodkowe, międzynarodowe, prospektywne podwójnie zaślepienie; IIA; <i>Noninferiority</i> , jeśli dla wszystkich grup w których stosowano AFL zostanie wykazana równoważność	Jadad: 5/5	Obserwacja: 52 tygodnie Kontynuacja do 96 tygodni (ze zmienionym schematem dawkowania)	Dorośli chorzy z aktywną, pierwotną neowaskularyzacją powstałą w przebiegu AMD (zwyrodnienie plamki związane z wiekiem)	Grupa badana (AFL): N=301 Grupa kontrolna (RAN): N=304	AFL 2 mg podawany w postaci iniekcji doszkliskowych co 4 tyg. przez pierwsze 3 iniekcje, a następnie co 8 tyg. przez 52 tyg. (średnia liczba iniekcji w pierwszym roku 7,5)	RAN 0,5 mg podawany w postaci iniekcji doszkliskowych co 4 tygodnie (średnia liczba iniekcji w pierwszym roku 12,1 do 12,5** w badaniu VIEW 1 i 12,2 od 12,4 w badaniu VIEW 2)
<b>VIEW 2</b>	dla drugorzędowych punktów końcowych zostanie zastosowane podejście <i>superiority</i>				Grupa badana (AFL): N=306 Grupa kontrolna (RAN): N=291	następnie lek podawano po minimum 4 tyg. jednak nie rzadziej niż co 3 mies. w zależności oceny stanu zdrowia chorego	przez 52 tyg. następnie lek podawano po minimum 4 tyg. jednak nie rzadziej niż co 3 mies. w zależności oceny stanu zdrowia chorego

\*\*wynik dla wszystkich grup w których leki stosowano co 4 tyg. również AFL

Źródło: opracowanie własne

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

Zarówno w badaniach *VIEW 1* oraz *VIEW 2* oceniano następujące punkty końcowe:

- zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 (w czasie 52 i 96 tyg.);
- zachowana ostrość wzroku (redukcja liczby uzyskanych liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15), przedstawiono wyniki dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) w czasie 52 i 96 tyg. oraz PP (ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania) w czasie 52 tyg.<sup>6</sup>;
- zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) oceniana za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS (w czasie 52 i 96 tyg.);
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) wynosząca co najmniej 20/40 (w czasie 52 tyg.);
- wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15 (w czasie 52 i 96 tyg.);
- wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30 (w czasie 52 i 96 tyg.);
- brak zmiany lub wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS (w czasie 52 i 96 tyg.);
- redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30 (w czasie 52 i 96 tyg.);
- zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV) (w czasie 52 i 96 tyg.);

---

<sup>6</sup> dla pozostałych punktów końcowych wyniki dla populacji ITT, oprócz odsetka chorych z suchą siatkówką, dla którego wyniki przedstawiono dla populacji PP

- zmiana grubości siatkówki centralnej (CRT, ang. *central retinal thickness*) (w czasie 52 i 96 tyg.);
- odsetek chorych z suchą siatkówką (brak obecności obrzęku wewnątrz siatkówkowego oraz płynu pod siatkówkowego w badaniu OCT) (w czasie 52 i 96 tyg.);
- zdarzenia i działania niepożądane (w czasie 52 i 96 tyg.).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie definicji analizowanych punktów końcowych.

**Tabela 10.**  
**Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej afliberceptu**

Badanie	Definicja
<b>Zmiana liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS</b>	
<b>VIEW 1</b>	- wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS oznacza poprawę ostrości wzroku;
<b>VIEW 2</b>	- redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS oznacza pogorszenie ostrości wzroku
<b>Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyńiówkowej</b>	
<b>VIEW 1</b>	- zmniejszenie obszaru neowaskularyzacji naczyńiówkowej wiąże się z poprawą ostrości wzroku;
<b>VIEW 2</b>	- powiększenie obszaru neowaskularyzacji naczyńiówkowej sugeruje pogorszenie ostrości wzroku
<b>Zmiana grubości siatkówki centralnej</b>	
<b>VIEW 1</b>	- pogrubienie siatkówki centralnej wiąże się z pogorszeniem ostrości wzroku;
<b>VIEW 2</b>	- zwężenie siatkówki centralnej jest związane z poprawą ostrości wzroku
<b>Zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25</b>	
<b>VIEW 1</b>	zmiana jakości życia oceniana na podstawie kwestionariusza NEI VFQ 25 składającego się z 25 pytań dotyczących ogólnego poczucia zdrowia, oceny widzenia (ocena ogólna, widzenie bliskie i dalsze, widzenie barw, bóle gałki ocznej), funkcjonowania społecznego, zdrowia psychicznego, trudności w pełnieniu dotychczasowej roli i samodzielności
<b>VIEW 2</b>	- wynik =100 oznacza najlepszą jakość życia ocenioną na podstawie kwestionariusza NEI VFQ 25; - wynik = 0 oznacza najgorszą jakość życia ocenioną na podstawie kwestionariusza NEI VFQ 25.

Źródło: opracowanie własne

### 7.9.1. Ocena homogeniczności

Wykonano ocenę homogeniczności badań *VIEW 1* i *VIEW 2*. Oba badania mają taką samą metodykę, identyczne kryteria włączenia oraz zastosowano w nich interwencje w dokładnie takim samym schemacie dawkowania. Badanie *VIEW 1* zostało

przeprowadzone w USA i Kanadzie natomiast *VIEW 2* w Europie, Środkowym Wschodzie, Rejonie Azji i Pacyfiku oraz Australii. Czynnikiem nie będącym w pełni spójnym dla obu badań jest charakterystyka populacji. Średni wiek chorych oraz odsetek chorych rasy białej uczestniczących w badaniu *VIEW 1* był nieznacznie wyższy niż w badaniu *VIEW 2*. W odniesieniu o typu zmiany chorobowej homogeniczność była wysoka. Niewielkie różnice (około 1mm<sup>2</sup>) pomiędzy oboma badaniami odnotowano dla średniego obszaru objętego neowaskularyzacją naczyńkową oraz średniego rozmiaru zmiany chorobowej. Oba badania zostały opublikowane w tej samej publikacji (*Heier 2012*) i raportowane w nich punkty końcowe są w pełni zbieżne również pod względem ich definiowania. Wyjątek stanowią działania niepożądane raportowane u pojedynczych chorych w każdym z badań. W związku z powyższym można uznać, że badania są homogeniczne i nie ma podstaw do odstąpienia od wykonania metaanaliz ich wyników.

Szczegółowe dane na podstawie, których dokonano oceny zamieszczono w poniższej tabeli.



**Tabela 11.**  
**Ocena homogeniczności badań VIEW 1 i VIEW 2**

Cecha		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Wspólna referencja	
		VIEW 1 (Heier 2012)		VIEW 2 (Heier 2012)						
		Grupa badana (AFL)	Grupa kontrolna (RAN)	Grupa badana (AFL)	Grupa kontrolna (RAN)					
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	301	304	306	291	n/d	n/d	Średnia	Średnia	
	Liczba mężczyzn (%)	123 (40,9)	132 (43,4)	131 (42,8)	122 (41,9)	0,92 (0,67; 1,27)	1,06 (0,77; 1,47)	Wysoka	Wysoka	
	Średni wiek (SD) [lata]	77,9 (8,4)	78,2 (7,6)	73,8 (8,6)	73,0 (9,0)	4,10 (2,75; 5,45)	5,20 (3,86; 6,54)	Średnia	Średnia	
	Rasa biała, n (%)	287 (95,3)	296 (97,4)	217 (70,9)	213 (73,2)	8,41 (4,66; 15,17)	13,55 (6,41; 28,64)	Średnia	Średnia	
	Podstawowe kryterium włączenia chorych	aktywna pierwotna poddołkowa neowaskularyzacja naczyńiówkowa powstała w przebiegu AMD				n/d	n/d	Wysoka	Wysoka	
	Typ zmiany chorobowej, n (%)	dominująco klasyczna	71 (23,6)	82 (27,0)	88 (28,8)	70 (24,1)	0,76 (0,53; 1,10)	1,17 (0,81; 1,69)	Wysoka	Wysoka
		minimalnie klasyczna	110 (36,5)	101 (33,2)	106 (34,6)	104 (35,7)	1,09 (0,78; 1,52)	0,89 (0,64; 1,25)	Wysoka	Wysoka
		ukryta	118 (39,2)	115 (37,8)	110 (35,9)	116 (39,9)	1,15 (0,83; 1,60)	0,92 (0,66; 1,28)	Wysoka	Wysoka
	Ocena ostrości wzroku: średnia liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS (SD)	55,7 (12,8)	54,0 (13,4)	51,6 (13,9)	53,8 (13,5)	4,10 (1,97; 6,23)	0,20 (-1,96; 2,36)	Niska	Wysoka	
	Liczba pacjentów z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku wynoszącą co najmniej 20/40, (%)	20 (6,6)	13 (4,3)	10 (3,3)	8 (2,7)	2,11 (0,97; 4,58)	1,58 (0,65; 3,87)	Wysoka	Wysoka	

Cecha		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Wspólna referencja
		VIEW 1 (Heier 2012)		VIEW 2 (Heier 2012)					
		Grupa badana (AFL)	Grupa kontrolna (RAN)	Grupa badana (AFL)	Grupa kontrolna (RAN)				
Średni rozmiar obszaru objętego neowaskularyzacją naczyniówkową, (SD) [mm <sup>2</sup> ]	Średni rozmiar obszaru objętego neowaskularyzacją naczyniówkową, (SD) [mm <sup>2</sup> ]	6,57 (5,1)	6,53 (5,2)	7,75 (5,5)	7,59 (5,3)	-1,18 (-2,02; -0,34)	-1,06 (-1,90; -0,22)	Średnia	Średnia
	Średni rozmiar zmiany chorobowej, (SD) [mm <sup>2</sup> ]	6,89 (5,2)	6,99 (5,5)	8,22 (5,9)	8,01 (5,7)	-1,33 (-2,21; -0,45)	-1,02 (-1,92; -0,12)	Średnia	Średnia
	Średnia grubość siatkówki centralnej, (SD) [µm]	324,4 (111,2)	315,3 (108,3)	342,6 (124,0)	325,9 (110,9)	-18,20 (-36,93; 0,53)	-10,60 (-28,22; 7,02)	Wysoka	Wysoka
Interwencja		AFL 2 mg podawany w postaci iniekcji doszklistkowych co 4 tyg. przez pierwsze 3 iniekcje, a następnie co 8 tyg.	RAN 0,5 mg podawany w postaci iniekcji doszklistkowych co 4 tygodnie (średnia liczba iniekcji 12,1 do 12,5**)	AFL 2 mg podawany w postaci iniekcji doszklistkowych co 4 tyg. przez pierwsze 3 iniekcje, a następnie co 8 tyg.	RAN 0,5 mg podawany w postaci iniekcji doszklistkowych co 4 tygodnie (średnia liczba iniekcji 12,1 do 12,5**)	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Wspólne punkty końcowe, definicja		Spójne wszystkie punkty końcowe analizowane w obu badaniach (oprócz działań niepożądanych raportowanych u pojedynczych chorych w każdym z badań)				n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Metodyka badania	Randomizacja	Tak		Tak		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Zaślepienie	Tak, podwójne		Tak, podwójne		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Okres obserwacji	52 tygodnie		52 tygodnie		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Liczba ośrodków	154 (Stany Zjednoczone, Kanada)		172 (Europa, Środkowy Wschód, Azja i Pacyfik, Ameryka Łacińska)		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Ocena w skali Jadad	5/5		5/5		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Cecha		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Wspólna referencja
		VIEW 1 (Heier 2012)		VIEW 2 (Heier 2012)					
		Grupa badana (AFL)	Grupa kontrolna (RAN)	Grupa badana (AFL)	Grupa kontrolna (RAN)				
Podejście do testowania hipotezy		<i>Noninferiority</i> , jeśli dla wszystkich grup w których stosowano AFL zostanie wykazana równoważność względem RAN dla pierwszorzędowego punktu końcowego, dla drugorzędowych punktów końcowych zostanie zastosowana podejście <i>superiority</i>		<i>Noninferiority</i> , jeśli dla wszystkich grup w których stosowano AFL zostanie wykazana równoważność względem RAN dla pierwszorzędowego punktu końcowego, dla drugorzędowych punktów końcowych zostanie zastosowana podejście <i>superiority</i>		n/d	n/d	Średnia	Średnia

Źródło: opracowanie własne

## 7.10. Ocena skuteczności afliberceptu względem ranibizumabu

Skuteczność afliberceptu względem ranibizumabu została oceniona na podstawie badań: *VIEW 1* oraz *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012* oraz raport *EMA 2012*). Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 96 tygodni (dane dla 52 tyg. na podstawie publikacji *Heier 2012* oraz uzupełniające dane dla 96 tyg. na podstawie raportu *EMA 2012*) i dla takiego okresu obserwacji analizowano wszystkie punkty końcowe.

Skuteczność została oceniona względem następujących punktów końcowych:

- zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25;
- zachowana ostrość wzroku (redukcja liczby uzyskanych liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15), przedstawiono wyniki dla populacji ITT oraz PP<sup>7</sup>;
- zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) oceniana za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS;
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) wynosząca co najmniej 20/40;
- wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15;
- wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30;
- brak zmiany lub wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS;
- redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30;
- zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyńwkwowej (CNV);
- zmiana grubości siatkówki centralnej (CRT);
- odsetek chorych z suchą siatkówką (brak obecności obrzęku wewnątrz siatkówkowego oraz płynu pod siatkówkowego w badaniu OCT).

<sup>7</sup> dla pozostałych punktów końcowych wyniki dla populacji ITT, oprócz odsetka chorych z suchą siatkówką, dla którego wyniki przedstawiono dla populacji PP

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR, a gdy był on istotny statystycznie również parametr bezwzględny RD oraz NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. zachowana ostrość wzroku) wartość parametru OR wynosząca powyżej 1 i przedział ufności nie zawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej, natomiast w sytuacji, gdy przedział ufności zawiera wartość 1 różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

Zatem jeśli  $OR=1,12$  (95% CI: 0,68; 1,85) oznacza to, że szansa wystąpienia danego zdarzenia w grupie badanej jest 1,12 razy wyższa niż w grupie badanej, jednak różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

Jeśli OR wynosi na przykład 1,67 (95% CI: 1,17; 2,40) oznacza to, że szansa wystąpienia danego zdarzenia (pozytywnego efektu zdrowotnego) w grupie badanej jest o 1,67 razy wyższa niż w grupie kontrolnej. Parametr NNT obliczony na podstawie istotnego statystycznie parametru RD wyniósł 10 (95% CI: 6; 25), co oznacza, że należy podać 10 chorym AFL zamiast RAN, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek danego zdarzenia.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał 0. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 7.7.

### 7.10.1. Jakość życia

W badaniu *VIEW 1* oraz *VIEW 2* oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą stosującą aflibercept, a grupą w której podawano ranibizumab w przypadku zmiany jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 (MD=-0,57, 95% CI: -2,22; 1,07) w czasie 52 tygodni.

W czasie drugiego roku trwania badania poprawa wyniku utrzymywała się w tym samym zakresie co w roku pierwszym i wynosiła od 4 do 6 punktów w badaniach indywidualnych oraz od 4 do 5 punktów dla łącznego wyniku z obu badań z prawie identyczną różnicą we wszystkich grupach (w raporcie *EMA 2012* nie przedstawiono szczegółowych danych liczbowych dla tego punktu końcowego).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli oraz na rysunku w załączniku 11.10.1.1.

**Tabela 12.**

**Zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 po 52 tygodniach na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>VIEW 1</i> ( <i>Heier 2012</i> )	Zmiana jakości życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25)	5,1 (14,7)	301	4,9 (14,0)	304	0,20 (-2,09; 2,49)*	NIE
<i>VIEW 2</i> ( <i>Heier 2012</i> )		4,9 (14,7)	306	6,3 (14,8)	291	-1,40 (-3,77; 0,97)**	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> ( <i>Heier 2012</i> )		n/d	607	n/d	595	-0,57 (-2,22; 1,07)	NIE

\*różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: -0,60 (95,1% CI: -2,61; 1,42);

\*\*różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: -1,95 (95% CI: -4,07; 0,17);

Źródło: opracowanie własne

### 7.10.2. Zachowana ostrość wzroku

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2* oceniano zachowanie ostrości wzroku zdefiniowane jako redukcja liczby liter uzyskanych na

tablicy ETDRS o mniej niż 15). Wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono osobno dla populacji ITT oraz PP.

W obu badaniach we wszystkich grupach, w których stosowano aflibercept potwierdzono, że lek ten jest nie mniej skuteczny niż stosowanie ranibizumabu (*non-inferior*) a oszacowania przedziałów ufności i uzyskanych parametrów wskazują na większą korzyść ze stosowania afliberceptu<sup>8</sup>.

Uzyskane wyniki były istotne zarówno dla określonego wyjściowo 10% marginesu równoważności dla każdego z badań analizowanych oddzielnie (dla hipotezy zerowej o nie mniejszej skuteczności afliberceptu względem ranibizumabu), marginesu równoważności (wynoszącego 7%) dla wyników obu badań analizowanych łącznie, jak również dla marginesu równoważności (dla hipotezy zerowej o równoważności terapii, ang. *clinical equivalence*) wynoszącego 5% dla niezależnej analizy danych z każdego z badań.

W populacji ITT dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie iloraz szans wyniósł 1,12 (95% CI: 0,68; 1,85), co oznacza, że szansa zachowania ostrości wzroku (redukcji liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o mniej niż 15) w grupie AFL jest 1,12 razy wyższa niż w grupie RAN. Jednak różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie.

Po 96 tygodniach wartość ilorazu szans była bardzo zbliżona i podobnie jak dla krótszego okresu obserwacji nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Należy odnotować, że po 96 tygodniach odsetek chorych, u których zachowano ostrość wzroku w obu grupach był nieznacznie niższy niż po 52 tygodniach jednak utrzymał się na poziomie powyżej 90% chorych.

W populacji PP dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie iloraz szans wyniósł 1,20 (95% CI: 0,70; 2,08), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie AFL jest 1,20 razy wyższa niż w grupie RAN. Różnica pomiędzy grupami także nie była znamienna statystycznie.

---

<sup>8</sup> Zgodnie z założeniami protokołu, w sytuacji gdy dla wszystkich grup, w których stosowano AFL zostanie wykazana równoważność względem RAN dla pierwszorzędowego punktu końcowego, dla drugorzędowych punktów końcowych zostanie zastosowane podejście *superiority*, powyższe wyniki wskazują na spełnienie tego warunku

Na podstawie powyższych wyników stwierdzono, że AFL i RAN mają porównywalną skuteczność pod względem oceny zachowanej ostrości wzroku, należy jednak podkreślić, że wyniki te uzyskano przy jednocześnie mniejszej liczbie iniekcji afliberceptu.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli oraz na rysunkach w załączniku 11.10.1.2.

**Tabela 13.**

**Liczba chorych z zachowaną ostrością wzroku po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012 oraz raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Populacja ITT, wynik po 52 tyg.</b>							
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zachowana ostrość wzroku (redukcja liczby uzyskanych liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15)	284 (94,4)	301	285 (93,8)	304	1,11 (0,57; 2,19)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		292 (95,4)	306	276 (94,8)	291	1,13 (0,54; 2,39)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		576 (94,9)	607	561 (94,3)	595	1,12 (0,68; 1,85)	NIE
<b>Populacja ITT, wynik po 96 tyg.</b>							
<i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (EMA 2012)	Zachowana ostrość wzroku (redukcja liczby uzyskanych liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15)	561 (92,4)	607	545 (91,6)	595	1,12 (0,74; 1,70)	NIE
<b>Populacja PP, wynik po 52 tyg.</b>							
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zachowana ostrość wzroku (redukcja liczby uzyskanych liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15)	252 (95,1)	265	254 (94,4)	269	1,14 (0,53; 2,45)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		258 (95,6)	270	254 (94,4)	269	1,27 (0,58; 2,77)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		510 (95,3)	535	508 (94,4)	538	1,20 (0,70; 2,08)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 7.10.3. BCVA

W badaniu *VIEW 1* oraz *VIEW 2* zmianę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w czasie 52 tygodni oceniano za pomocą liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS. Różnica średnich wyniosła -0,36 (95% CI: -2,00; 1,28) i nie była istotna statystycznie.



Dla okresu obserwacji wynoszącego 96 tygodni skumulowane dane z badań *VIEW 1* i *VIEW 2* również nie wskazują na istnienie znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Dodatkowo, należy podkreślić, że powyżej wykazany brak różnic pomiędzy terapiami uzyskano przy jednocześnie mniejszej liczbie iniekcji afliberceptu.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli oraz na rysunku w załączniku 11.10.1.3.

**Tabela 14.**

**Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) oceniana za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012* oraz raport *EMA 2012*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>VIEW 1</i> ( <i>Heier 2012</i> )	Zmiana BCVA po 52 tyg.	7,9 (15)	301	8,1 (15,3)	304	-0,20 (-2,61; 2,21)*	NIE
<i>VIEW 2</i> ( <i>Heier 2012</i> )		8,9 (14,4)	306	9,4 (13,5)	291	-0,50 (-2,74; 1,74)**	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> ( <i>Heier 2012</i> )		n/d	607	n/d	595	-0,36 (-2,00; 1,28)	NIE
<i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> ( <i>EMA 2012</i> )	Zmiana BCVA po 96 tyg.	7,6 (16,2)	607	7,9 (16,1)	595	-0,30 (-2,13; 1,53)	NIE

\*różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: 0,26 (95,1% CI: -1,97; 2,49);

\*\*różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: -0,90 (95% CI: -3,06; 1,26);

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *VIEW 1* oraz *VIEW 2* oceniano także u jakiego odsetka chorych najlepsza skorygowana ostrość wzroku wynosiła co najmniej 20/40 po 52 tygodniach. Iloraz szans dla metaanalizy wyników obu badań wyniósł 0,89 (95% CI: 0,53; 1,49), co wskazuje, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie AFL jest o 11% niższa niż w grupie RAN. Jednak różnica pomiędzy obiema grupami nie jest istotna statystycznie. Niniejsze wyniki uzyskano przy jednocześnie mniejszej liczbie iniekcji AFL niż RAN. Ze względu na fakt, iż wynik metaanalizy był heterogeniczny, a nie można jednoznacznie ustalić przyczyny heterogeniczności metaanaliza została wykonana metodą efektów losowych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na rysunku w złączniku 11.10.1.3.

**Tabela 15.**

**Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) wynosząca co najmniej 20/40 po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	BCVA wynosząca co najmniej 20/40	114 (37,9)	301	105 (34,5)	304	1,16 (0,83; 1,61)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		84 (27,5)	306	104 (35,7)	291	0,68 (0,48; 0,96)	-0,08 (-0,16; -0,01)	12 (6; 100)	TAK
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		198 (32,6)	607	209 (35,1)	595	0,89 (0,53; 1,49)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.10.4. Zmiana liczby liter na tablicy ETDRS

W badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2* oceniano częstość występowania poprawy wyniku w zakresie liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15 lub o co najmniej 30 liter, braku zmiany lub poprawy wyniku (niezależnie od liczby liter) oraz redukcji liczby liter o co najmniej 30.

Poprawę wyniku o co najmniej 15 liter odnotowano u 31% chorych leczonych afliberceptem oraz 32,4% chorych leczonych ranibizumabem w czasie 52 tygodni, obliczony iloraz szans (OR=0,93, 95% CI: 0,73; 1,19) nie wykazał jednak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Po 96 tygodniach terapii poprawę wyniku o co najmniej 15 liter odnotowano u 33,4% chorych leczonych afliberceptem (nastąpiła nieznaczna poprawa względem wartości uzyskanych po 52 tygodniach) oraz 31,6% chorych leczonych ranibizumabem (nieznaczna redukcja względem wyniku po 52 tygodniach). Różnica pomiędzy grupami nie była jednak istotna statystycznie (OR=1,09; 95% CI: 0,80; 1,38).

Podobnie w przypadku poprawy wyniku o co najmniej 30 liter kumulacja wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.

Dla braku zmiany lub poprawy wyniku (po 52 tygodniach) iloraz szans wyniósł 1,11 (95% CI: 0,84; 1,48), co wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Metaanaliza wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* nie wykazała również znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla redukcji liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30 (po 52 tygodniach).

W raporcie *EMA 2012* podano również informację, iż zintegrowane wyniki z badań *VIEW 1* i *VIEW 2* wskazują na utrzymywanie się efektu w drugim roku trwania badania w odniesieniu do odsetka chorych, u których nastąpił wzrost liczby liter na tablicy ETDRS o co najmniej 30 (5,2% do 7,3% chorych), wzrost o co najmniej 10 liter (42% do 51% chorych) oraz u których nie odnotowano zmiany lub nastąpił wzrost liczby liter na tablicy ETDRS (75% do 77% chorych). Odsetek chorych, u których nastąpiła redukcja wyniku o co najmniej 5 liter mieścił się w przedziale od 16% do 18% chorych, a odsetek chorych, u których nastąpiło pogorszenie wyniku o co najmniej 30 liter wynosił od 2,3% do 3,3% (3,3% odnotowano w grupie AFL uwzględnionej w analizie)<sup>9</sup>.

Na podstawie powyższych wyników stwierdzono, że AFL i RAN mają porównywalną skuteczność pod względem zmiany liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS, należy jednak podkreślić, że wyniki te uzyskano przy jednocześnie mniejszej liczbie iniekcji afliberceptu.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli oraz na rysunkach w załączniku 11.10.1.4.

**Tabela 16.**

**Zmiana liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012* oraz raport *EMA 2012*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>VIEW 1</i> ( <i>Heier 2012</i> )	Wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy	92 (30,6)	301	94 (30,9)	304	0,98 (0,70; 1,39)*	NIE

<sup>9</sup> Dla podanego zakresu dokładny odsetek przypisano tylko dla grupy AFL uwzględnionej analizie, dla pozostałych grup również RAN nie można określić u jakiego odsetka chorych wystąpiło zdarzenie, dlatego też nie wykonywano obliczeń

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>VIEW 2 (Heier 2012)</b>	<b>ETDRS o co najmniej 15 po 52 tyg.</b>	96 (31,4)	306	99 (34,0)	291	0,89 (0,63; 1,25)**	NIE
<b>Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</b>		<b>188 (31,0)</b>	<b>607</b>	<b>193 (32,4)</b>	<b>595</b>	<b>0,93 (0,73; 1,19)</b>	<b>NIE</b>
<b>VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)</b>	<b>Wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15 po 96 tyg.</b>	203 (33,4)	607	188 (31,6)	595	1,09 (0,85; 1,38)***	NIE
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30 po 52 tyg.</b>	21 (7,0)	301	17 (5,6)	304	1,27 (0,65; 2,45)	NIE
<b>VIEW 2 (Heier 2012)</b>		15 (4,9)	306	16 (5,5)	291	0,89 (0,43; 1,83)	NIE
<b>Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</b>		<b>36 (5,9)</b>	<b>607</b>	<b>33 (5,5)</b>	<b>595</b>	<b>1,08 (0,66; 1,75)</b>	<b>NIE</b>
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Brak zmiany lub wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS po 52 tyg.</b>	240 (79,7)	301	240 (78,9)	304	1,05 (0,71; 1,56)	NIE
<b>VIEW 2 (Heier 2012)</b>		250 (81,7)	306	230 (79,0)	291	1,18 (0,79; 1,77)	NIE
<b>Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</b>		<b>490 (80,7)</b>	<b>607</b>	<b>470 (78,7)</b>	<b>597</b>	<b>1,11 (0,84; 1,48)</b>	<b>NIE</b>
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30 po 52 tyg.</b>	9 (3,0)	301	9 (3,0)	304	1,01 (0,40; 2,58)	NIE
<b>VIEW 2 (Heier 2012)</b>		5 (1,6)	306	2 (0,7)	291	2,40 (0,46; 12,47)	NIE
<b>Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</b>		<b>14 (2,3)</b>	<b>607</b>	<b>11 (1,8)</b>	<b>595</b>	<b>1,27 (0,57; 2,83)</b>	<b>NIE</b>

\*różnica pomiędzy grupami analizowana jako zmienna ciągła (średnia różnica w odsetku chorych, u których nastąpiła poprawa wyniku o co najmniej 15 liter) obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: -0,36 (95,1% CI: -7,74; 7,03);

\*\* różnica pomiędzy grupami analizowana jako zmienna ciągła (średnia różnica w odsetku chorych, u których nastąpiła poprawa wyniku o co najmniej 15 liter) obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: -2,65 (95% CI: -10,18; 4,88);

\*\*\*różnica pomiędzy grupami wyrażona jako zmienna ciągła (średnia różnica w odsetku chorych, u których nastąpiła poprawa wyniku o co najmniej 15 liter) wyniosła: 1,8 (95% CI: -3,5; 7,1)

Źródło: opracowanie własne

### 7.10.5. Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji

W obu analizowanych badaniach oceniano zmianę obszaru neowaskularyzacji po 52 tygodniach. Dla powyższego punktu końcowego metaanaliza wyników obu badań nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (MD=-0,08, 95% CI: -0,74; 0,58). Wynik metaanalizy był jednak wysoce heterogeniczny ( $I^2=86\%$ ). Najprawdopodobniej przyczyną heterogeniczności wyniku jest jedynie średnia

homogeniczność badań w zakresie wyjściowej wielkości obszaru neowaskularyzacji. W związku z powyższym zdecydowano, iż należy wykonać analizę wrażliwości, która w tym przypadku wiąże się z koniecznością przedstawienia wyników pojedynczych badań. W badaniu *VIEW 1* obszar neowaskularyzacji naczyńiówkowej zmniejszył się bardziej w grupie RAN, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Należy zwrócić uwagę, iż dla tego punktu końcowego w badaniu wykazano znamienne statystycznie różnicę na korzyść RAN, a różnica względem obliczeń wykonanych w niniejszej analizie jest związana z zastosowaną metodą statystyczną (w badaniu wynik dla różnicy pomiędzy grupami obliczono metodą najmniejszych kwadratów).

W badaniu *VIEW 2* większą redukcję CNV odnotowano w grupie stosującej aflibercept jednak w tym przypadku różnica pomiędzy grupami była granicznie istotna statystycznie. Należy jednak zauważyć, że również w tym przypadku uzyskany wynik nie był zgodny w zakresie istotności statystycznej z tym obliczonym metodą najmniejszych kwadratów w badaniu, ponieważ w badaniu wskazano na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W raporcie *EMA 2012* wskazano ponadto, iż redukcja obszaru neowaskularyzacji odnotwana po pierwszym roku obserwacji utrzymywała się we wszystkich grupach w czasie drugiego roku, jednak nie odnotowano dodatkowej poprawy.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 11.10.1.5.

**Tabela 17.**  
**Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyńiówkowej (CNV) po 52 tygodniach na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zmiana CNV [mm <sup>2</sup> ]	-3,4 (6,0)	301	-4,2 (5,6)	304	0,80 (-0,13; 1,73)*	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		-5,2 (5,9)	306	-4,2 (5,9)	291	-1,00 (-1,95; -0,05)**	TAK
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		n/d	607	n/d	595	-0,08 (-0,74; 0,58)	NIE

\*różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: 0,86 (95,1% CI: 0,15; 1,58);

\*\*różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: -0,73 (95% CI: -1,53; 0,07);

Źródło: opracowanie własne

### 7.10.6. Zmiana CRT

W badaniu *VIEW 1* oraz *VIEW 2* zmianę grubości siatkówki centralnej analizowano jako zmianę uśrednionych wyników uzyskanych po 52 tygodniach. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą stosującą aflibercept, a grupą przyjmującą ranibizumab. Różnica średnich wyniosła -11,26 (95% CI: -24,19; 1,67). Dodatkowo, należy podkreślić, że powyżej wykazany brak różnic pomiędzy terapiami uzyskano przy jednocześnie mniejszej liczbie iniekcji afliberceptu.

Wyniki po 96 tygodniach wskazują natomiast na istotną statystycznie różnicę na korzyść afliberceptu (MD= -14,64, 95% CI: -28,01; -1,27).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 11.10.1.6.

**Tabela 18.**

**Zmiana grubości siatkówki centralnej (CRT) po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012* oraz raport *EMA 2012*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>VIEW 1</i> ( <i>Heier 2012</i> )	Zmiana CRT [ $\mu$ m] po 52 tyg.	-128,5 (108,5)	301	-116,8 (109,0)	304	-11,70 (-29,03; 5,63)	NIE
<i>VIEW 2</i> ( <i>Heier 2012</i> )		-149,2 (119,7)	306	-138,5 (122,2)	291	-10,70 (-30,12; 8,72)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> ( <i>Heier 2012</i> )		n/d	607	n/d	595	-11,26 (-24,19; 1,67)	NIE
<i>VIEW 1</i> ( <i>EMA 2012</i> )	Zmiana CRT [ $\mu$ m] po 96 tyg.	-121 (116)	301	-114 (110)	304	-7,00 (-25,02; 11,02)	NIE
<i>VIEW 2</i> ( <i>EMA 2012</i> )		-145 (118)	306	-121 (130)	291	-24,00 (-43,95; -4,05)	TAK
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> ( <i>EMA 2012</i> )		n/d	607	n/d	595	-14,64 (-28,01; -1,27)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 7.10.7. Sucha siatkówka

Wyniki dla punktu końcowego: odsetek chorych z suchą siatkówką zostały obliczone u 539 chorych z grupy stosującej aflibercept oraz 537 chorych stosujących ranibizumab.

Sucha siatkówka była definiowana jako brak obecności obrzęku wewnątrzsiatkówkowego oraz płynu podsiatkówkowego w badaniu OCT.

Metaanaliza wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie. Iloraz szans wyniósł 1,29 (95% CI: 0,77; 2,15), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie AFL jest 1,29 razy wyższa niż w grupie RAN oraz wskazuje na brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Metaanaliza wyników została wykonana metodą efektów losowy ze względu na heterogeniczność wyników ( $I^2=76\%$ ) oraz brak możliwości jednoznacznego ustalenia przyczyny ich heterogeniczności. Należy zauważyć, że w badaniu *VIEW 1* nie wykazano różnic pomiędzy grupami, natomiast w badaniu *VIEW 2* wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść afliberceptu.

Dla okresu obserwacji wynoszącego 96 tygodni zintegrowane dane z badań *VIEW 1* i *VIEW 2* wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (OR=1,20; 95% CI: 0,94; 1,52). Po 96 tygodniach odsetek chorych, z suchą siatkówką zmniejszył się w obu grupach jednak podobnie jak dla wyniku po 52 tygodniach był on wyższy w grupie stosującej aflibercept.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 11.10.1.7.

**Tabela 19.**

**Odsetek chorych z suchą siatkówką (brak obecności obrzęku wewnątrzsiatkówkowego oraz płynu pod siatkówkowym w badaniu OCT) po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012* oraz raport *EMA 2012*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Odsetek chorych z suchą siatkówką po 52 tyg.</b>	168 (63,4)	265	171 (63,6)	269	0,99 (0,70; 1,41)	n/d	n/d	NIE
<b>VIEW 2 (Heier 2012)</b>		197 (71,9)	274	162 (60,4)	268	1,67 (1,17; 2,40)	0,11 (0,04; 0,19)	10 (6; 25)	TAK
<b>Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</b>		<b>365 (67,7)</b>	<b>539</b>	<b>333 (62,0)</b>	<b>537</b>	<b>1,29 (0,77; 2,15)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<b>VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)</b>	<b>Odsetek chorych z suchą siatkówką po 96 tyg.</b>	267 (49,5)	539*	242 (45,1)	537*	1,20 (0,94; 1,52)	n/d	n/d	NIE

\*nie można jednoznacznie ustalić wielkości populacji dlatego przyjęto N raportowane w publikacji Heier 2012

Źródło: opracowanie własne



## 7.11. Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność afliberceptu względem ranibizumabu została oceniona na podstawie badań: *VIEW 1* oraz *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012* oraz raport *EMA 2012*). W publikacji *Heier 2012* raportowano wyniki po 52 tygodniach natomiast na podstawie danych z raportu *EMA 2012* uzupełniono analizę o wyniki dla 96 tygodni.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach *VIEW 1* oraz *VIEW 2* włączonych do analizy skuteczności stosowania afliberceptu względem ranibizumabu oceniono według zaleceń GRADE [29].

W metodyce badań: *VIEW 1* oraz *VIEW 2* nie odnotowano poważnych ograniczeń. Są to badania randomizowane, w których szczegółowo opisano proces randomizacji, podwójnie zaślepione. Utrata chorych z obydwu badań (*VIEW 1* oraz *VIEW 2*) jest udokumentowana oraz raportowano wszystkie założone punkty końcowe.

Jakość danych z tych badań została oceniona na wysoką. Wyjątek stanowią punkty końcowe, dla których wykazano heterogeniczność (BCVA wynosząca co najmniej 20/40, odsetek chorych z suchą siatkówką). Dla tych efektów zdrowotnych jakość danych została oceniona jako średnia. Pomimo, iż dla zmiany obszaru neowaskularyzacji wykazano heterogeniczność wyników zidentyfikowano jej przyczynę i wykonano analizę wrażliwości (przedstawiając również wyniki oddzielnie dla każdego z badań) i dlatego nie obniżono oceny jakości danych. Jakość danych jako średnią oceniono również dla tych wyników, w których w publikacji przedstawiono dane skumulowane dla obu badań i ocena heterogeniczności uzyskanego wyniku nie była możliwa.

Waga punktów końcowych, w których oceniano: jakość życia, zachowaną ostrość wzroku, najlepszą skorygowaną ostrość wzroku, zmianę liczby liter na tablicy ETDRS, oceniono jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji. Waga pozostałych punktów końcowych została oceniona jako wysoka.

W ramach oceny jakości życia dla wyników ocenianych w skali NEI VFQ-25 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy afliberceptem i ranibizumabem w

czasie 52 tygodni. Wykazano ponadto, że efekt, uzyskany w pierwszym roku trwania badania utrzymywał się również w drugim roku.

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego (zachowana ostrość wzroku tj. redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o mniej niż 15) analizowanego w obu badaniach nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami biorąc pod uwagę wyniki dla populacji ITT po 52 i 96 tygodniach jak również wyniki dla populacji PP po 52 tygodniach. Należy jednak odnotować, że po 96 tygodniach odsetek chorych, u których zachowano ostrość wzroku był nieznacznie niższy niż po 52 jednak nadal utrzymywał się na poziomie powyżej 90% w obu grupach.

Dla średniej zmiany BCVA ocenianej za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS nie wykazano przewagi afliberceptu względem ranibizumabu zarówno po 52 jak również po 96 tygodniach. Także w odniesieniu do najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) wynoszącej co najmniej 20/40 nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 52 tygodniach.

W badaniu *VIEW 1* oraz *VIEW 2* oceniano częstość występowania poprawy wyniku w zakresie liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15 lub o co najmniej 30 liter, braku zmiany lub poprawy wyniku (niezależnie od liczby liter) oraz redukcji liczby liter o co najmniej 30. Dla żadnego z wymienionych punktów końcowych po 52 jak również po 96 tygodniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Warty odnotowania jest fakt, iż po 96 tygodniach odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa w zakresie kluczowego parametru jakim jest poprawa wyniku na tablicy ETDRS o co najmniej 15 liter zwiększył się w grupie stosującej aflibercept (z 31% po 52 tyg. 33,4% po 96 tyg.) natomiast w grupie stosującej ranibizumab odsetek ten zmniejszył się (z 32,4% po 52 tyg. do 31,6% po 96 tyg.).

W odniesieniu do zmiany grubości siatkówki centralnej (CRT) po pierwszym roku różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie natomiast dane dla 96 tygodni wskazują na znamiennej statystycznie różnicę na korzyść afliberceptu.

Ponadto nie zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicy w odniesieniu odsetka chorych z suchą siatkówką po 52 i 96 tygodniach, przy czym dla obu okresów

obserwacji odsetek chorych z suchą siatkówką był wyższy w grupie chorych leczonych afliberceptem.

W przypadku zmiany wielkości obszaru neowaskularyzacji (CNV) po 52 tygodniach wynik metaanalizy był nieistotny statystycznie jednak ze względu na heterogeniczność wyników związaną z populacją wykonano analizę wrażliwości przedstawiając wyniki dla każdego z badań niezależnie. W badaniu *VIEW 1* nie wykazano różnic pomiędzy grupami, natomiast w badaniu *VIEW 2* wykazano znamienne statystycznie różnicę na korzyść afliberceptu. Wyniki dla tego punktu końcowego należy traktować jednak z dużą ostrożnością ze względu na fakt, iż wyniki obliczone w każdym z badań metodą najmniejszych kwadratów nie są zgodne w zakresie istotności statystycznej z tymi obliczonymi w niniejszej analizie i wskazują na (istotną statystycznie przewagę RAN w badaniu *VIEW 1* i brak różnic pomiędzy grupami w badaniu *VIEW 2*). Po 96 tygodniach odnotowana w pierwszym roku trwania badania redukcja obszaru neowaskularyzacji utrzymywała się.

Na podstawie powyższych danych można uznać, iż skuteczność kliniczna afliberceptu stosowanego u chorych z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem jest zbliżona do skuteczności ranibizumabu w analizowanym wskazaniu. Ponadto, porównanie danych uzyskanych po 52 i 96 tygodniach pozwala wnioskować o utrzymywaniu się uzyskanego efektu terapeutycznego w grupie przyjmującej aflibercept w długim okresie czasu.

Wartym podkreślenia jest fakt, że przy porównywalnej skuteczności liczba iniekcji afliberceptu była niższa, co w praktyce klinicznej może mieć duże znaczenie ze względu na korzystny wpływ na jakość życia chorych, dla których iniekcje doszkliskowe związane są z określonym dyskomfortem, jak również może przyczynić się do mniejszego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej.

**Tabela 20.**  
**Podsumowanie skuteczności dla porównania afliberceptu względem ranibizumabu**

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH#)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla AFL (przewaga AFL)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla AFL (przewaga RAN)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
<b>Jakość życia</b>								
Zmiana jakości życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25) po 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=-0,57 (-2,22; 1,07)	Wysoka	Krytyczna
Zmiana jakości życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25) w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	W czasie drugiego roku trwania badania poprawa wyniku utrzymywała się w tym samym zakresie co w roku pierwszym i wynosiła od 4 do 6 punktów w badaniach indywidualnych oraz od 4 do 5 punktów dla łącznego wyniku z obu badań z prawie identyczną różnicą we wszystkich grupach.					Średnia	Krytyczna
<b>Zachowana ostrość wzroku</b>								
Zachowana ostrość wzroku (redukcja liczby uzyskanych liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15), populacja ITT po 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,12 (0,68; 1,85)	Wysoka	Krytyczna
Zachowana ostrość wzroku (redukcja liczby uzyskanych liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15), populacja ITT po 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR = 1,12 (0,74; 1,70)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH#)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla AFL (przewaga AFL)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla AFL (przewaga RAN)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zachowana ostrość wzroku (redukcja liczby uzyskanych liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15), populacja PP po 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,20 (0,70; 2,08)	Wysoka	Krytyczna
<b>Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)</b>								
Zmiana BCVA po 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=-0,36 (-2,00; 1,28)	Wysoka	Krytyczna
Zmiana BCVA po 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=-0,30 (-2,13; 1,53)	Średnia	Krytyczna
BCVA wynosząca co najmniej 20/40 po 52 tyg.	2 (nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,89 (0,53; 1,49)	Średnia	Krytyczna
<b>Zmiana liczby liter na tablicy ETDRS</b>								
Wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15 po 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,93 (0,73; 1,19)	Wysoka	Krytyczna
Wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15 po 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,09 (0,85; 1,38)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH#)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla AFL (przewaga AFL)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla AFL (przewaga RAN)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30 po 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,08 (0,66; 1,75)	Wysoka	Krytyczna
Brak zmiany lub wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS po 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,11 (0,84; 1,48)	Wysoka	Krytyczna
Redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30 po 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,27 (0,57; 2,83)	Wysoka	Krytyczna
Zmiana liczby liter na tablicy ETDRS w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	Zintegrowane wyniki z badań VIEW 1 i VIEW 2 wskazują na utrzymywanie się efektu w drugim roku trwania badania w odniesieniu do odsetka chorych, u których nastąpił wzrost liczby liter na tablicy ETDRS o co najmniej 30, wzrost o co najmniej 10 liter oraz u których nie odnotowano zmiany lub nastąpił wzrost liczby liter na tablicy ETDRS					Średnia	Krytyczna
<b>Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji (CNV)</b>								
Zmiana CNV [mm <sup>2</sup> ] po 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=0,80 (-0,13; 1,73)*	Wysoka	Wysoka
	1 (n/d)	MD=-1,00 (-1,95; -0,05)*	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	2 (nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=-0,08 (-0,74; 0,58)	Średnia <sup>^</sup>	Wysoka

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH#)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla AFL (przewaga AFL)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla AFL (przewaga RAN)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zmiana CNV [mm <sup>2</sup> ] po 96 tyg.	2 (b/d)	Redukcja obszaru neowaskularyzacji odnotowana po pierwszym roku obserwacji utrzymywała się we wszystkich grupach w czasie drugiego roku, jednak nie odnotowano dodatkowej poprawy.					Średnia	Wysoka
<b>Zmiana grubości siatkówki centralnej (CRT)</b>								
Zmiana CRT [µm] po 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=-11,26 (-24,19; 1,67)	Wysoka	Wysoka
Zmiana CRT [µm] po 96 tyg.	2 (H)	MD=-14,64 (-28,01; -1,27)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
<b>Sucha siatkówka</b>								
Odsetek chorych z suchą siatkówką (brak obecności obrzęku wewnątrz siatkówkowego oraz płynu pod siatkówkowego w badaniu OCT) po 52 tyg.	2 (nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,29 (0,77; 2,15)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH <sup>#</sup> )	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla AFL (przewaga AFL)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla AFL (przewaga RAN)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Odsetek chorych z suchą siatkówką (brak obecności obrzęku wewnątrz siatkówkowego oraz płynu pod siatkówkowego w badaniu OCT) po 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,20 (0,94; 1,52)	Średnia	Wysoka

\*ze względu na fakty, iż wynik metaanalizy był heterogeniczny i najprawdopodobniej jest to związane z różnicami w charakterystyce populacji dla wyjściowych wartości CVN przedstawiono również wyniki dla każdego z badań włączonych do metaanalizy

#H oznacza homogeniczność wyników, nH oznacza brak homogeniczności wyników

^wykazano heterogeniczność wyników związaną z populacją, bardziej wiarygodne wydają się być wyniki dla poszczególnych badań włączonych do analizy

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania VIEW 1 oraz VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



## 7.12. Ocena bezpieczeństwa afliberceptu względem ranibizumabu

Według Cochrane Handbook [34] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem sytuacji, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR, a gdy był on istotny statystycznie również parametr bezwzględny RD oraz NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku negatywnych punktów końcowych jakimi są działania niepożądane (np. częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wg klasyfikacji APTC) wartość parametru OR wynosząca powyżej 1 i przedział ufności nie zawierający 1 wskazuje na przewagę grupy kontrolnej, natomiast w sytuacji, gdy przedział ufności zawiera wartość 1 różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

Zatem jeśli  $OR=1,37$  (95% CI: 0,60; 3,11) oznacza to, że szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wg klasyfikacji APTC w grupie badanej jest 1,37 razy wyższa niż w grupie kontrolnej, jednak różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

Jeśli OR wynosi na przykład 0,41 (95% CI: 0,18; 0,94) oznacza to, że szansa wystąpienia danego zdarzenia (makulopatii) w grupie badanej stanowi 41% tej szansy w grupie kontrolnej. Parametr NNT obliczony na podstawie istotnego statystycznie parametru RD wyniósł 25 (95% CI: 15; 334), co oznacza, że należy podać 25 chorym AFL zamiast RAN, aby uniknąć wystąpienia jednego przypadku makulopatii.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 7.7.

Zarówno w badaniu *VIEW 1* jak również *VIEW 2* chorych randomizowano do 4 grup jednak jedynie wyniki dla 2 grup były uwzględniane w niniejszej analizie.

Istniała grupa zdarzeń niepożądanych raportowanych jedynie w grupach nieuwzględnionych w analizie. W związku z powyższym zdecydowano, iż w postaci tabelarycznej uwzględniane będą tylko te zdarzenia, które wystąpiły w co najmniej 1 grupie (uwzględnionej w analizie) w jednym z badań. Pozostałe zdarzenia, które wystąpiły tylko w grupach nieuwzględnionych w analizie zostaną przedstawione opisowo w celu wskazania jakie zdarzenia nie wystąpiły w analizowanych grupach.

Zdarzenia niepożądane zostały w badaniach podzielone na kategorie zgodne z klasyfikacją MedDRA wersja 13.0.

Dla części działań niepożądanych wykonane obliczenia wskazały na heterogeniczność wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* ( $I^2 > 50\%$ ). W takich przypadkach, ze względu na fakt, że nie można jednoznacznie ustalić przyczyny heterogeniczności metaanaliza została wykonana metodą efektów losowych.

W poniższych rozdziałach przedstawiono dane odnośnie działań i zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2* w czasie 52 i 96 tygodni.

### **7.12.1. Zgony**

Częstość występowania zgonów w czasie 96 tygodni analizowano na podstawie danych z raportu *EMA 2012*. Obliczony iloraz szans wyniósł 1,18 (95% CI: 0,59; 2,36), a różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 21.**

**Częstość występowania zgonów w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Zgon*	18 (3,0)	610	15 (2,5)	595	1,18 (0,59; 2,36)	NIE

\*dane w tekście dokumentu nie są zgodne z tymi przedstawionymi w tabeli, w tekście dokumentu wskazano, że odnotowano 20 zgonów w grupie AFL oraz 16 w grupie RAN, nie zmienia to jednak wnioskowania o istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami (OR=1,23, 95% CI: 0,63; 2,39)

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.2. Działania niepożądane związane z leczeniem

Na podstawie skumulowanych danych z badań VIEW 1 i VIEW 2 analizowano częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem w czasie 96 tygodni. Wystąpiły one u 9% chorych w grupie AFL oraz 8,7% w grupie RAN. Różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 22.**

**Liczba osób, u których wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane związane z leczeniem w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z leczeniem	55 (9,0)	610	52 (8,7)	595	1,03 (0,70; 1,54)	NIE

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z raportu EMA 2012 analizowano również nasilenie odnotowanych działań niepożądanych. Nasilenie większości działań niepożądanych było łagodne lub umiarkowane. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do różnic w nasileniu działań niepożądanych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 23.**

**Ocena maksymalnego nasilenia działań niepożądanych w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Maksymalne nasilenie działania niepożądanego</b>							
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Łagodne	32 (5,2)	610	33 (5,5)	595	0,94 (0,57; 1,55)	NIE
	Umiarkowane	16 (2,6)	610	17 (2,9)	595	0,92 (0,46; 1,83)	NIE
	Ciężkie	7 (1,1)	610	2 (0,3)	595	3,44 (0,71; 16,64)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.3. Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem w czasie 96 tygodni analizowano na podstawie danych z raportu EMA 2012. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 1,1% chorych w grupie AFL oraz 0,5% w grupie RAN a różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 24.**

**Liczba osób, u których wystąpiło co najmniej 1 ciężkie działanie niepożądane związane z leczeniem w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Co najmniej 1 ciężkie działanie niepożądane związane z leczeniem	7 (1,1)	610	3 (0,5)	595	2,29 (0,59; 8,90)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.4. Działania niepożądane związane z iniekcją leku

W publikacji Heier 2012 przedstawiono skumulowane dane dla badań VIEW 1 i VIEW 2 odnośnie częstości występowania działań niepożądanych związanych z iniekcją leku w czasie 52 tygodni wyrażonych jako liczba zdarzeń odnotowywanych na 1000 iniekcji. W grupie AFL wynosiła ona 0,2 natomiast w grupie RAN 1,1. Nie podano jednak informacji odnośnie istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami. Odnotowywanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia w obrębie

oka, zapalenie wnętrza gałki ocznej, komplikacje proceduralne oraz wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**

**Częstość występowania działań niepożądanych związanych z iniekcją leku w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		IS
		Zdarzenie/ 1000 iniekcji	N	Zdarzenie/ 1000 iniekcji	N	
VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)	Działania niepożądane związane z iniekcją leku	0,2	b/d	1,1	b/d	b/d

Źródło: opracowanie własne

W raporcie EMA 2012 przedstawiono również informacje odnośnie częstości występowania działań niepożądanych związanych z iniekcją leku w czasie 96 tygodni. Odnotowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26.**

**Liczba osób, u których wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane związane z iniekcją leku w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z iniekcją leku	287 (47,0)	610	297 (49,9)	595	0,89 (0,71; 1,12)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.5. Ciężkie działania niepożądane związane z iniekcją leku

Na podstawie danych z raportu EMA 2012 oceniano również częstość występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z iniekcją leku. Wystąpiły one u 0,5% chorych w grupie AFL i 2% chorych w grupie RAN. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść AFL (OR=0,24, 95% CI: 0,07; 0,86).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 27.**

**Liczba osób, u których wystąpiło co najmniej 1 ciężkie działanie niepożądane związane z iniekcją leku w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Co najmniej 1 ciężkie działanie niepożądane związane z iniekcją leku	3 (0,5)	610	12 (2,0)	595	0,24 (0,07; 0,86)	-0,02 (-0,03; -0,003)	50 (34; 334)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.6. Zdarzenia niepożądane (ogółem)

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 96 tygodni nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Obliczony iloraz szans wyniósł 1,54 (95% CI: 0,85; 2,78).

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 28.**

**Liczba osób, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	591 (96,9)	610	567 (95,3)	595	1,54 (0,85; 2,78)	NIE

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z raportu EMA 2012 analizowano również nasilenie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w czasie 96 tygodni. Nasilenie odnotowanych zdarzeń było w większości przypadków łagodne do umiarkowanego. Dla żadnej w wyodrębnionych kategorii określających maksymalne nasilenie zdarzeń niepożądanych nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 29.**

**Ocena maksymalnego nasilenia zdarzeń niepożądanych w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie	Punkt końcowy	AFL	RAN	OR	IS
---------	---------------	-----	-----	----	----

(publikacja)		n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	
<b>Maksymalne nasilenie zdarzenia niepożądanego</b>							
<b>VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)</b>	<b>Łagodne</b>	163 (26,7)	610	152 (25,5)	595	1,06 (0,82; 1,37)	NIE
	<b>Umiarkowane</b>	299 (49,0)	610	286 (48,1)	595	1,04 (0,83; 1,30)	NIE
	<b>Ciężkie</b>	129 (21,1)	610	129 (21,7)	595	0,97 (0,74; 1,28)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem)

W odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 96 tygodni również nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (OR=1,02, 95% CI: 0,08; 1,31).

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

#### Tabela 30.

**Liczba osób, u których wystąpiło co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)</b>	<b>Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane</b>	177 (29,0)	610	170 (28,6)	595	1,02 (0,80; 1,31)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.8. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji APTC

W badaniach VIEW 1 i VIEW 2 analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi analizowanych wg klasyfikacji APTC. Kumulacja wyników obu badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno dla wyniku ogółem jak również dla poszczególnych zdarzeń tj. zgonu z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, ani udaru niezakończony zgonem.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunkach w załączniku 11.10.7.

#### Tabela 31.

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z powikłaniami**

**zakrzepowo-zatorowymi wg klasyfikacji APTC w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 (Heier 2012)	Zdarzenia niepożądane ogółem wg klasyfikacji APTC	6 (2,0)	303	5 (1,6)	304	1,21 (0,36; 4,00)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		8 (2,6)	307	5 (1,7)	291	1,53 (0,49; 4,73)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>14 (2,3)</b>	<b>610</b>	<b>10 (1,7)</b>	<b>595</b>	<b>1,37 (0,60; 3,11)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zgon z przyczyn naczyniowych (wg klasyfikacji APTC)	4 (1,3)	303	1 (0,3)	304	4,05 (0,45; 36,48)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	1 (0,3)	291	0,95 (0,06; 15,22)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>5 (0,8)</b>	<b>610</b>	<b>2 (0,3)</b>	<b>595</b>	<b>2,47 (0,48; 12,74)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem (wg klasyfikacji APTC)	1 (0,3)	303	4 (1,3)	304	0,25 (0,03; 2,23)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		5 (1,6)	307	2 (0,7)	291	2,39 (0,46; 12,43)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>6 (1,0)</b>	<b>610</b>	<b>6 (1,0)</b>	<b>595</b>	<b>0,87 (0,09; 7,96)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Udar nie zakończony zgonem (wg klasyfikacji APTC)	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,7)	307	2 (0,7)	291	0,95 (0,13; 6,77)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>3 (0,5)</b>	<b>610</b>	<b>2 (0,3)</b>	<b>595</b>	<b>1,35 (0,27; 6,87); Peto OR 1,43 (0,25; 8,30)</b>	<b>NIE</b>

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.9. Nadciśnienie tętnicze

W badaniach wyodrębniono jako oddzielną kategorię częstość występowania jakiegokolwiek przypadku nadciśnienia tętniczego. Kumulacja wyników obu badań wykazała, że nadciśnienie tętnicze występowało u takiego samego odsetka chorych stosujących aflibercept i ranibizumab (9,7%), a różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie (OR=0,99, 95% CI: 0,68; 1,45).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku w załączniku 11.10.3.



**Tabela 32.**

**Częstość występowania nadciśnienia tętniczego (jakiegokolwiek przypadek) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 (Heier 2012)	Nadciśnienie tętnicze	31 (10,2)	303	29 (9,5)	304	1,08 (0,63; 1,84)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		28 (9,1)	307	29 (10,0)	291	0,91 (0,53; 1,57)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		59 (9,7)	610	58 (9,7)	595	0,99 (0,68; 1,45)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.10. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (ang. *adverse events of interest*) oceniano na podstawie danych z raportu EMA 2012. Wystąpiły one u 58% chorych w grupie AFL oraz 59,3% chorych w grupie RAN. Różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 33,**

**Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania	354 (58,0)	610	353 (59,3)	595	0,95 (0,75; 1,19)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.11. Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Na podstawie danych z raportu EMA 2012 analizowano częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (ang. *serious adverse events of interest*) w czasie 96 tygodni. Wystąpiły one u 6,9% chorych w

grupie AFL oraz 6,7% w grupie RAN. Różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 34.**

**Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania	42 (6,9)	610	40 (6,7)	595	1,03 (0,66; 1,61)	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach VIEW 1 i VIEW 2 wyodrębniono również ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, które wystąpiły u jakiegokolwiek chorego w czasie 52 tygodni. W ramach tej grupy wyodrębniono następujące zdarzenia niepożądane: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zastoinowa niewydolność serca, perforacja żołądkowo-jelitowa lub przetoka oraz epizod krwawienia nie dotyczący oka. Metaanalizy wyników obu badań dla żadnego z nich nie wykazały znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunkach w załączniku 11.10.4.

**Tabela 35.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	610	1 (0,2)	595	Nieemożliwe do obliczenia	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zastoinowa niewydolność serca	3 (1,0)	303	2 (0,7)	304	1,51 (0,25; 9,10)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	1 (0,3)	291	0,95 (0,06; 15,22)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		4 (0,7)	610	3 (0,5)	595	1,32 (0,29; 5,91)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Perforacja żołądkowo-jelitowa lub przetoka	0 (0,0)	303	0 (0,0)	304	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,2)	610	0 (0,0)	595	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Epizod krwawienia nie dotyczący oka	3 (1,0)	303	1 (0,3)	304	3,03 (0,31; 29,29)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		4 (0,7)	610	1 (0,2)	595	2,97 (0,47; 18,92); Peto OR 3,31 (0,57; 19,17)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach VIEW 1 i/lub VIEW 2 w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia opóźnionego gojenia się ran<sup>10</sup>.

### 7.12.12. Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku

W badaniach VIEW 1 i VIEW 2 analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*) dotyczących narządu wzroku w czasie 52 tygodni. W badaniach raportowano zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% chorych.

<sup>10</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

### 7.12.12.1. Zdarzenia niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku

W odniesieniu do częstości występowania co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego dotyczącego funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni metaanaliza wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (OR=0,95, 95% CI: 0,73; 1,22).

Dla okresu obserwacji wynoszącego 96 tygodni również nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku w załączniku 11.10.5.1.

**Tabela 36.**

**Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012 oraz raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tyg.	238 (78,5)	303	246 (80,9)	304	0,86 (0,58; 1,28)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		198 (64,5)	307	187 (64,3)	291	1,01 (0,72; 1,41)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		436 (71,5)	610	433 (72,8)	595	0,95 (0,73; 1,22)	NIE
<i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (EMA 2012)	Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 96 tyg.	483 (79,2)	610	486 (81,7)	595	0,85 (0,64; 1,13)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.12.2. Zaburzenia w obrębie oka

W badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2* analizowano częstość występowania zaburzeń w obrębie oka. Ogółem wystąpiły one u około 70% chorych, a różnica pomiędzy AFL i RAN nie była istotna statystycznie. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym był krwotok spojówkowy. Należy zwrócić jednak uwagę na znaczną rozbieżność w odsetku chorych, u których odnotowano to zdarzenie niepożądane w czasie 52 tygodni pomiędzy badaniami *VIEW 1* i *VIEW 2*. W pierwszym z nich krwotok spojówkowy wystąpił u ponad 40% chorych w każdej z grup, natomiast w

drugim odsetki te nie przekraczały 10%. Pomimo zaistniałych rozbieżności, różnice pomiędzy grupami zarówno dla każdego z badań z osobna jak również dla wyniku skumulowanego nie były znamienne statystycznie. Różnica pomiędzy grupami dla okresu obserwacji wynoszącego 96 tygodni również nie była istotna statystycznie.

Pozostałe zdarzenia niepożądane w obrębie oka, które odnotowano w czasie 52 tygodni dotyczyły mniej niż 10% chorych w każdej z grup i dla większości z nich nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Jedynie dla częstości występowania makulopatii wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść afliberceptu. Obliczony iloraz szans wniósł 0,41 (95% CI: 0,18; 0,94), co wskazuje, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w czasie 52 tygodni w grupie AFL jest o prawie 60% niższa niż w grupie RAN.

Dla okresu obserwacji wynoszącego 96 tygodni częstość występowania zaburzeń w obrębie oka wzrosła nieznacznie jednak w większości przypadków w dalszym ciągu częstość ich występowania w każdej z grup nie przekraczała 10%. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami wykazano dla częstości występowania mętów ciała szklistego, przekrwienia oka oraz obrzęku siatkówki. Dla częstości występowania mętów ciała szklistego oraz przekrwienia oka wynik był istotny na korzyść afliberceptu, natomiast dla obrzęku siatkówki wykazano znamienne statystycznie różnicę na korzyść ranibizumabu.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunkach w załączniku 11.10.5.2.

**Tabela 37.**

**Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012 oraz raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia w obrębie oka (ogółem) w czasie 52 tyg.	233 (76,9)	303	238 (78,3)	304	0,92 (0,63; 1,35)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		190 (61,9)	307	181 (62,2)	291	0,99 (0,71; 1,37)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		423 (69,3)	610	419 (70,4)	595	0,96 (0,75; 1,23)	n/d	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Krwotok spojówkowy w czasie 52 tyg.	131 (43,2)	303	144 (47,4)	304	0,85 (0,61; 1,17)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		30 (9,8)	307	23 (7,9)	291	1,26 (0,71; 2,23)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>161 (26,4)</b>	<b>610</b>	<b>167 (28,1)</b>	<b>595</b>	<b>0,93 (0,71; 1,23)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Krwotok spojówkowy w czasie 96 tyg.	171 (28,0)	610	178 (29,9)	595	0,91 (0,71; 1,17)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Ból oka w czasie 52 tyg.	22 (7,3)	303	26 (8,6)	304	0,84 (0,46; 1,51)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		21 (6,8)	307	27 (9,3)	291	0,72 (0,40; 1,30)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>43 (7,0)</b>	<b>610</b>	<b>53 (8,9)</b>	<b>595</b>	<b>0,78 (0,51; 1,18)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Ból oka w czasie 96 tyg.	54 (8,9)	610	62 (10,4)	595	0,83 (0,57; 1,23)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Odwarstwienie ciała szklistego w czasie 52 tyg.	19 (6,3)	303	24 (7,9)	304	0,78 (0,42; 1,46)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		15 (4,9)	307	9 (3,1)	291	1,61 (0,69; 3,74)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>34 (5,6)</b>	<b>610</b>	<b>33 (5,5)</b>	<b>595</b>	<b>1,01 (0,62; 1,66)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Odwarstwienie ciała szklistego w czasie 96 tyg.	47 (7,7)	610	48 (8,1)	595	0,95 (0,63; 1,45)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Pogorszenie ostrości wzroku w czasie 52 tyg.	20 (6,6)	303	20 (6,6)	304	1,00 (0,53; 1,91)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		33 (10,7)	307	20 (6,9)	291	1,63 (0,91; 2,92)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>53 (8,7)</b>	<b>610</b>	<b>40 (6,7)</b>	<b>595</b>	<b>1,32 (0,86; 2,02)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Pogorszenie ostrości wzroku w czasie 96 tyg.	79 (13,0)	610	67 (11,3)	595	1,17 (0,83; 1,66)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Krwotok do siatkówki w czasie 52 tyg.	23 (7,6)	303	19 (6,3)	304	1,23 (0,66; 2,31)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		27 (8,8)	307	29 (10,0)	291	0,87 (0,50; 1,51)	n/d	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		50 (8,2)	610	48 (8,1)	595	1,01 (0,67; 1,53)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Krwotok do siatkówki w czasie 96 tyg.	99 (16,2)	610	85 (14,3)	595	1,16 (0,85; 1,59)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Wzrost ciśnienia śródgałkowego w czasie 52 tyg.	15 (5,0)	303	22 (7,2)	304	0,67 (0,34; 1,31)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		15 (4,9)	307	19 (6,5)	291	0,74 (0,37; 1,48)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		30 (4,9)	610	41 (6,9)	595	0,70 (0,43; 1,14)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Wzrost ciśnienia śródgałkowego w czasie 96 tyg.	47 (7,7)	610	64 (10,8)	595	0,69 (0,47; 1,03)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zwyrodnienie plamki w czasie 52 tyg.	10 (3,3)	303	16 (5,3)	304	0,61 (0,27; 1,38)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		30 (9,8)	307	23 (7,9)	291	1,26 (0,71; 2,23)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		40 (6,6)	610	39 (6,6)	595	0,93 (0,47; 1,87)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Zwyrodnienie plamki w czasie 96 tyg.	57 (9,3)	610	49 (8,2)	595	1,15 (0,77; 1,71)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Męty ciała szklistego w czasie 52 tyg.	21 (6,9)	303	33 (10,9)	304	0,61 (0,35; 1,08)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Męty ciała szklistego w czasie 96 tyg.	39 (6,4)	610	58 (9,7)	595	0,63 (0,41; 0,96)	-0,03 (-0,06; -0,003)	NNT=34 (17; 334)	TAK
VIEW 1 (Heier 2012)	Epiteliopatia nabłonka barwnikowego siatkówki w czasie 52 tyg.	13 (4,3)	303	11 (3,6)	304	1,19 (0,53; 2,71)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Podrażnienie oka w czasie 52 tyg.	12 (4,0)	303	16 (5,3)	304	0,74 (0,35; 1,60)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Makulopatia w czasie 52 tyg.	8 (2,6)	303	19 (6,3)	304	0,41 (0,18; 0,94)	-0,04 (-0,07; -0,003)	NNT=25 (15; 334)	TAK
VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012)	Makulopatia w czasie 96 tyg.	19 (3,1)	610	32 (5,4)	595	0,57 (0,32; 1,01)	n/d	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Uczucie ciała obcego w oku w czasie 52 tyg.	16 (5,3)	303	9 (3,0)	304	1,83 (0,79; 4,20)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Odwartwienie nabłonka barwnikowego siatkówki w czasie 52 tyg.	12 (3,9)	307	15 (5,2)	291	0,75 (0,34; 1,63)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Zaćma w czasie 52 tyg.	12 (3,9)	307	15 (5,2)	291	0,75 (0,34; 1,63)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (EMA 2012)	Zaćma w czasie 96 tyg.	40 (6,5)	610	37 (6,2)	595	1,06 (0,67; 1,68)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Przekrwienie oka w czasie 52 tyg.	9 (2,9)	307	18 (6,2)	291	0,46 (0,20; 1,04)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (EMA 2012)	Przekrwienie oka w czasie 96 tyg.	14 (2,3)	610	31 (5,2)	595	0,43 (0,23; 0,81)	-0,03 (-0,05; -0,01)	NNT=34 (20; 100)	TAK
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Zwyrodnienie siatkówki w czasie 52 tyg.	7 (2,3)	307	11 (3,8)	291	0,59 (0,23; 1,55)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (EMA 2012)	Zwyrodnienie siatkówki w czasie 96 tyg.	23 (3,8)	610	27 (4,5)	595	0,82 (0,47; 1,45)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (EMA 2012)	Obrzęk siatkówki w czasie 96 tyg.	42 (6,9)	610	23 (3,9)	595	1,84 (1,09; 3,10)	0,03 (0,005; 0,06)	NNH=33 (16; 200)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.12.3. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

W badaniu *VIEW 1* analizowano również częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych związanych z funkcjonowaniem narządu wzroku. Zarówno dla wyniku ogółem jak również dla wzrostu ciśnienia śródgałkowego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 38.**

**Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni na podstawie badania *VIEW 1* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>VIEW 1</i>	Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	16 (5,3)	303	23 (7,6)	304	0,68 (0,35; 1,32)	NIE



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
(Heier 2012)	(ogółem)						
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Wzrost ciśnienia śródgałkowego</b>	15 (5,0)	303	22 (7,2)	304	0,67 (0,34; 1,31)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.13. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące funkcjonowania narządu wzroku

W badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2* analizowano częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*) dotyczących narządu wzroku w czasie 52 tygodni. Dla ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wprowadzono ograniczenia odnośnie odsetka chorych, u jakiego musiały być raportowane, aby zostały uwzględnione w wynikach badania.

#### 7.12.13.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku

W odniesieniu do częstości występowania co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego dotyczącego funkcjonowania wzroku kumulacja wyników obu badań nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (OR=0,58, 95% CI: 0,19; 1,80).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku w załączniku 11.10.6.1.

**Tabela 39.**

**Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane dotyczące funkcjonowania</b>	3 (1,0)	303	10 (3,3)	304	0,29 (0,08; 1,08)	NIE
<b>VIEW 2 (Heier 2012)</b>		9 (2,9)	307	9 (3,1)	291	0,95 (0,37; 2,42)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		12 (2,0)	610	19 (3,2)	595	0,58 (0,19; 1,80)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.13.2. Zaburzenia w obrębie oka

Ciężkie zaburzenia w obrębie oka ogółem wystąpiły u 1,8% chorych w grupie AFL oraz 2,5% chorych w grupie RAN. Różnica pomiędzy grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

Dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych wyodrębnionych w ramach tej kategorii również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy afliberceptem i ranibizumabem, a częstość ich występowania w większości nie przekraczała 1% w każdej z grup.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunkach w załączniku 11.10.6.2.

**Tabela 40.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń w obrębie oka w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia w obrębie oka (ogółem)	3 (1,0)	303	6 (2,0)	304	0,50 (0,12; 2,00)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		8 (2,6)	307	9 (3,1)	291	0,84 (0,32; 2,20)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		11 (1,8)	610	15 (2,5)	595	0,70 (0,32; 1,55)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Krwotok do siatkówki*	2 (0,7)	303	2 (0,7)	304	1,00 (0,14; 7,17)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	1 (0,3)	291	0,95 (0,06; 15,22)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		3 (0,5)	610	3 (0,5)	595	0,98 (0,20; 4,90)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Pogorszenie ostrości wzroku*	0 (0,0)	303	2 (0,7)	304	0,14 (0,01; 2,17)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		5 (1,6)	307	1 (0,3)	291	4,80 (0,56; 41,35)	n/d	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		5 (0,8)	610	3 (0,5)	595	1,18 (0,05; 26,23); Peto OR 1,59 (0,40; 6,39)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Rozdarcie nabłonka barwnikowego siatkówki	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	1 (0,3)	291	0,95 (0,06; 15,22)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,3)	610	1 (0,2)	595	1,62 (0,21; 12,29); Peto OR 1,88 (0,20; 18,14)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaćma	0 (0,0)	303	0 (0,0)	304	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	1 (0,3)	291	0,95 (0,06; 15,22)	-0,0002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,2)	610	1 (0,2)	595	Niemożliwe do obliczenia	-0,00# (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zwyrodnienie siatkówki	0 (0,0)	303	0 (0,0)	304	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	610	1 (0,2)	595	Niemożliwe do obliczenia	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Odwastwienie siatkówki	0 (0,0)	303	0 (0,0)	304	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	610	1 (0,2)	595	Niemożliwe do obliczenia	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Obrzęk siatkówki	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Rozerwanie siatkówki	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Zaćma korowa	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Krwawienie do komory przedniej oka	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Torbiel plamki	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Zaćma wtórna*	0 (0,0)	307	2 (0,7)	291	0,13 (0,01; 2,05)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Zwyrodnienie plamki	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE

\*w badaniach analizowane w ramach kategorii zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 0,5% chorych;

#wartość do 5 miejsca po przecinku wynosi 0, program RevMan nie umożliwia obliczeń do większej liczby miejsc po przecinku

Źródło: opracowanie własne

W badaniach *VIEW 1* i/lub *VIEW 2* w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>11</sup>: epiteliopatia nabłonka barwnikowego, jaskra z zamkniętym kątem przesączania, zapalenie rogówki, otwór w plamce, zaćma jądrowa.

### 7.12.13.3. Infekcje i zakażenia

Dla częstości występowania ciężkich infekcji i zakażeń ogółem jak również dla odsetka chorych, u których wystąpiło ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, a częstość ich występowania nie przekraczała 1%.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku w załączniku 11.10.6.4.

**Tabela 41.**

**Częstość występowania ciężkich infekcji i zakażeń w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Infekcje i zakażenia (ogółem)	0 (0,0)	303	3 (1,0)	304	0,13 (0,01; 1,30)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zapalenie wnętrza gałki ocznej*	0 (0,0)	303	3 (1,0)	304	0,13 (0,01; 1,30)	-0,01 (-0,02; 0,003)	n/d	NIE

<sup>11</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>VIEW 2 (Heier 2012)</b>		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</b>		<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>3 (0,5)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,005 (-0,02; 0,01)</b>	n/d	<b>NIE</b>

\*w badaniach analizowane w ramach kategorii zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 0,5% chorych

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.13.4. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

W odniesieniu do częstości występowania ciężkich zaburzeń wyników badań laboratoryjnych dotyczących narządu wzroku ogółem jak również dla wzrostu ciśnienia śródgałkowego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunkach w załączniku 11.10.6.4.

**Tabela 42.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych (ogółem)</b>	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	NIE
<b>VIEW 2 (Heier 2012)</b>		1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	NIE
<b>Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</b>		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>0,98 (0,14; 6,99); Peto OR 0,98 (0,06; 15,60)</b>	<b>NIE</b>
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Wzrost ciśnienia śródgałkowego</b>	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	NIE
<b>VIEW 2 (Heier 2012)</b>		1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	NIE
<b>Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</b>		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>0,98 (0,14; 6,99); Peto OR 0,98 (0,06; 15,60)</b>	<b>NIE</b>

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.13.5. Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne

W badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2* analizowano również częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych dotyczących narządu wzroku. W grupie AFL nie odnotowano takich zdarzeń natomiast w grupie RAN wystąpiły one u mniej niż 0,5% chorych. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 11.10.6.5.

**Tabela 43.**

**Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Urazy, zatrucia, powikłania proceduralne (ogółem)	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>Niemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	n/d	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zastosowanie niewłaściwej dawki leku	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *VIEW 2* w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia bliznowacenie plamki<sup>12</sup>.

### 7.12.14. Zdarzenia niepożądane niedotyczące funkcjonowania narządu wzroku

W badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2* analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*) niedotyczących narządu wzroku w czasie 52 tygodni. W badaniach raportowano zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% chorych.

<sup>12</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

#### 7.12.14.1. Zdarzenia niepożądane niedotyczące funkcjonowania wzroku

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane niedotyczące funkcjonowania narządu wzroku wystąpiło u około 70% chorych w grupach AFL i RAN w czasie 52 tygodni. Kumulacja wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (OR=1,08, 95% CI: 0,66; 1,76).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 11.10.7.1.

#### Tabela 44.

**Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane niedotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane niedotyczące funkcjonowania wzroku	223 (73,6)	303	234 (77,0)	304	0,83 (0,58; 1,21)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		213 (69,4)	307	181 (62,2)	291	1,38 (0,98; 1,93)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		436 (71,5)	610	415 (69,7)	595	1,08 (0,66; 1,76)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.14.2. Infekcje i zakażenia

Infekcje i zakażenia wystąpiły w czasie 52 tygodni u 29% chorych stosujących AFL oraz 33,6% chorych, u których stosowano RAN. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Obliczony iloraz szans wyniósł 0,81 (95% CI: 0,63; 1,04).

Spśród zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach tej kategorii najczęściej występowało zapalenie nosogardzieli, które odnotowano u 7,4% chorych w grupie AFL oraz 8,1% w grupie RAN. Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowano u mniej niż 5% chorych w każdej z grup. Dla żadnego z nich nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.7.2.

Tabela 45.

Częstość występowania infekcji i zakażeń w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 (Heier 2012)	Infekcje i zakażenia (ogółem)	104 (34,3)	303	123 (40,5)	304	0,77 (0,55; 1,07)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		73 (23,8)	307	77 (26,5)	291	0,87 (0,60; 1,26)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>177 (29,0)</b>	<b>610</b>	<b>200 (33,6)</b>	<b>595</b>	<b>0,81 (0,63; 1,04)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie nosogardzieli	26 (8,6)	303	23 (7,6)	304	1,15 (0,64; 2,06)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		19 (6,2)	307	25 (8,6)	291	0,70 (0,38; 1,30)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>45 (7,4)</b>	<b>610</b>	<b>48 (8,1)</b>	<b>595</b>	<b>0,91 (0,60; 1,39)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie górnych dróg oddechowych	18 (5,9)	303	13 (4,3)	304	1,41 (0,68; 2,94)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		5 (1,6)	307	6 (2,1)	291	0,79 (0,24; 2,61)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>23 (3,8)</b>	<b>610</b>	<b>19 (3,2)</b>	<b>595</b>	<b>1,21 (0,65; 2,24)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie dróg moczowych	13 (4,3)	303	17 (5,6)	304	0,76 (0,36; 1,59)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		5 (1,6)	307	9 (3,1)	291	0,52 (0,17; 1,57)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>18 (3,0)</b>	<b>610</b>	<b>26 (4,4)</b>	<b>595</b>	<b>0,67 (0,36; 1,24)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie oskrzeli	17 (5,6)	303	16 (5,3)	304	1,07 (0,53; 2,16)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		9 (2,9)	307	7 (2,4)	291	1,23 (0,45; 3,33)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>26 (4,3)</b>	<b>610</b>	<b>23 (3,9)</b>	<b>595</b>	<b>1,12 (0,63; 1,99)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie pęcherza moczowego	3 (1,0)	303	6 (2,0)	304	0,50 (0,12; 2,00)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,7)	307	3 (1,0)	291	0,63 (0,10; 3,79)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>5 (0,8)</b>	<b>610</b>	<b>9 (1,5)</b>	<b>595</b>	<b>0,54 (0,18; 1,63)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Grypa	7 (2,3)	303	9 (3,0)	304	0,78 (0,28; 2,11)	NIE



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		17 (5,5)	307	7 (2,4)	291	2,38 (0,97; 5,82)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>24 (3,9)</b>	<b>610</b>	<b>16 (2,7)</b>	<b>595</b>	<b>1,39 (0,46; 4,17)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zapalenie zatok	11 (3,6)	303	8 (2,6)	304	1,39 (0,55; 3,51)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zapalenie płuc	6 (2,0)	303	14 (4,6)	304	0,42 (0,16; 1,10)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	3 (1,0)	303	3 (1,0)	304	1,00 (0,20; 5,01)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zapalenie tkanki łącznej	2 (0,7)	303	7 (2,3)	304	0,28 (0,06; 1,37)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.14.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Częstość występowania nowotworów analizowano jedynie na podstawie wyników badania *VIEW 1*. W badaniu tym częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych wynosiła 7,3% w grupie AFL oraz 7,2% w grupie RAN a różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami nie wykazano również dla odsetka chorych, u których wystąpił rak podstawnokomórkowy.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 46.**

**Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 52 tygodni na podstawie badania *VIEW 1* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	22 (7,3)	303	22 (7,2)	304	1,00 (0,54; 1,85)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Rak podstawnokomórkowy	8 (2,6)	303	4 (1,3)	304	2,03 (0,61; 6,83)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.14.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W odniesieniu do częstości występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem jak i dla odsetka chorych, u których odnotowano wystąpienie niedokrwistości w czasie 52 tygodni kumulacja wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.7.3.

**Tabela 47.**

**Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>VIEW 1</i> ( <i>Heier 2012</i> )	Zaburzenia krwi i układu chłonnego (ogółem)	9 (3,0)	303	10 (3,3)	304	0,90 (0,36; 2,25)	NIE
<i>VIEW 2</i> ( <i>Heier 2012</i> )		10 (3,3)	307	11 (3,8)	291	0,86 (0,36; 2,05)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> ( <i>Heier 2012</i> )		<b>19 (3,1)</b>	<b>610</b>	<b>21 (3,5)</b>	<b>595</b>	<b>0,88 (0,47; 1,65)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> ( <i>Heier 2012</i> )	Niedokrwistość	6 (2,0)	303	6 (2,0)	304	1,00 (0,32; 3,15)	NIE
<i>VIEW 2</i> ( <i>Heier 2012</i> )		7 (2,3)	307	6 (2,1)	291	1,11 (0,37; 3,34)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> ( <i>Heier 2012</i> )		<b>13 (2,1)</b>	<b>610</b>	<b>12 (2,0)</b>	<b>595</b>	<b>1,06 (0,48; 2,34)</b>	<b>NIE</b>

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.14.5. Zaburzenia układu immunologicznego

Analiza częstości występowania zaburzeń układu immunologicznego wykonana na podstawie danych z badania *VIEW 1* nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 48.**

**Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego w czasie 52 tygodni na podstawie badania *VIEW 1* (publikacja *Heier 2012*)**

Badanie	Punkt końcowy	AFL	RAN	OR	IS
---------	---------------	-----	-----	----	----

(publikacja)		n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	
<b>VIEW 1</b> <b>(Heier 2012)</b>	<b>Zaburzenia układu immunologicznego (ogółem)</b>	16 (5,3)	303	8 (2,6)	304	2,06 (0,87; 4,89)	NIE
<b>VIEW 1</b> <b>(Heier 2012)</b>	<b>Alergia sezonowa</b>	9 (3,0)	303	4 (1,3)	304	2,30 (0,70; 7,54)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.14.6. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania wystąpiły u 7,7% chorych w grupie AFL oraz 6,9% w grupie RAN w czasie 52 tygodni. Różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie (OR=1,20, 95% CI: 0,53; 2,72).

Zdarzenia niepożądane analizowane w ramach tej kategorii występowały u mniej niż 3% chorych w każdej z grup, a różnice w częstości ich występowania pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.7.4.

**Tabela 49.**

**Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie 52 tygodni i w czasie od 52 do 96 tygodnia na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012 oraz raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>VIEW 1</b> <b>(Heier 2012)</b>	<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (ogółem) w czasie 52 tyg.</b>	24 (7,9)	303	29 (9,5)	304	0,82 (0,46; 1,44)	NIE
<b>VIEW 2</b> <b>(Heier 2012)</b>		23 (7,5)	307	12 (4,1)	291	1,88 (0,92; 3,86)	NIE
<b>Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2</b> <b>(Heier 2012)</b>		<b>47 (7,7)</b>	<b>610</b>	<b>41 (6,9)</b>	<b>595</b>	<b>1,20</b> <b>(0,53; 2,72)</b>	<b>NIE</b>
<b>VIEW 1</b> <b>(Heier 2012)</b>	<b>Hipercholesterolemia w czasie 52 tyg.</b>	7 (2,3)	303	5 (1,6)	304	1,41 (0,44; 4,51)	NIE
<b>VIEW 1 i VIEW 2</b> <b>(EMA 2012)</b>	<b>Hipercholesterolemia w czasie od 52. do 96. tyg.</b>	17 (2,8)	610	13 (2,2)	595	1,28 (0,62; 2,67)	NIE
<b>VIEW 1</b> <b>(Heier 2012)</b>	<b>Hipokalemia w czasie 52 tyg.</b>	6 (2,0)	303	3 (1,0)	304	2,03 (0,50; 8,18)	NIE
<b>VIEW 1</b> <b>(Heier 2012)</b>	<b>Odwodnienie w czasie 52 tyg.</b>	6 (2,0)	303	3 (1,0)	304	2,03 (0,50; 8,18)	NIE
<b>VIEW 2</b> <b>(Heier 2012)</b>	<b>Cukrzyca w czasie 52 tyg.</b>	7 (2,3)	307	4 (1,4)	291	1,67 (0,48; 5,78)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>VIEW 2 (Heier 2012)</b>	<b>Hiperglikemia w czasie 52 tyg.</b>	2 (0,7)	307	2 (0,7)	291	0,95 (0,13; 6,77)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.14.7. Zaburzenia psychiczne

Częstość występowania zaburzeń psychicznych analizowano na podstawie danych z badania *VIEW 1*. Zaburzenia psychiczne ogółem wystąpiły u 4,6% chorych w grupie AFL oraz 6,9% chorych w grupie RAN, a obliczony iloraz szans wyniósł 0,65 (95% CI: 0,33; 1,31), co wskazuje na brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Zdarzenia niepożądane analizowane w ramach tej kategorii zaburzeń takie jak depresja, lęk, bezsenność odnotowywano u poniżej 3% chorych w każdej z grup, a różnice pomiędzy AFL i RAN nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 50.**

**Częstość występowania zaburzeń psychicznych w czasie 52 tygodni na podstawie badania *VIEW 1* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Zaburzenia psychiczne (ogółem)</b>	14 (4,6)	303	21 (6,9)	304	0,65 (0,33; 1,31)	NIE
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Depresja</b>	5 (1,7)	303	6 (2,0)	304	0,83 (0,25; 2,76)	NIE
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Lęk</b>	4 (1,3)	303	7 (2,3)	304	0,57 (0,16; 1,96)	NIE
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Bezsennaść</b>	3 (1,0)	303	6 (2,0)	304	0,50 (0,12; 2,00)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.14.8. Zaburzenia układu nerwowego

Na podstawie danych z badań *VIEW 1* i *VIEW 2* analizowano częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 tygodni.

Ogółem zaburzenia układu nerwowego wystąpiły u 13,4% chorych w grupie AFL oraz 10,4% chorych w grupie RAN. Kumulacja wyników obu badań nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Najczęściej raportowanym zaburzeniem układu nerwowego był ból głowy, który wystąpił u około 5% chorych w każdej z grup. Zarówno dla bólu głowy jak również dla zawrotów głowy różnica pomiędzy grupami nie była znamienne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.7.5.

**Tabela 51.**  
**Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia układu nerwowego (ogółem)	47 (15,5)	303	35 (11,5)	304	1,41 (0,88; 2,26)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		35 (11,4)	307	27 (9,3)	291	1,26 (0,74; 2,14)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>82 (13,4)</b>	<b>610</b>	<b>62 (10,4)</b>	<b>595</b>	<b>1,34 (0,94; 1,91)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Ból głowy	12 (4,0)	303	19 (6,3)	304	0,62 (0,29; 1,30)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		17 (5,5)	307	11 (3,8)	291	1,49 (0,69; 3,24)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>29 (4,8)</b>	<b>610</b>	<b>30 (5,0)</b>	<b>595</b>	<b>0,95 (0,40; 2,26)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zawroty głowy	7 (2,3)	303	5 (1,6)	304	1,41 (0,44; 4,51)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		3 (1,0)	307	9 (3,1)	291	0,31 (0,08; 1,15)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>10 (1,6)</b>	<b>610</b>	<b>14 (2,4)</b>	<b>595</b>	<b>0,68 (0,15; 3,04)</b>	<b>NIE</b>

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.14.9. Zaburzenia ucha i błędnika

Dane odnośnie częstości występowania zaburzeń ucha i błędnika pochodziły wyłącznie z badania VIEW 1. Wystąpiły one w czasie 52 tygodni u 3,6% chorych stosujących AFL oraz 2,3% chorych leczonych RAN. Obliczony iloraz szans

wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (OR=1,60, 95% CI: 0,61; 4,18). Również dla zawrotów głowy nie wykazano różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 52.**

**Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika w czasie 52 tygodni na podstawie badania VIEW 1 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia ucha i błędnika (ogółem)	11 (3,6)	303	7 (2,3)	304	1,60 (0,61; 4,18)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zawroty głowy	8 (2,6)	303	4 (1,3)	304	2,03 (0,61; 6,83)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.14.10. Zaburzenia serca

Zaburzenia serca wystąpiły u 11,8% chorych w grupie AFL oraz 12,3% chorych, w grupie RAN w czasie 52 tygodni. Kumulacja wyników badań VIEW 1 i VIEW 2 wykazała, że różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie (OR=0,96, 95% CI: 0,68; 1,35).

Również dla poszczególnych działań niepożądanych analizowanych w ramach tej kategorii nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.7.6.

**Tabela 53.**

**Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia serca (ogółem)	32 (10,6)	303	41 (13,5)	304	0,76 (0,46; 1,24)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		40 (13,0)	307	32 (11,0)	291	1,21 (0,74; 1,99)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		72 (11,8)	610	73 (12,3)	595	0,96 (0,68; 1,35)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Migotanie przedsionków	6 (2,0)	303	11 (3,6)	304	0,54 (0,20; 1,47)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		5 (1,6)	307	3 (1,0)	291	1,59 (0,38; 6,71)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>11 (1,8)</b>	<b>610</b>	<b>14 (2,4)</b>	<b>595</b>	<b>0,77 (0,35; 1,71)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Choroba wieńcowa	3 (1,0)	303	6 (2,0)	304	0,50 (0,12; 2,00)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia	9 (2,9)	307	10 (3,4)	291	0,85 (0,34; 2,12)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.14.11. Zaburzenia naczyniowe

Na podstawie danych z badań *VIEW 1* i *VIEW 2* analizowano częstość występowania zaburzeń naczyniowych ogółem oraz nadciśnienia tętniczego. W obu przypadkach kumulacja wyników nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Różnica nie była również istotna statystycznie dla odsetka chorych, u których wystąpił przemijający atak niedokrwienny raportowany w badaniu *VIEW 1*.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.7.7.

Tabela 54.

Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zaburzenia naczyniowe (ogółem)	28 (9,2)	303	34 (11,2)	304	0,81 (0,48; 1,37)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		23 (7,5)	307	27 (9,3)	291	0,79 (0,44; 1,42)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>51 (8,4)</b>	<b>610</b>	<b>61 (10,3)</b>	<b>595</b>	<b>0,80 (0,54; 1,18)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Nadciśnienie tętnicze	20 (6,6)	303	25 (8,2)	304	0,79 (0,43; 1,45)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		16 (5,2)	307	22 (7,6)	291	0,67 (0,35; 1,31)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>36 (5,9)</b>	<b>610</b>	<b>47 (7,9)</b>	<b>595</b>	<b>0,73 (0,47; 1,15)</b>	<b>NIE</b>

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Przemijający atak niedokrwienny</b>	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.14.12. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Metaanaliza wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* wykazała brak różnic pomiędzy AFL i RAN w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, które wystąpiły odpowiednio u 9,8% i 11,9% chorych. Również dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych analizowanych w ramach tej kategorii zaburzeń nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.7.8.

**Tabela 55.**

**Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem)</b>	36 (11,9)	303	47 (15,5)	304	0,74 (0,46; 1,18)	NIE
<b>VIEW 2 (Heier 2012)</b>		24 (7,8)	307	24 (8,2)	291	0,94 (0,52; 1,70)	NIE
<b>Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</b>		<b>60 (9,8)</b>	<b>610</b>	<b>71 (11,9)</b>	<b>595</b>	<b>0,81 (0,56; 1,17)</b>	<b>NIE</b>
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Kaszel</b>	10 (3,3)	303	11 (3,6)	304	0,91 (0,38; 2,17)	NIE
<b>VIEW 2 (Heier 2012)</b>		3 (1,0)	307	7 (2,4)	291	0,40 (0,10; 1,56)	NIE
<b>Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</b>		<b>13 (2,1)</b>	<b>610</b>	<b>18 (3,0)</b>	<b>595</b>	<b>0,70 (0,34; 1,45)</b>	<b>NIE</b>
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Przewlekła obturacyjna choroba płuc</b>	7 (2,3)	303	6 (2,0)	304	1,17 (0,39; 3,54)	NIE
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Duszność</b>	3 (1,0)	303	8 (2,6)	304	0,37 (0,10; 1,41)	NIE

Źródło: opracowanie własne



### 7.12.14.13. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe wystąpiły u około 14% chorych w każdej z grup. Kumulacja wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (OR=1,04, 95% CI: 0,52; 2,08).

Zdarzenia niepożądane analizowane w ramach tej kategorii zaburzeń występowały u mniej niż 5% chorych, a różnice pomiędzy afliberceptem i ranibizumabem nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.7.9.

**Tabela 56.**  
**Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ogółem)	40 (13,2)	303	52 (17,1)	304	0,74 (0,47; 1,15)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		45 (14,7)	307	30 (10,3)	291	1,49 (0,91; 2,45)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>85 (13,9)</b>	<b>610</b>	<b>82 (13,8)</b>	<b>595</b>	<b>1,04 (0,52; 2,08)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Wymioty	6 (2,0)	303	3 (1,0)	304	2,03 (0,50; 8,18)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		2 (0,7)	307	6 (2,1)	291	0,31 (0,06; 1,56)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>8 (1,3)</b>	<b>610</b>	<b>9 (1,5)</b>	<b>595</b>	<b>0,83 (0,13; 5,21)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Biegunka	5 (1,7)	303	9 (3,0)	304	0,55 (0,18; 1,66)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		14 (4,6)	307	10 (3,4)	291	1,34 (0,59; 3,07)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>19 (3,1)</b>	<b>610</b>	<b>19 (3,2)</b>	<b>595</b>	<b>0,97 (0,51; 1,85)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Nudności	7 (2,3)	303	13 (4,3)	304	0,53 (0,21; 1,35)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Refluks żołądkowo-przetykowy	6 (2,0)	303	6 (2,0)	304	1,00 (0,32; 3,15)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Zaparcia</b>	6 (2,0)	303	12 (3,9)	304	0,49 (0,18; 1,33)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.14.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej analizowano na podstawie danych z badania *VIEW 1*. Zarówno dla wyniku ogółem jak również dla odsetka chorych, u których wystąpiła wysypka nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 57.**

**Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 52 tygodni na podstawie badania *VIEW 1* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (ogółem)</b>	20 (6,6)	303	22 (7,2)	304	0,91 (0,48; 1,70)	n/d	n/d	NIE
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Wysypka</b>	0 (0,0)	303	4 (1,3)	304	0,13 (0,02; 0,96)	-0,01 (-0,03; 0,001)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.14.15. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej wystąpiły u 13,1% chorych w grupie AFL oraz 14,3% chorych w grupie RAN. Obliczony iloraz szans wyniósł 0,93 (95% CI: 0,56; 1,54), co wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. W ramach tej kategorii zaburzeń analizowano również częstość występowania bólu stawów, bólu pleców, choroby zwyrodnieniowej stawów oraz zapalenia stawów.

Różnicę pomiędzy grupami wykazano jedynie dla częstości występowania bólu stawów. Różnica była istotna statystycznie na korzyść afliberceptu, a iloraz szans wyniósł 0,40 (95% CI: 0,18; 0,93).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.7.10.

**Tabela 58.**

**Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ogółem)	41 (13,5)	303	54 (17,8)	304	0,72 (0,47; 1,13)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		39 (12,7)	307	31 (10,7)	291	1,22 (0,74; 2,02)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>80 (13,1)</b>	<b>610</b>	<b>85 (14,3)</b>	<b>595</b>	<b>0,93 (0,56; 1,54)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Ból stawów	5 (1,7)	303	11 (3,6)	304	0,45 (0,15; 1,30)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		3 (1,0)	307	8 (2,7)	291	0,35 (0,09; 1,33)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>8 (1,3)</b>	<b>610</b>	<b>19 (3,2)</b>	<b>595</b>	<b>0,40 (0,18; 0,93)</b>	<b>-0,02 (-0,04; -0,002)</b>	<b>50 (25; 500)</b>	<b>TAK</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Ból pleców	9 (3,0)	303	9 (3,0)	304	1,00 (0,39; 2,56)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		11 (3,6)	307	13 (4,5)	291	0,79 (0,35; 1,80)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>20 (3,3)</b>	<b>610</b>	<b>22 (3,7)</b>	<b>595</b>	<b>0,88 (0,47; 1,63)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Choroba zwyrodnieniowa stawów	7 (2,3)	303	5 (1,6)	304	1,41 (0,44; 4,51)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		6 (2,0)	307	4 (1,4)	291	1,43 (0,40; 5,12)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>13 (2,1)</b>	<b>610</b>	<b>9 (1,5)</b>	<b>595</b>	<b>1,42 (0,60; 3,35)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie stawów	2 (0,7)	303	9 (3,0)	304	0,22 (0,05; 1,02)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### **7.12.14.16. Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Dane odnośnie zaburzeń nerek i dróg moczowych pochodziły wyłącznie z badania *VIEW 1*. Zarówno dla częstości występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych ogółem jak również kamicy nerkowej różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 59.**

**Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 52 tygodni na podstawie badania VIEW 1 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia nerek i dróg moczowych (ogółem)	15 (5,0)	303	19 (6,3)	304	0,78 (0,39; 1,57)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Kamica nerkowa	6 (2,0)	303	3 (1,0)	304	2,03 (0,50; 8,18)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.14.17. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania wystąpiły u 5,7% chorych w grupie AFL oraz 6,2% chorych w grupie RAN. Kumulacja wyników badań VIEW 1 i VIEW 2 wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (OR=0,92, 95% CI: 0,57; 1,48).

Również w odniesieniu do odsetka chorych, u których odnotowano występowania obrzęku obwodowego oraz gorączki różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 11.10.7.11.

**Tabela 60.**

**Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ogółem)	22 (7,3)	303	19 (6,3)	304	1,17 (0,62; 2,22)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		13 (4,2)	307	18 (6,2)	291	0,67 (0,32; 1,39)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		35 (5,7)	610	37 (6,2)	595	0,92 (0,57; 1,48)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Obrzęk obwodowy	6 (2,0)	303	2 (0,7)	304	3,05 (0,61; 15,24)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Gorączka	5 (1,6)	307	8 (2,7)	291	0,59 (0,19; 1,81)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.14.18. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

W odniesieniu do częstości występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych ogółem wykazano znamiennej statystycznie przewagę ranibizumabu. Iloraz szans dla metaanalizy wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* wyniósł 1,37 (95% CI: 1,02, 1,85) co wskazuje, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 1,37 razy wyższa niż w grupie kontrolnej.

Dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych analizowanych w ramach tej kategorii zaburzeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.7.12.

**Tabela 61.**

**Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych (ogółem)	60 (19,8)	303	48 (15,8)	304	1,32 (0,87; 2,00)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		61 (19,9)	307	43 (14,8)	291	1,43 (0,93; 2,19)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>121 (19,8)</b>	<b>610</b>	<b>91 (15,3)</b>	<b>595</b>	<b>1,37 (1,02; 1,85)</b>	<b>0,05 (0,003; 0,09)</b>	<b>20 (11; 333)</b>	TAK
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Wzrost poziomu glukozy we krwi	7 (2,3)	303	8 (2,6)	304	0,88 (0,31; 2,44)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		8 (2,6)	307	1 (0,3)	291	7,76 (0,96; 62,43)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>15 (2,5)</b>	<b>610</b>	<b>9 (1,5)</b>	<b>595</b>	<b>2,17 (0,25; 18,97)</b>	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Obecność białka w moczu	10 (3,3)	303	7 (2,3)	304	1,45 (0,54; 3,86)	n/d	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Wzrost wskaźnika białkowo-kreatyninowego w moczu	6 (2,0)	303	3 (1,0)	304	2,03 (0,50; 8,18)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Obecność krwi w moczu	6 (2,0)	303	4 (1,3)	304	1,52 (0,42; 5,42)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Wzrost ciśnienia krwi	9 (3,0)	303	4 (1,3)	304	2,30 (0,70; 7,54)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Inwersja załamka T w elektrokardiogramie	7 (2,3)	307	5 (1,7)	291	1,33 (0,42; 4,25)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.14.19. Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne

Metaanaliza wyników badań *VIEW 1* oraz *VIEW 2* nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy afliberceptem oraz ranibizumabem dla częstości występowania urazów, zatruc i powikłań proceduralnych ogółem.

Różnicę istotną statystycznie na korzyść AFL wykazano dla częstości występowania upadku w badaniu *VIEW 2* (OR=0,21, 95% CI: 0,04; 0,96) jednak kumulacja wyników obu badań nie wykazała różnicy pomiędzy grupami.

Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie również dla odsetka chorych, u których wystąpiła kontuzja.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.7.13.

**Tabela 62.**

**Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Urazy, zatrucia, powikłania proceduralne	45 (14,9)	303	42 (13,8)	304	1,09 (0,69; 1,71)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		27 (8,8)	307	19 (6,5)	291	1,38 (0,75; 2,54)	n/d	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)	(ogółem)	72 (11,8)	610	61 (10,3)	595	1,19 (0,82; 1,71)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Upadek	16 (5,3)	303	15 (4,9)	304	1,07 (0,52; 2,21)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,7)	307	9 (3,1)	291	0,21 (0,04; 0,96)	-0,02 (-0,05; -0,003)	50 (20; 334)	TAK
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		18 (3,0)	610	24 (4,0)	595	0,54 (0,11; 2,71)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Kontuzja	3 (1,0)	303	4 (1,3)	304	0,75 (0,17; 3,38)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.15. Ciężkie zdarzenia niepożądane nietoczące funkcjonowania narządu wzroku

W badaniach VIEW 1 i VIEW 2 analizowano częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*) nietoczących narządu wzroku w czasie 52 tygodni. Dla ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wprowadzono ograniczenia odnośnie odsetka chorych, u jakiego musiały być raportowane, aby zostały uwzględnione w wynikach badania.

#### 7.12.15.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane nietoczące funkcjonowania wzroku

Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane nietoczące funkcjonowania wzroku odnotowano u 14,6% chorych leczonych afliberceptem oraz 13,9% chorych leczonych ranibizumabem w czasie 52 tygodni. Metaanaliza wyników badań VIEW 1 i VIEW 2 nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (OR=1,09, 95% CI: 0,67; 1,77).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.8.1.



**Tabela 63.**

**Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane niedotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 (Heier 2012)	Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane niedotyczące funkcjonowania wzroku	51 (16,8)	303	57 (18,8)	304	0,88 (0,58; 1,33)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		38 (12,4)	307	26 (8,9)	291	1,44 (0,85; 2,44)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		89 (14,6)	610	83 (13,9)	595	1,09 (0,67; 1,77)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.15.2. Infekcje i zakażenia

Na podstawie danych z badań VIEW 1 i VIEW 2 oceniono częstość występowania ciężkich infekcji i zakażeń w czasie 52 tygodni. Metaanaliza ich wyników nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (OR=0,93, 95% CI: 0,50; 1,75).

Również, dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych analizowanych w ramach tej kategorii zaburzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.8.2.

**Tabela 64.**

**Częstość występowania ciężkich infekcji i zakażeń w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 (Heier 2012)	Infekcje i zakażenia (ogółem)	12 (4,0)	303	15 (4,9)	304	0,79 (0,37; 1,73)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		8 (2,6)	307	6 (2,1)	291	1,27 (0,44; 3,71)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		20 (3,3)	610	21 (3,5)	595	0,93 (0,50; 1,75)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie oskrzeli	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	1 (0,3)	291	0,95 (0,06; 15,22)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,3)	610	1 (0,2)	595	1,62 (0,21; 12,29); Peto OR 1,88 (0,20; 18,14)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie żołądka i jelit	2 (0,7)	303	1 (0,3)	304	2,01 (0,18; 22,32)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		3 (0,5)	610	1 (0,2)	595	2,30 (0,34; 15,64); Peto OR 2,70 (0,38; 19,19)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Infekcja dróg moczowych	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	610	2 (0,3)	595	0,13 (0,01; 2,11)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Wstrząs septyczny	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,3)	610	0 (0,0)	595	7,21 (0,45; 115,34)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Bakteryjne zapalenie stawów	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Infekcja wywołana przez bakterie <i>Clostridium</i>	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie wsierdzia	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie dróg moczowych spowodowany bakterią <i>Escherichia</i>	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Płatowe zapalenie płuc	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie płuc	5 (1,7)	303	7 (2,3)	304	0,71 (0,22; 2,27)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie tkanki łącznej	0 (0,0)	303	2 (0,7)	304	0,14 (0,01; 2,17)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zakażenie bakteriami gronkowca	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zakażenie pochodzące od urządzeń medycznych	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie uchyłków jelita	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Infekcja płuc	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie gardła	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Ropień moszny	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Wirusowe zapalenie osierdzia	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Czerwonka	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Posocznica wywołana przez bakterię <i>Escherichia</i>	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Pooperacyjna infekcja rany	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Infekcja układu oddechowego	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Zapalenie żołądka i jelit wywołane przez <i>Norovirus</i>	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach VIEW 1 i/lub VIEW 2 w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>13</sup>: zapalenie jelita grubego wywołane przez bakterie *Clostridium difficile*, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie zatok, grzybicze zapalenie zatok, bakteryjne zakażenie dróg moczowych, zapalenie nerwu przedstonkowego, infekcja wirusowa.

### 7.12.15.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Metaanaliza wyników badań VIEW 1 i VIEW 2 nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy afliberceptem a ranibizumabem w odniesieniu do częstości występowania nowotworów w czasie 52 tygodni (OR=1,06, 95% CI: 0,49; 2,29).

<sup>13</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

Analiza częstości występowania poszczególnych typów nowotworów raportowanych w badaniach również nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla żadnego z nich.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.8.3.

**Tabela 65.**

**Częstość występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9 (3,0)	303	10 (3,3)	304	0,90 (0,36; 2,25)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		5 (1,6)	307	3 (1,0)	291	1,59 (0,38; 6,71)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>14 (2,3)</b>	<b>610</b>	<b>13 (2,2)</b>	<b>595</b>	<b>1,06 (0,49; 2,29)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Rak płaskonabłonkowy skóry	3 (1,0)	303	3 (1,0)	304	1,00 (0,20; 5,01)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>4 (0,7)</b>	<b>610</b>	<b>3 (0,5)</b>	<b>595</b>	<b>1,28 (0,31; 5,19); Peto OR 1,33 (0,30; 5,87)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Rak piersi	0 (0,0)	303	0 (0,0)	304	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	1 (0,3)	291	0,95 (0,06; 15,22)	-0,0002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,00# (-0,01; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Przerzutowy rak prostaty	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Złośliwy rak płuc	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Rak prostaty	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Białaczka	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Czerniak złośliwy	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Rak odbytnicy i esicy	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Rak nerkowokomórkowy	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Rak tarczycy	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Rak przejściowokomórkowy	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Atypowy żółtak włóknisty	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Złośliwy rak wątroby	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Gruczolakorak przełyku	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Perforacja guza	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Ostra białaczka szpikowa	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Rak podstawnokomórkowy	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Przerzutowy rak płuc	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Rak płuc typ niespecyficzny, stadium IV	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Rak przełyku	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE

#wartość do 5 miejsca po przecinku wynosi 0, program RevMan nie umożliwia obliczeń do większej liczby miejsc po przecinku

Źródło: opracowanie własne

W badaniach *VIEW 1* i/lub *VIEW 2* w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>14</sup>: rak komórek przejściowych pęcherza, rak piersi *in situ*, rak oskrzelikowo-pęcherzykowy, przewlekła białaczka limfocytowa, rak jelita grubego, niedrobnokomórkowy rak płuca (stadium IV), nawracający rak ślinianek, rak migdałków, rak pęcherza moczowego, nawrotowy rak pęcherza moczowego, przerzutowy rak jelita grubego, rak płuc, rak jajnika.

#### 7.12.15.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Analiza częstości występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem, jak również dla niedokrwistości i gorączki neutropenicznej nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy afliberceptem i ranibizumabem.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 11.10.8.4.

**Tabela 66.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego (ogółem)	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		2 (0,3)	610	0 (0,0)	595	7,21 (0,45; 115,34)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Niedokrwistość	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		1 (0,2)	610	0 (0,0)	595	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Gorączka neutropeniczna	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE

<sup>14</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.15.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania wystąpiły u 3 chorych, u których stosowano aflibercept oraz 4 chorych leczonych ranibizumabem. Kumulacja wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Podobnie w przypadku każdego ze zdarzeń analizowanego w ramach tej kategorii zaburzeń różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.8.5.

**Tabela 67.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (ogółem)	3 (1,0)	303	2 (0,7)	304	1,51 (0,25; 9,10)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	307	2 (0,7)	291	0,13 (0,01; 2,05)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		3 (0,5)	610	4 (0,7)	595	0,76 (0,19; 3,09); Peto OR 0,74 (0,17; 3,27)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Odwodnienie	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		1 (0,2)	610	1 (0,2)	595	0,98 (0,14; 6,89); Peto OR 0,98 (0,06; 15,60)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Cukrzyca	0 (0,0)	303	0 (0,0)	304	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	-0,0002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,00)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Hiponatremia (niedobór sodu w organizmie)	1 (0,3)	303	1 (0,3)	304	1,00 (0,06; 16,11)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Niewystarczająca kontrola cukrzycy	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Hipokalemia	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Hiperglikemia	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach *VIEW 1* i/lub *VIEW 2* w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>15</sup>: niedożywienie, wstrząs hipoglikemiczny, hiperkalemia.

#### 7.12.15.6. Zaburzenia psychiczne

Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych analizowano wyłącznie w oparciu o wyniki badania *VIEW 1*. Występowały one u mniej niż 1% chorych w każdej z grup. Dla żadnego z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

#### Tabela 68.

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych w czasie 52 tygodni na podstawie badania *VIEW 1* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		

<sup>15</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zaburzenia psychiczne (ogółem)	2 (0,7)	303	2 (0,7)	304	1,00 (0,14; 7,17)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Splątanie	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zaburzenia psychotyczne	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zmiany stanu psychicznego	0 (0,0)	303	2 (0,7)	304	0,14 (0,01; 2,17)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.15.7. Zaburzenia układu nerwowego

Ciężkie zaburzenia układu nerwowego wystąpiły u 1,5% chorych w grupie AFL oraz 0,5% chorych w grupie RAN. Iloraz szans dla metaanalizy wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* nie wykazał jednak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (OR=2,95, 95% CI: 0,80; 10,91). Dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych analizowanych w ramach tej kategorii zaburzeń również nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.8.6.

**Tabela 69.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zaburzenia układu nerwowego (ogółem)	6 (2,0)	303	1 (0,3)	304	6,12 (0,73; 51,15)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		3 (1,0)	307	2 (0,7)	291	1,43 (0,24; 8,60)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>9 (1,5)</b>	<b>610</b>	<b>3 (0,5)</b>	<b>595</b>	<b>2,95 (0,80; 10,91)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Epizod mózgowo-naczyniowy	3 (1,0)	303	0 (0,0)	304	7,46 (0,77; 72,01)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		2 (0,7)	307	1 (0,3)	291	1,90 (0,17; 21,08)	n/d	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		5 (0,8)	610	1 (0,2)	595	3,59 (0,59; 21,84); Peto OR 3,72 (0,75; 18,47)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Przemijający atak niedokrwienny	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,2)	610	0 (0,0)	595	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Omdlenie	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	610	1 (0,2)	595	Nieemożliwe do obliczenia	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Krwotok podpańczynówkowy	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia równowagi	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Encefalopatia nadciśnieniowa	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Kompresja korzenia nerwowego	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach VIEW 1 i/lub VIEW 2 w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>16</sup>: zwężenie tętnicy szyjnej, zakrzepica tętnicy mózgu, krwotok mózgowy, udar mózgu, niedokrwienny udar mózgu, encefalopatia metaboliczna, ucisk rdzenia kręgowego, obrzęk mózgu, padaczka, ból głowy, zawał lakunarny, padaczka typu *petit mal*, paraliż VII nerwu.

<sup>16</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

### 7.12.15.8. Zaburzenia ucha i błędnika

Ciężkie zaburzenia ucha i błędnika wystąpiły u 1 chorego w grupie stosującej aflibercept oraz u 1 chorego stosującego ranibizumab. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.8.7.

**Tabela 70.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń ucha i błędnika w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia ucha i błędnika (ogółem)	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,2)	610	1 (0,2)	595	0,98 (0,14; 6,89); Peto OR 0,98 (0,06; 15,60)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zawroty głowy	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,2)	610	0 (0,0)	595	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Zaburzenia błony bębenkowej	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach VIEW 1 i/lub VIEW 2 w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia choroby Meniera<sup>17</sup>.

<sup>17</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

### 7.12.15.9. Zaburzenia serca

Ciężkie zaburzenia serca (ogółem) odnotowano u 3,6% chorych w grupie AFL oraz 3,2% chorych w grupie RAN. Metaanaliza wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* nie wykazała jednak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (OR=1,21, 95% CI: 0,46; 3,20).

Różnice pomiędzy grupami nie były również znamienne statystycznie dla żadnego z punktów końcowych analizowanych w ramach tej kategorii zaburzeń.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.8.8.

**Tabela 71.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zaburzenia serca (ogółem)	11 (3,6)	303	14 (4,6)	304	0,78 (0,35; 1,75)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		11 (3,6)	307	5 (1,7)	291	2,13 (0,73; 6,19)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>22 (3,6)</b>	<b>610</b>	<b>19 (3,2)</b>	<b>595</b>	<b>1,21 (0,46; 3,20)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Migotanie przedsionków	3 (1,0)	303	2 (0,7)	304	1,51 (0,25; 9,10)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		3 (1,0)	307	2 (0,7)	291	1,43 (0,24; 8,60)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>6 (1,0)</b>	<b>610</b>	<b>4 (0,7)</b>	<b>595</b>	<b>1,47 (0,41; 5,23)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zawał mięśnia sercowego	2 (0,7)	303	3 (1,0)	304	0,67 (0,11; 4,02)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		3 (1,0)	307	2 (0,7)	291	1,43 (0,24; 8,60)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>5 (0,8)</b>	<b>610</b>	<b>5 (0,8)</b>	<b>595</b>	<b>0,97 (0,28; 3,39)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Choroba wieńcowa	0 (0,0)	303	4 (1,3)	304	0,13 (0,02; 0,96)	-0,01 (-0,03; 0,001)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 2 (Heier 2012)	Ostry zawał mięśnia sercowego	0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>4 (0,7)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,01 (-0,02; 0,01)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)		0 (0,0)	303	0 (0,0)	304	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Ostry zespół wieńcowy	1 (0,3)	307	1 (0,3)	291	0,95 (0,06; 15,22)	-0,0002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,00* (-0,01; 0,01)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)		0 (0,0)	303	0 (0,0)	304	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Zatrzymanie akcji serca	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)		0 (0,0)	303	0 (0,0)	304	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Tachykardia nadkomorowa	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)		0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Zastoinowa niewydolność serca	0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)		3 (1,0)	303	2 (0,7)	304	1,51 (0,25; 9,10)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zwężenie zastawki aorty	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Bradykardia	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zamknięcie tętnicy wieńcowej	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Skrzeplina w tętnicy	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zespół chorego węzła zatokowego	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Tachykardia	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Niestabilna dusznica bolesna	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Przewlekła niewydolność serca	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Dusznica bolesna	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Miażdżycza tętnic wieńcowych	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Trzepotanie przedsionków	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Niewydolność serca	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Niewydolność sercowo-naczyniowa	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE

#wartość do 5 miejsca po przecinku wynosi 0, program RevMan nie umożliwia obliczeń do większej liczby miejsc po przecinku

Źródło: opracowanie własne

W badaniach VIEW 1 i/lub VIEW 2 w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>18</sup>: arytmia, niedomykalność zastawki mitralnej, migotanie komór, tachykardia komorowa, blok przedsionkowo-komorowy, palpacje, zapalenie osierdzia.

#### 7.12.15.10. Zaburzenia naczyniowe

Na podstawie danych z badań VIEW 1 i VIEW 2 analizowano częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych ogółem w czasie 52 tygodni. Wystąpiły one u 1% chorych leczonych afliberceptem oraz 1,2% chorych leczonych ranibizumabem. Kumulacja wyników obu badań nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (OR=0,84, 95% CI: 0,28; 2,53).

<sup>18</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

Analiza danych odnośnie częstości występowania poszczególnych zdarzeń zakwalifikowanych do kategorii zaburzenia serca również nie wskazuje na istnienie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.8.9.

**Tabela 72.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia naczyniowe (ogółem)	4 (1,3)	303	5 (1,6)	304	0,80 (0,21; 3,01)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,7)	307	2 (0,7)	291	0,95 (0,13; 6,77)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>6 (1,0)</b>	<b>610</b>	<b>7 (1,2)</b>	<b>595</b>	<b>0,84 (0,28; 2,53)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Nadciśnienie tętnicze	0 (0,0)	303	2 (0,7)	304	0,14 (0,01; 2,17)	-0,01 (-0,02; 0,005)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>2 (0,3)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,003 (-0,01; 0,003)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Tętniak tętnicy obwodowej	0 (0,0)	303	0 (0,0)	304	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zakrzepica żył głębokich	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Tętniak aorty	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zwężenie aorty	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Arterioskleroza	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Wstrząs krwotoczny	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Pęknięcie tętniaka aorty	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Hipotonia ortostatyczna	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Krwiak	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Przełom nadciśnieniowy	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Żylaki	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach *VIEW 1* i/lub *VIEW 2* w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>19</sup>: niedrożność tętnicy biodrowej, zapaść.

#### 7.12.15.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Ciężkie zaburzenia układu oddechowego wystąpiły u 1% chorych w grupie AFL oraz 0,8% chorych leczonych RAN. Iloraz szans dla metaanalizy wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* wyniósł 1,19 (95% CI: 0,36; 3,92), co wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Metaanaliza wyników obu badań dla częstości występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jak również dane z pojedynczych badań odnośnie innych ciężkich zaburzeń układu oddechowego również nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.8.10.

#### Tabela 73.

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie	Punkt końcowy	AFL	RAN	OR	IS
---------	---------------	-----	-----	----	----

<sup>19</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie



(publikacja)		n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem)	4 (1,3)	303	4 (1,3)	304	1,00 (0,25; 4,05)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		2 (0,7)	307	1 (0,3)	291	1,90 (0,17; 21,08)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>6 (1,0)</b>	<b>610</b>	<b>5 (0,8)</b>	<b>595</b>	<b>1,19</b> <b>(0,36; 3,92)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	2 (0,7)	303	2 (0,7)	304	1,00 (0,14; 7,17)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>3 (0,5)</b>	<b>610</b>	<b>2 (0,3)</b>	<b>595</b>	<b>1,38</b> <b>(0,27; 7,05);</b> <b>Peto OR</b> <b>1,48</b> <b>(0,26; 8,59)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zapalenie mięszu płucnego ( <i>pneumonitis</i> )	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zachyłstowe zapalenie płuc	1 (0,3)	303	1 (0,3)	304	1,00 (0,06; 16,11)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Niewydolność oddechowa	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Atak bezdechu	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Ostry obrzęk płuc	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Duszność	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach *VIEW 1* i/lub *VIEW 2* w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>20</sup>: wysięk opłucnowy, zatorowość płucna, zwłóknienie płuc, zapalenie opłucnej, odma opłucnowa, zespół bezdechu sennego, kaszel.

#### 7.12.15.12. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Na podstawie danych z badań *VIEW 1* i *VIEW 2* analizowano częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych. W badaniu *VIEW 2* wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ranibizumabu (OR=7,13, 95% CI: 1,43; 35,59), jednak kumulacja wyników obu badań nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

<sup>20</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

W odniesieniu do pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.8.11.

**Tabela 74.**
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ogółem)	3 (1,0)	303	5 (1,6)	304	0,60 (0,14; 2,52)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		6 (2,0)	307	0 (0,0)	291	7,13 (1,43; 35,59)	0,02 (0,003; 0,04)	50 (25; 333)	TAK
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>9 (1,5)</b>	<b>610</b>	<b>5 (0,8)</b>	<b>595</b>	<b>2,17 (0,09; 49,69); Peto OR 1,74 (0,61; 5,00)</b>	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Erozyjne zapalenie żołądka	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>0,98 (0,14; 6,99); Peto OR 0,98 (0,06; 15,60)</b>	n/d	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Nieżyt żołądka	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaparcia	0 (0,0)	303	0 (0,0)	304	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Wrzód żołądka	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Krwotok z dolnego odcinka układu pokarmowego	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	n/d	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Niedrożność jelit	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	n/d	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Przepuklina roztworu przełykowego	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Krwotok z wrzodu dwunastnicy	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Polip okrężnicy	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Hemoroidy	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Uchylek jelita	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Przepuklina pachwinowa	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Perforacja jelita grubego	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Ostre zapalenie trzustki	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach *VIEW 1* i/lub *VIEW 2* w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>21</sup>: niedokrwienne zapalenie jelita grubego, biegunka, zaburzenia perystaltyki żołądkowo-jelitowej, refluks żołądkowo-przełykowy, obecność krwi w kale, niedrożność jelit, przetoka odbytnicza, zapalenie jelita grubego, perforacja jelita cienkiego.

<sup>21</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

### 7.12.15.13. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W badaniu *VIEW 1* oraz *VIEW 2* oceniano częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych. Metaanaliza wyników obu badań dla częstości występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (ogółem), zapalenia pęcherzyka żółciowego, kamicy żółciowej jak również dane z pojedynczych badań odnośnie innych ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.8.12.

**Tabela 75.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (ogółem)	1 (0,3)	303	3 (1,0)	304	0,33 (0,03; 3,21)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		1 (0,2)	610	3 (0,5)	595	Nieemożliwe do obliczenia	-0,003 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i>		1 (0,2)	610	0 (0,0)	595	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Kamica żółciowa	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Obecność kamienia w drogach żółciowych	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zakrzepica żyły wrotnej	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach *VIEW 1* i/lub *VIEW 2* w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>22</sup>: przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego.

#### 7.12.15.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W odniesieniu do punktów końcowych analizowanych w badaniu *VIEW 2*, czyli częstości występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (ogółem), alergicznego zapalenia skóry, martwicy skóry, a także owrzodzenia skóry nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

<sup>22</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

**Tabela 76.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 52 tygodni na podstawie badania VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 2 (Heier 2012)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (ogółem)	1 (0,3)	307	2 (0,7)	291	0,47 (0,04; 5,24)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Alergiczne zapalenie skóry	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Martwica skóry	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Owrzodzenie skóry	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach VIEW 1 i/lub VIEW 2 w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>23</sup>: torbiel skórna, rumień wielopostaciowy, wysypka.

#### 7.12.15.15. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Metaanalizy wyników badań VIEW 1 i VIEW 2 dla częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (ogółem), wypadnięcia dysku międzykręgowego jak również dane z pojedynczych badań odnośnie innych ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki podskórnej nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.8.13.

<sup>23</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

Tabela 77.

 Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ogółem)	3 (1,0)	303	5 (1,6)	304	0,60 (0,14; 2,52)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		2 (0,7)	307	2 (0,7)	291	0,95 (0,13; 6,77)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>5 (0,8)</b>	<b>610</b>	<b>7 (1,2)</b>	<b>595</b>	<b>0,70 (0,22; 2,22)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Wypadnięcie dysku międzykręgowego	0 (0,0)	303	0 (0,0)	304	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Ból pleców	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zwyrodnienie dysku międzykręgowego	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zwężenie kanału kręgowego w okolicy lędźwiowej	1 (0,3)	303	1 (0,3)	304	1,00 (0,06; 16,11)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Choroba zwyrodnieniowa stawów	0 (0,0)	303	3 (1,0)	304	0,13 (0,01; 1,30)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zwężenie kanału kręgowego	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Kręgozmyk (przemieszczenie się sąsiednich kręgów względem siebie)	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Zapalenie stawów	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 2 (Heier 2012)</i>	Przykurcz Dupuytreña	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2 (Heier 2012)</i>	Zespół Sjogrena	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2 (Heier 2012)</i>	Zapalenie błony maziowej	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach *VIEW 1* i/lub *VIEW 2* w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>24</sup>: ból stawów, ból szyi, reumatoidalne zapalenie stawów.

#### 7.12.15.16. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Metaanaliza wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych (ogółem), które wystąpiły odpowiednio u 0,5% i 0,2% chorych. W badaniu *VIEW 1* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania ostrej niewydolności nerek oraz kamienia moczowodowego. Na podstawie wyników badania *VIEW 2* nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania niewydolności nerek, a także zastoju w drogach moczowych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 11.10.8.14.

<sup>24</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

**Tabela 78.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia nerek i dróg moczowych (ogółem)	1 (0,3)	303	1 (0,3)	304	1,00 (0,06; 16,11)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,7)	307	0 (0,0)	291	7,04 (0,44; 112,87)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>3 (0,5)</b>	<b>610</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>2,28 (0,33; 15,55); Peto OR 2,66 (0,37; 18,89)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Ostra niewydolność nerek	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Kamień moczowodowy	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Niewydolność nerek	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Niedrożność dróg moczowych	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.15.17. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi wystąpiły u 0,2% chorych w grupie AFL oraz 0,0% w grupie RAN w czasie 52 tygodni. Różnica pomiędzy grupami nie była znamieną statystycznie (RD=0,00, 95% CI: -0,003; 0,01).

Ponadto w badaniu VIEW 2 nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania łagodnego przerostu prostaty.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 11.10.8.15.

**Tabela 79.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2\* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>VIEW 1 (Heier 2012)</b>	<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi (ogółem)</b>	0 (0,0)	303	0 (0,0)	304	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>VIEW 2 (Heier 2012)</b>		1 (0,3)	303	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</b>		<b>1 (0,2)</b>	<b>606</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<b>VIEW 2 (Heier 2012)</b>	<b>Łagodny przerost prostaty</b>	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE

\*wyniki obliczane dla całej populacji, a nie dla podgrup kobiety/mężczyźni

Źródło: opracowanie własne

W badaniach VIEW 1 i/lub VIEW 2 w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>25</sup>: wypadanie pęcherza moczowego, krwotok z macicy.

#### **7.12.15.18. Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne**

W badaniu VIEW 1 nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych (ogółem). Ponadto w badaniu tym nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania malformacji tętniczo-żylnych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

<sup>25</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

**Tabela 80.**

**Częstość występowania ciężkich wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych w czasie 52 tygodni na podstawie badania VIEW 1 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
VIEW 1 (Heier 2012)	Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne (ogółem)	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Malformacje tętniczo-żyłne	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 7.12.15.19. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Na podstawie danych z badań VIEW 1 i VIEW 2 analizowano częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 52 tygodni.

Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania wystąpiły u 0,5% chorych w grupie AFL oraz 0,7% chorych w grupie RAN. Kumulacja wyników obu badań nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Również dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych analizowanych w ramach tej kategorii zaburzeń nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.8.16.

**Tabela 81.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ogółem)	2 (0,7)	303	1 (0,3)	304	2,01 (0,18; 22,32)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	3 (1,0)	291	0,31 (0,03; 3,03)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		3 (0,5)	610	4 (0,7)	595	0,73 (0,16; 3,25)	n/d	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Ból w klatce piersiowej	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>2 (0,3)</b>	<b>595</b>	<b>0,13 (0,01; 2,11)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Gorączka	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Krwiak w miejscu wprowadzanie cewnika	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Przemieszczenie się urządzenia (medycznego)	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Obrzęk obwodowy	1 (0,3)	307	1 (0,3)	291	0,95 (0,06; 15,22)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach *VIEW 1* i/lub *VIEW 2* w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>26</sup>: astenia, zespół odstawienia leku, ból w klatce piersiowej o innej etiologii niż sercowa, zgon, złe funkcjonowanie urządzenia (medycznego).

#### 7.12.15.20. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

Ciężkie zaburzenia wyników laboratoryjnych wystąpiły u 0,2% chorych w grupie AFL oraz 0,0% w grupie RAN w czasie 52 tygodni. Różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie (RD=0,00, 95% CI: -0,003; 0,01).

Ponadto w badaniu *VIEW 1* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkiego wzrostu ciśnienia krwi.

<sup>26</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 11.10.8.17.

**Tabela 82.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych (ogółem)	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,2)	610	0 (0,0)	595	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Wzrost ciśnienia krwi	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach VIEW 1 i/lub VIEW 2 w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>27</sup>: spadek osmolarności krwi, wydłużony odcinek QT w EKG, wzrost poziomu glukozy we krwi.

#### 7.12.15.21. Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne

Metaanaliza wyników badań VIEW 1 i VIEW 2 wykazała brak różnic pomiędzy AFL i RAN w odniesieniu do częstości występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych, które wystąpiły odpowiednio u 2,3% i 1,2% chorych. Również dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych analizowanych w ramach tej kategorii zaburzeń nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 11.10.8.18.

<sup>27</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

**Tabela 83.**
**Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Urazy, zatrucia, powikłania proceduralne (ogółem)	8 (2,6)	303	5 (1,6)	304	1,62 (0,52; 5,01)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		6 (2,0)	307	2 (0,7)	291	2,88 (0,58; 14,39)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>14 (2,3)</b>	<b>610</b>	<b>7 (1,2)</b>	<b>595</b>	<b>1,99 (0,80; 4,97)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Upadek	6 (2,0)	303	5 (1,6)	304	1,21 (0,36; 4,00)	n/d	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	2 (0,7)	291	0,13 (0,01; 2,05)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>6 (1,0)</b>	<b>610</b>	<b>7 (1,2)</b>	<b>595</b>	<b>0,86 (0,30; 2,47); Peto OR 0,85 (0,28; 2,54)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Krwiak podtwardówkowy	2 (0,7)	303	1 (0,3)	304	2,01 (0,18; 22,32)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>2 (0,3)</b>	<b>610</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Złamanie kości udowej	0 (0,0)	303	0 (0,0)	304	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Złamanie górnej kończyny	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Złamanie kręgu lędźwiowego	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>0,98 (0,14; 6,99); Peto OR 0,98 (0,06; 15,60)</b>	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Złamanie biodra	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Pooperacyjna obstrukcyjna przepuklina	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Złamanie kości łonowej	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Ukąszenie przez węża	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Krwiak podskórny	1 (0,3)	303	0 (0,0)	304	7,41 (0,15; 373,62)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Złamanie kręgosłupa	0 (0,0)	303	1 (0,3)	304	0,14 (0,00; 6,84)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Złamanie kostki	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,10 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Złamanie obojczyka	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,10 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Wstrząs	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,10 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Zakrzepica przeszczepu	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,10 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Uraz stawu	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Uszkodzenie łąkotki	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,10 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Wypadek drogowy	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,10 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Krwotok z rany	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,10 (0,14; 353,97)	n/d	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach *VIEW 1* i/lub *VIEW 2* w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych<sup>28</sup>: złamanie kości ramiennej, pourazowe uszkodzenie mózgu, wypadek, kontuzja, złamanie szyjki kości udowej, uraz głowy, uraz, złamanie dolnej kończyny, powikłania poproceduralne,

<sup>28</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie



złamanie kości promieniowej, złamanie podstawy czaszki, oparzenia drugiego stopnia.

#### 7.12.15.22. Procedury medyczne i chirurgiczne

W badaniu *VIEW 2* nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości wykonywania: procedur chirurgicznych lub medycznych (ogółem), usunięcia krwaka, operacji biodra oraz operacji pochwy.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 84.**

**Częstość wykonywania procedur medycznych i chirurgicznych w czasie 52 tygodni na podstawie badania *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AFL		RAN		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Procedury chirurgiczne lub medyczne (ogółem)	1 (0,3)	307	2 (0,7)	291	0,47 (0,04; 5,24)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Usunięcie-krwaka	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Operacja biodra	1 (0,3)	307	0 (0,0)	291	7,01 (0,14; 353,97)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Operacja pochwy	0 (0,0)	307	1 (0,3)	291	0,13 (0,00; 6,46)	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniach *VIEW 1* i/lub *VIEW 2* w uwzględnionych w analizie grupach nie odnotowano wykonania zabiegu naprawy przepukliny zadzierzgniętej<sup>29</sup>.

#### 7.12.16. Immunogenność

Aflibercept stosowany doszkliskowo podobnie jak inne białka terapeutyczne może potencjalnie wykazywać właściwości immunogenne. W celu ustalenia właściwości immunogennych analizowano próbki osocza, co pozwoliło ustalić liczbę chorych, u których rozwinęły się przeciwciała przeciwko afliberceptowi, jak również liczbę chorych, u których powstały przeciwciała neutralizujące.

Wyjściowo w badaniach *VIEW 1* oraz *VIEW 2* częstość występowania przeciwciał przeciwko afliberceptowi wynosiła od 1 do 3%.

<sup>29</sup>Zdarzenia te wystąpiły w co najmniej jednej z grup nieuwzględnionych w analizie

Po doszklistkowym podaniu afliberceptu przez okres 52 tygodni wykryto przeciwciała przeciwko afliberceptowi u podobnej liczby chorych (od 1 do 3%) we wszystkich badanych grupach, w tym grupie przyjmującej ranibizumab.

Tylko w przypadku jednej próbki od jednego chorego wykazano jakąkolwiek aktywność neutralizującą. Nie stwierdzono różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie pomiędzy chorymi, u których doszło do takich reakcji lub nie. Dane sugerują, że większość pozytywnych wyników testów na immunogenność jest spowodowana wcześniejszą immunogennością, która nie została wywołana przez lek (tj. nie jest spowodowana odpowiedzią immunologiczną na podanie doszklistkowe afliberceptu).

Dane z drugiego roku obserwacji wskazują, że większość chorych, u których stwierdzono występowanie przeciwciał zachowała ostrość wzroku. Należy mieć jednak na uwadze, że analiza została oparta na bardzo mało licznej grupie chorych, u których odnotowano wystąpienie przeciwciał (41 w badaniu *VIEW 1* oraz 38 w badaniu *VIEW 2*). Po 96 tygodniach łącznie u 86 chorych odnotowano wystąpienie przeciwciał przy czym 87% do 100% chorych zachowało ostrość wzroku.

### 7.13. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo afliberceptu względem ranibizumabu zostało ocenione na podstawie badań: *VIEW 1* oraz *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012* oraz raport *EMA 2012*). W publikacji *Heier 2012* raportowano wyniki po 52 tygodniach natomiast na podstawie danych z raportu *EMA 2012* uzupełniono analizę o wyniki dla 96 tygodni.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach *VIEW 1* oraz *VIEW 2* włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania afliberceptu względem ranibizumabu oceniono według zaleceń GRADE [29], szczegółowy opis oceny zamieszczono w rozdziale 7.11.

Jakość danych z tych badań została oceniona na wysoką. Wyjątek stanowią punkty końcowe, dla których wykazano heterogeniczność oraz danych odnośnie działań i zdarzeń niepożądanych, dla których w publikacji *Heier 2012* lub raporcie *EMA 2012* przedstawiono łączne wyniki dla badań *VIEW 1* i *VIEW 2*, przez co ocena homogeniczności wyników nie była możliwa. Dla tych efektów zdrowotnych jakość danych została oceniona jako średnia.

Waga wszystkich punktów końcowych została oceniona jako krytyczna, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o bezpieczeństwie ocenianej interwencji.

W ramach oceny bezpieczeństwa wykazano, iż profile bezpieczeństwa afliberceptu i ranibizumabu są bardzo zbliżone. Dla większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść afliberceptu wykazano dla częstości występowania: ciężkich działań niepożądanych związanych z iniekcją leku, mętów ciała szklistego oraz przekrwienia oka w czasie 96 tygodni oraz makulopatii oraz bólu stawów w czasie 52 tygodni. Przewagę ranibizumabu wykazano natomiast w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni i obrzęku siatkówki w czasie 96 tygodni.

Należy również zaznaczyć, że częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była relatywnie niska.

Ponadto, ocena immunogenności leku wykazała, że po 52 tygodniach terapii przeciwciała przeciw afliberceptowi występowały u około 1 do 3% chorych, przy czym aktywność neutralizująca została wykazana jedynie u 1 chorego a większość pozytywnych odpowiedzi jest spowodowana wcześniejszą immunogennością, która nie została wywołana przez lek. Dane z drugiego roku obserwacji wskazują, że większość chorych, u których stwierdzono występowanie przeciwciał zachowała ostrość wzroku.

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa. Ze względu na fakt, iż w badaniach raportowano wiele zdarzeń niepożądanych, a jednocześnie dla większości z nich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, dla zachowania przejrzystości tabeli część nieistotnych statystycznie wyników określono jedynie opisowo.

**Tabela 85.**  
**Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania afliberceptu względem ranibizumabu**

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
<b>Zgony</b>								
Zgony w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,18 (0,59; 2,36)	Średnia	Krytyczna
<b>Działanie niepożądane związane z leczeniem</b>								
Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z leczeniem w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,03 (0,70; 1,54)	Średnia	Krytyczna
Maksymalne nasilenie działania niepożądanego: łagodne w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,94 (0,57; 1,55)	Średnia	Krytyczna
Maksymalne nasilenie działania niepożądanego: umiarkowane w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,92 (0,46; 1,83)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Maksymalne nasilenie działania niepożądanego: ciężkie w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,44 (0,71; 16,64)	Średnia	Krytyczna
<b>Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem</b>								
Co najmniej 1 ciężkie działanie niepożądane związane z leczeniem w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,29 (0,59; 8,90)	Średnia	Krytyczna
<b>Działania niepożądane związane z iniekcją leku</b>								
Działania niepożądane związane z iniekcją leku [liczba zdarzeń/1000 iniekcji] w czasie 52 tyg.	2 (b/d)	W grupie AFL wynosiła ona 0,2 natomiast w grupie RAN 1,1. Nie podano jednak informacji odnośnie istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.					Średnia	Krytyczna
Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z iniekcją leku w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,89 (0,71; 1,12)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Co najmniej 1 ciężkie działanie niepożądane związane z iniekcją leku w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	OR=0,24 (0,07; 0,86)	NNT=50 (34; 334)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
<b>Zdarzenia niepożądane (ogółem)</b>								
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,54 (0,85; 2,78)	Średnia	Krytyczna
Maksymalne nasilenie zdarzenia niepożądanego: łagodne w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,06 (0,82; 1,37)	Średnia	Krytyczna
Maksymalne nasilenie zdarzenia niepożądanego: umiarkowane w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,04 (0,83; 1,30)	Średnia	Krytyczna
Maksymalne nasilenie zdarzenia niepożądanego: ciężkie w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,97 (0,74; 1,28)	Średnia	Krytyczna
<b>Ciężkie zdarzenie niepożądane (ogółem)</b>								

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,02 (0,80; 1,31)	Średnia	Krytyczna
<b>Zdarzenie niepożądane wg klasyfikacji APTC</b>								
Zdarzenia niepożądane ogółem wg klasyfikacji APTC w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,37 (0,60; 3,11)	Wysoka	Krytyczna
Zgon z przyczyn naczyniowych (wg klasyfikacji APTC) w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,47 (0,48; 12,74)	Wysoka	Krytyczna
Zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem (wg klasyfikacji APTC) w czasie 52 tyg.	2 (nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,87 (0,09; 7,96)	Średnia	Krytyczna
Udar nie zakończony zgonem (wg klasyfikacji APTC) w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,35 (0,27; 6,87) Peto OR=1,43 (0,25; 8,30)	Wysoka	Krytyczna



Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>								
Nadciśnienie tętnicze w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,99 (0,68; 1,45)	Wysoka	Krytyczna
<b>Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania</b>								
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,95 (0,75; 1,19)	Średnia	Krytyczna
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania</b>								
Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,03 (0,66; 1,61)	Średnia	Krytyczna
Żylna choroba zakrzepowozatorowa w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,002 (-0,01; 0,003)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zastoinowa niewydolność serca w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,95 (0,47; 18,63); Peto OR=3,27 (0,56; 18,91)	Wysoka	Krytyczna
Perforacja żołądkowo-jelitowa lub przetoka w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,003; 0,01)	Wysoka	Krytyczna
Epizod krwawienia nie dotyczący oka w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,97 (0,47; 18,92); Peto OR=3,31 (0,57; 19,17)	Wysoka	Krytyczna
<b>Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku</b>								
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,95 (0,73; 1,22)	Wysoka	Krytyczna
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,85 (0,64; 1,13)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zaburzenia w obrębie oka w czasie 52 i 96 tyg.	2 (H/nH)	Makulopatia w czasie 52 tyg. OR=0,41 (0,18; 0,94)	25 (15; 334)	Obrzęk siatkówki w czasie 96 tyg. OR=1,84 (1,09; 3,10)	33 (16; 200)	Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami	Wysoka/Średnia <sup>30</sup>	Krytyczna
		Męty ciała szklistego w czasie 96 tyg. OR=0,63 (0,41; 0,96)	34 (17; 334)					
		Przekrwienie oka w czasie 96 tyg. OR=0,43 (0,23; 0,81)	34 (20; 100)					
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące funkcjonowania narządu wzroku</b>								

<sup>30</sup> Średnia dla zwyrodnienia plamki w czasie 52 tyg. dla którego wykazano heterogeniczność wyników oraz wyników po 96 tyg. dla których w raporcie EMA 2012 przedstawiono skumulowane wyniki badań VIEW 1 i VIEW 2

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tyg.	2 (nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,58 (0,19; 1,80)	Średnia	Wysoka
Zaburzenia w obrębie oka w czasie 52 tyg.	2 (H/nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka/Średnia <sup>31</sup>	Krytyczna
Infekcje i zakażenia w czasie 52 tyg.	2 (H/nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka/Średnia <sup>32</sup>	Krytyczna
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
<b>Zdarzenia niepożądane niedotyczące funkcjonowania narządu wzroku</b>								

<sup>31</sup> średnia tylko dla pogorszenia ostrości wzroku dla którego wykazano heterogeniczność wyników

<sup>32</sup> średnia tylko dla zapalenia wnętrza gałki ocznej dla której wykazano heterogeniczność wyników

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane nie dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tyg.	2 (nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,08 (0,66; 1,76)	Średnia	Krytyczna
Infekcje i zakażenia w czasie 52 tyg.	H/nH	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka/Średnia <sup>33</sup>	Krytyczna
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu immunologicznego w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna

<sup>33</sup> średnia tylko dla grypy dla której wykazano heterogeniczność wyników

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania w czasie 52 i od 52 do 96 tyg.	2 (nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka/ Średnia <sup>34</sup>	Krytyczna
Zaburzenia psychiczne w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu nerwowego w czasie 52 tyg.	2 (H/nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka/ Średnia <sup>35</sup>	Krytyczna
Zaburzenia ucha i błędnika w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia serca w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna

<sup>34</sup> średnia dla zaburzeń metabolizmu i odżywiania (ogółem) w czasie 52 tyg. dla których wykazano heterogeniczność wyników oraz hipercholesterolemii w czasie od 52 do 96 tyg. dla której w raporcie EMA 2012 przedstawiono skumulowane wyniki z badań VIEW 1 i VIEW 2

<sup>35</sup> średnia tylko dla bólu głowy i zawrotów głowy dla których wykazano heterogeniczność wyników

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zaburzenia naczyniowe w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w czasie 52 tyg.	2 (H/nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka/ Średnia <sup>36</sup>	Krytyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w czasie 52 tyg.	2 (H/nH)	Ból stawów OR=0,40 (0,18; 0,93)	50 (25; 500)	n/d	n/d	Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Wysoka/ Średnia <sup>37</sup>	Krytyczna

<sup>36</sup> średnia tylko dla zaburzeń żołądkowo-jelitowych (ogółem) i wymiotów dla których wykazano heterogeniczność wyników

<sup>37</sup> średnia tylko dla zaburzeń mięśniowo-szkieletowych (ogółem) dla których wykazano heterogeniczność wyników

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tyg.	2 (H/nH)	n/d	n/d	Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych (ogółem) OR=1,37 (1,02; 1,85)	20 (11; 333)	Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Wysoka/ Średnia <sup>38</sup>	Krytyczna
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne w czasie 52 tyg.	2 (H/nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka/ Średnia <sup>39</sup>	Krytyczna

<sup>38</sup> średnia tylko dla wzrostu poziomu glukozy we krwi dla którego wykazano heterogeniczność wyników

<sup>39</sup> średnia tylko dla upadku dla którego wykazano heterogeniczność wyników



Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane niedotyczące funkcjonowania narządu wzroku</b>								
Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane niedotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tyg.	2 (nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,09 (0,67; 1,77)	Średnia	Krytyczna
Infekcje i zakażenia w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania w czasie 52 tyg.	2 (H/nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka/ Średnia <sup>40</sup>	Krytyczna
Zaburzenia psychiczne w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu nerwowego w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia ucha i błędnika w czasie 52 tyg.	2 (H/nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka/ Średnia <sup>41</sup>	Krytyczna
Zaburzenia serca w czasie 52 tyg.	2 (H/nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka/ Średnia <sup>42</sup>	Krytyczna

<sup>40</sup> średnia tylko dla zaburzeń metabolizmu i odżywiania (ogółem) oraz odwodnienia obliczanych metodą Peto dla których wykazano heterogeniczność wyników

<sup>41</sup> średnia tylko dla zaburzeń ucha i błędnika (ogółem) obliczanego metodą Peto dla którego wykazano heterogeniczność wyników

<sup>42</sup> średnia tylko dla zaburzeń serca (ogółem) oraz choroby wieńcowej dla których wykazano heterogeniczność wyników

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zaburzenia naczyniowe w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w czasie 52 tyg.	2 (H/nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka/ Średnia <sup>43</sup>	Krytyczna
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna

<sup>43</sup> średnia tylko dla zaburzeń żołądkowo-jelitowych (ogółem) dla którego wykazano heterogeniczność wyników

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla afliberceptu (przewaga afliberceptu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla afliberceptu (przewaga ranibizumabu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
<b>Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne w czasie 52 tyg.</b>	2 (H/nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka/ Średnia <sup>44</sup>	Krytyczna
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne w czasie 52 tyg.</b>	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami	Wysoka	Krytyczna
<b>Immunogenność</b>								
<b>Immunogenność w czasie 52 tyg. i 96 tyg.</b>	2 (b/d)	Przeciwciała przeciwko AFL wykryto u 1% do 3% chorych, tylko w przypadku jednej próbki od jednego chorego wykazano aktywność neutralizującą; dane sugerują, że większość pozytywnych odpowiedzi jest spowodowana wcześniejszą immunogennością, która nie została wywołana przez lek. Dane z drugiego roku obserwacji wskazują, że większość chorych, u których stwierdzono występowanie przeciwciał zachowała ostrość wzroku.					Średnia	Krytyczna

\*H oznacza homogeniczność wyników, nH oznacza brak homogeniczności wyników

Źródło: opracowanie własne

<sup>44</sup> średnia tylko dla upadku obliczanego metodą Peto dla którego wykazano heterogeniczność wyników

## 7.14. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

### 7.14.1. Badanie jednoramienne

Odnaleziono jedno badanie retrospektywne, jednoramienne, spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym analizowano bezpieczeństwo afliberceptu (*Ho 2013*). W badaniu tym uczestniczyli chorzy wcześniej leczeni ranibizumabem i/lub bewacyzumabem. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w rozdziale 11.6.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu oceniono według zaleceń GRADE [29]. Ze względu na metodykę badania (jednoramienne), jego jakość oceniono jako niską. Nie zidentyfikowano poważnych ograniczeń mogących obniżyć jakość danych. Wagę punktów końcowych oceniono natomiast jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o bezpieczeństwie ocenianej interwencji.

W czasie trwania badania (średni czas trwania okresu obserwacji 114 dni) u 4,1% oczu odnotowano występowanie miejscowych krwotoków podsiatkówkowych. Nie wystąpiły natomiast inne zaburzenia w obrębie oka, ani zdarzenia zakrzepowozatorowe takie jak zawał mięśnia sercowego czy udar.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa oceniane w badaniu *Ho 2013*.

**Tabela 86**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania Ho 2013**

Parametr	Okres obserwacji	AFL**	
		Liczba oczu ze zdarzeniem (%)	Liczba oczu
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>			
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	Średnia: 114 dni, zakres: 90-133	0 (0,0)	96
Odwartwienie siatkówki		0 (0,0)	96
Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki		0 (0,0)	96
Masywny krwotok podplamkowy		0 (0,0)	96
Zapalenie naczyńki oka		0 (0,0)	96
Utrzymujące się podwyższone ciśnienie śródgałkowe wymagające miejscowego zastosowania leków		0 (0,0)	96
Miejscowe krwotoki podsiatkówkowe		4* (4,2)	96
<b>Zaburzenia sercowe lub naczyniowe</b>			
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe takie jak zawał mięśnia sercowego, udar	Średnia: 114 dni, zakres: 90-133	0 (0,0)	96

\*1 pogorszenie krwotoku, 1 brak zmian, 2 wyleczenie przed zakończeniem badania;

\*\*w czasie trwania badania wykonano 245 iniekcji leku

### 7.14.2. Charakterystyka Produktu Leczniczego

Do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono również dane odnośnie działań niepożądanych z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Eylea®* [87].

Zgodnie z danymi z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Eylea®* działaniami niepożądanymi raportowanymi bardzo często podczas stosowania afliberceptu były krwotok spojówkowy oraz ból oka. Dodatkowo wskazano, że po doszklistikowym zastosowaniu inhibitorów VEGF istnieje potencjalne ryzyko tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych. Częstość ich występowania w badaniach dotyczących wysiękowej postaci AMD (*VIEW 1* i *VIEW 2*) w trakcie 96-tygodni trwania poszczególnych badań wynosiła 3,3% (60 z 1 824) w połączonej grupie chorych leczonych produktem Eylea® w porównaniu z 3,2% (19 z 595) u chorych leczonych ranibizumabem.

Szczegółowy opis działań niepożądanych opisano w części analizy dotyczącej analizy problemu decyzyjnego (rozdział 4.4).

## 8. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, dlatego też nie ma możliwości oceny skuteczności praktycznej afliberceptu względem komparatorów;
- brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego afliberceptu z wybranym, aktywnym komparatorem: terapią fotodynamiczną z użyciem werteporfiny ze względu na znaczącą heterogeniczność analizowanych badań pod względem populacji;
- pomimo, iż metodyka badań *VIEW 1* i *VIEW 2* była niemal identyczna, ich homogeniczność pod względem populacji można ocenić jako średnią;
- wykonane metaanalizy dla części punktów końcowych wskazują na heterogeniczność ich wyników, której przyczyny nie można jednoznacznie ustalić w związku z czym konieczne było zastosowanie metody efektów losowych;
- dla zmiany obszaru neowaskularyzacji wyniki obliczone w niniejszej analizie różniły się w zakresie istotności statystycznej z tymi obliczonymi metodą najmniejszych kwadratów w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2*.

## 9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania doszkliskowych iniekcji afliberceptu w leczeniu zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem u dorosłych.

Przeprowadzono porównanie bezpośrednie afliberceptu z ranibizumabem w oparciu o 2 randomizowane badania kliniczne (*VIEW 1* oraz *VIEW 2*).

Podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego między afliberceptem, a terapią fotodynamiczną z użyciem werteporfiny stosowaną w wyżej wymienionym



wskazaniu poprzez wspólny komparator (ranibizumab). Przeprowadzenie powyższego porównania pośredniego nie było jednak możliwe, ponieważ w ramach przeglądu baz informacji medycznej nie odnaleziono badań klinicznych, których homogeniczność była by wystarczająca do wykonania takiego porównania.

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego jakim było zachowanie ostrości wzroku definiowane jako redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o mniej niż 15 wykazano, że aflibercept jest nie mniej skuteczny (*non-inferior*) niż ranibizumab. W związku z powyższym dla drugorzędowych punktów końcowych możliwe było zastosowanie podejścia *superiority* do testowanej hipotezy zerowej.

Porównawcza analiza skuteczności afliberceptu i ranibizumabu dla okresów obserwacji wynoszących 52 i 96 tygodni obejmowała szeroki zakres istotnych klinicznie punktów końcowych m.in.: jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*), wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15. Analiza ta nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla żadnego z analizowanych punktów końcowych, z wyjątkiem zmiany obszaru neowaskularyzacji w czasie 52 tygodni i zmiany grubości siatkówki centralnej w czasie 96 tygodni. Dla zmiany obszaru neowaskularyzacji wykonano analizę wrażliwości, gdyż dla metaanalizy wyników badań wykazano heterogeniczność wyników związaną z populacją. W jednym z włączonych badań nie wykazano różnic pomiędzy grupami, a w drugim różnica była istotna statystycznie na korzyść afliberceptu. Dodatkowo wyniki obliczone w każdym z badań metodą najmniejszych kwadratów nie są zgodne w zakresie istotności statystycznej z tymi obliczonymi w niniejszej analizie i wskazują na istotną statystycznie przewagę RAN w badaniu *VIEW 1* i brak różnic pomiędzy grupami w badaniu *VIEW 2*. W związku z powyższym wyniki dla zmiany obszaru neowaskularyzacji należy interpretować z dużą ostrożnością.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż efekt terapeutyczny działania afliberceptu uzyskany w czasie pierwszego roku trwania badania utrzymywał się również po 96 tygodniach, a dla części parametrów odnotowano poprawę względem wartości po 52 tygodniach. Poprawa ostrości wzroku o co najmniej 15 liter (3 linijki) na tablicy ETDRS jest ogólnie akceptowana jako istotna klinicznie ponieważ odpowiada ona podwojeniu

kąta widzenia [73]. Pomimo, braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla tego punktu końcowego, wartym odnotowania jest fakt, iż odsetek chorych, u których wystąpiła taka po prawa ostrości wzroku w grupie stosującej AFL wynosił po 52 tygodniach 31% a po 96 tygodniach zwiększył się jeszcze o 2,4% do 33,4%. Poprawy względem wartości uzyskanych po 52 tygodniach nie odnotowano natomiast w grupie stosującej ranibizumab.

Analiza wykazała, iż skuteczność afliberceptu i ranibizumabu jest zbliżona, [REDACTED]

Ocena bezpieczeństwa wykazała ponadto, iż profile bezpieczeństwa afliberceptu i ranibizumabu są porównywalne. Analizowano częstość występowania zgonów, działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz iniekcją, zdarzeń niepożądanych i ryzyko tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych (analizowanych wg klasyfikacji APTC).

Istotną statystycznie różnicę na korzyść afliberceptu wykazano dla częstości występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z iniekcją leku, mętów ciała szklonego i przekrwienia oka w czasie 96 tygodni oraz makulopatii oraz bólu stawów w czasie 52 tygodni. Przewagę ranibizumabu wykazano natomiast w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni i obrzęku siatkówki w czasie 96 tygodni.

Podkreślenia wymaga również fakt, iż częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była relatywnie niska.

Na podstawie uzyskanych wyników można uznać, że aflibercept jest lekiem o udowodnionej skuteczności, umożliwiającym skuteczną kontrolę choroby i zasadnym jest stosowanie jego w praktyce klinicznej [REDACTED]

## 10. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na zbliżoną skuteczność afliberceptu względem ranibizumabu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo afliberceptu jest porównywalne z bezpieczeństwem ranibizumabu stosowanego w tym wskazaniu.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE jakość danych z badań randomizowanych oceniono na wysoką do średniej, natomiast z badania jednoramiennego na niską. Stwierdzono też, że waga punktów końcowych ocenianych w analizie skuteczności jest krytyczna lub wysoka, ponieważ są istotne klinicznie oraz niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Wagę wszystkich punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa oceniono natomiast na krytyczną.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona została na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały głównie na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ oprócz badań randomizowanych, zostało w niej uwzględnione tylko jedno retrospektywne badanie jednoramienne. Nie odnaleziono innych badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Pomimo, iż randomizowane badania kliniczne są wysokiej jakości, dotyczą dużej liczby uczestników i długich okresów obserwacji (tj. 52 do 96 tygodni) oraz kompleksowo i wyczerpująco przedstawiają wyniki stosowania analizowanej interwencji w populacji docelowej, nie odnoszą się one do oceny efektywności praktycznej. Zatem nie ma podstaw do oceny wiarygodności zewnętrznej jako wysoka.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie wyników badań eksperymentalnych jest bardzo szeroka i w sposób wyczerpujący opisuje zagadnienia związane z bezpieczeństwem stosowania afliberceptu. Pojawienie się w przyszłości kolejnych

badania obserwacyjne może stanowić uzupełnienie danych dla tych z jednego badania obserwacyjnego włączonego do analizy, jednak ich brak w chwili obecnej nie stanowi znaczącego jej ograniczenia. W ramach przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono dodatkowo trzy retrospektywne badania jednoramienne, w których oceniano bezpieczeństwo stosowania afliberceptu, jednak zostały one wykluczone z analizy ze względu na opis dawkowania, który wskazywał na niezgodności z tym zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Eylea®* (szczegółowe dane rozdziale 11.8). Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach tych nie odnotowywano występowania zdarzeń niepożądanych lub występowały one u pojedynczych chorych otrzymujących AFL.

Populacja chorych włączona do badań *VIEW 1* i *VIEW 2* jest zgodną z tą wskazaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Eylea®* w związku z czym, można uznać, że jest ona reprezentatywna i wyniki obu badań można odnosić na populację docelową (określoną w projekcie Programu lekowego). Dodatkowo należy wskazać na pełną zgodność dawkowania zarówno interwencji badanej jak i komparatora z tym zalecanym w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Należy odnotować, iż aktualnie w toku są m.in. badanie porównujące bezpośrednio aflibercept względem terapii fotodynamicznej jak również jednoramienne badania obserwacyjne i eksperymentalne, w których oceniana jest skuteczność i bezpieczeństwo afliberceptu u chorych na wysiękową postać AMD. Wyniki tych badań mogą w przyszłości uzupełnić analizę o dane odnośnie bezpośredniego porównania afliberceptu z terapią fotodynamiczną oraz informacje dotyczące rzeczywistej skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu.

Aflibercept stosowany był w pierwszym roku trwania badania co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co 2 miesiące, natomiast ranibizumab co miesiąc przez cały pierwszy rok trwania badania. W drugim roku dawkowanie było uzależnione od stanu klinicznego chorego. Warty podkreślenia jest fakt, iż w drugim roku liczba iniekcji stosowanych przez chorych, u których podawano aflibercept była niższa niż u chorych, u których podawano ranibizumab. Może to być związane z faktem, iż aflibercept to rozpuszczalny receptor przynętowy o strukturze białka fuzyjnego, który wiąże się z VEGF z większym powinowactwem niż

ranibizumab, będący humanizowanym fragmentem przeciwciała monoklonalnego. W związku z powyższym istnieje możliwość, że aflibercept dłużej działa w narządzie wzroku, co wiąże się tym, iż iniekcje leku mogą być stosowane rzadziej.

Jak wskazują dane z badań klinicznych, w których stosowano ranibizumab w czasie 12 miesięcy, optymalne efekty uzyskiwane są przy stosowaniu iniekcji raz w miesiącu lub gdy zindywidualizowanemu dawkowaniu towarzyszą regularne, przeprowadzane co miesiąc wizyty kontrolne. Natomiast dawkowanie co kwartał lub zindywidualizowane (bez ciągłych i regularnych wizyt kontrolnych) przynosi gorsze efekty zdrowotne, powoduje nawet pogorszenie wzroku [42].

W odniesieniu do wyników uzyskanych w niniejszej analizie uzasadnionym wydaje się być stwierdzenie, że przy zbliżonych wynikach w zakresie skuteczności klinicznej uzyskiwanych podczas stosowania afliberceptu (dawkowanie co 2 miesiące, a następnie zindywidualizowane) i ranibizumabu (dawkowanie co miesiąc, a następnie zindywidualizowane),

[REDACTED]

Dodatkowo należy podkreślić, że podczas leczenia ranibizumabem można zaobserwować wystąpienie tachyfilaksji, czyli zjawiska obserwowanego podczas częstego stosowania leku, w wyniku, którego dochodzi do osłabienia działania kolejnych dawek produktu leczniczego, aż do zaniknięcia odpowiedzi na leczenie. W badaniu przeprowadzonym na 976 chorych z wysiękową postacią AMD, których poddano leczeniu ranibizumabem, wykazano, że u 20 chorych (2%) rozwinęła się tachyfilaksja. Zjawisko to definiowano jako brak odpowiedzi na leczenie, czyli pogorszenie się ostrości wzroku i wzrost grubości siatkówki centralnej, pomimo stosowania kolejnych iniekcji [25].

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy (*Frampton 2013* [85]). Do przeglądu tego, również zostały włączone badania *VIEW 1* i *VIEW 2*, a jego wyniki są spójne z tymi przedstawionymi w niniejszym raporcie.

Podsumowując na podstawie wyników z badań: *VIEW 1* oraz *VIEW 2* można uznać doszkliskowe podanie afliberceptu u chorych na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem zapewnia chorym uzyskanie optymalnych korzyści, umożliwia kontrolę choroby, a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z iniekcją jest mniejsze niż w przypadku ranibizumabu.

## 11. Załączniki

### 11.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 87

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla afliberceptu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
An Open-Label Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection) in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration	NCT01722045	Rekrutuje chorych	Regeneron Pharmaceuticals	Badanie jednoramienne, eksperymentalne, IV faza	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu u chorych na wysiękową postać AMD	Listopad 2012	Sierpień 2015
On-label tReatment With Intravitreal Aflibercept Injection for Patients With Persistent Pigment Epithelial Detachments in Neovascular AMD	NCT01670162	Rekrutuje chorych	Tennessee Retina	Badanie jednoramienne, eksperymentalne, IV faza	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu u chorych na wysiękową postać AMD wcześniej leczonych RAN w dawce 2 mg z powodu odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki	Sierpień 2012	Wrzesień 2013
Randomized, Double-masked, Photodynamic Therapy-controlled Phase-3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Chinese Subjects With Neovascular Age-Related Macular Degeneration	NCT01482910	Rekrutuje chorych	Bayer	Badanie randomizowane	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu względem terapii fotodynamicznej u chorych na wysiękową postać AMD (w populacji chińskiej)	Grudzień 2011	Styczeń 2014

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Single Arm, Investigator Initiated Observational Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Aflibercept Injection in Subjects With Exudative Age Related Macular Degeneration Previously Treated With Ranibizumab or Bevacizumab	NCT01617148	Rekrutuje chorych	The Cleveland Clinic	Badanie jednoramienne, obserwacyjne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu u chorych na wysiękową postać AMD.	Lipiec 2012	Lipiec 2013
Short-term Clinical Effects of Intravitreal Aflibercept Injection 2.0mg as a Predictor of Long-term Results	NCT01657669	Rekrutuje chorych	Retina Research Institute, LLC	Badanie jednoramienne, eksperymentalne, IV faza	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu u chorych na wysiękową postać AMD	Październik 2012	Styczeń 2014
To Evaluate the Role of Intravitreal Aflibercept Injection (2.0 mg) in the Management of previously Treated Patients With Exudative AMD	NCT01495221	Rekrutuje chorych	Vitreous - Retina-Macula Consultants of New York	Badanie jednoramienne, eksperymentalne, IV faza	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu u chorych na wysiękową postać AMD wcześniej leczonych, u których występuje przerwy lub nawracający wysięk pomimo terapii lekami z grupy anty-VEGF	Grudzień 2011	Grudzień 2013
Eylea Regulatory Post Marketing Surveillance in Korea	NCT01783925	Rekrutacja chorych jeszcze się nie rozpoczęła	Bayer	Badanie, jednoramienne, obserwacyjne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu w praktyce klinicznej	Czerwiec 2013	Grudzień 2018
Special Drug Use Investigation of EYLEA for Quality of Life	NCT01756261	Rekrutuje chorych	Bayer	Badanie jednoramienne, obserwacyjne	Ocena wpływu stosowania afliberceptu na jakość życia chorych	Styczeń 2013	Czerwiec 2016



Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Optical Coherence Tomography Guided Treat and Extend Therapy for Neovascular Age Related Macular Degeneration Using Aflibercept (the ATLAS Study)	NCT01773954	Rekrutuje chorych	Brian Burke, MPH	Nierandomizowane badanie z grupą kontrolną	Ocena optymalnej liczby iniekcji afliberceptu koniecznych do uzyskania efektów zdrowotnych	Grudzień 2012	Listopad 2013
Special Drug Use Investigation of EYLEA for AMD	NCT01756248	Rekrutuje chorych	Bayer	Badanie, jednoramienne, obserwacyjne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu w praktyce klinicznej	Grudzień 2012	Czerwiec 2018

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2013 r.

## 11.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Tabela 88.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
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, rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdziały 5, 6.1
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>o charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>o charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>o parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>o metodyki badań</li> </ul>	Tak, rozdział 7
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 7.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 7.10, 7.11, 7.12, 7.13
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 7.4.3, 7.5.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 7.3.1, 7.4.1, 7.5.1, 11.3, 11.4
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 7.3, 7.4, 7.5, 11.8

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdziały 7.8, 11.5
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 11.5
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 11.5
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 11.5
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 11.5
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 11.5
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 11.5
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 11.5
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 7.10, 7.11, 7.12, 7.13, 7.14.1
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Lecniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdziały 4.4, 7.14.2

Źródło: opracowanie własne

### 11.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 89.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji  
odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
#1	(aflibercept OR eylea OR "vascular endothelial growth factor trap" OR "vasculotropin trap" OR "VEGF-Trap*" OR "VEGF Trap*" OR zaltrap OR "AVE-005" "AVE 005" OR AVE005 OR "AVE 0005" OR AVE0005 OR "AVE-0005").af.	1 803

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
#2	(AMD OR ARMD).af.	18 639
#3	(degeneration* OR "age related" OR "age-related" OR dystroph* OR atrophy OR sclerosis OR senile OR neovascular*).af.	1 034 205
#4	(maculopath* OR macula* OR choroid* OR retina*).af.	472 678
#5	#3 AND #4	100 563
#6	("tay* choroiditis").af.	6
#7	#2 OR #5 OR #6	106 792
#8	#1 AND #7	395
#9	remove duplicates from 8	282

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2013 r.

### Tabela 90.

#### Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
#1	(afibercept OR eylea OR "vascular endothelial growth factor trap" OR "vasculotropin trap" OR "VEGF-Trap*" OR "VEGF Trap*" OR zaltrap OR "AVE-005" OR "AVE 005" OR AVE005 OR "AVE 0005" OR AVE0005 OR "AVE-0005") [All text]	38
#2	(AMD OR ARMD) [All text]	942
#3	(degeneration* OR "age related" OR "age-related" OR dystroph* OR atrophy OR sclerosis OR senile OR neovascular*) [All text]	11 833
#4	(maculopath* OR macula* OR choroid* OR retina*) [All text]	5 845
#5	#3 AND #4	1 810
#6	("tay* choroiditis") [All text]	0
#7	#2 OR #5 OR #6	2 011
#8	#1 AND #7	20*

\*etap I: wyniki dotyczące przeglądów Cochrane Collaboration, innych przeglądów oraz opracowań HTA (5 publikacji); etap II: wyniki dotyczące badań pierwotnych – baza CENTRAL (15 publikacji)

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2013 r.

**Tabela 91.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji  
odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
#1	(Ranibizumab or "rhuFab V2" or Lucentis). af.	5 237
#2	("photodynamic treatment" OR "therapeutic photosensitization" OR "photodynamic therap*" OR photochemotherapies OR PDT). af.	32 356
#3	(vertepor* OR Visudyne OR "BPD vertepor*" OR "BPD-MA"). af.	3 660
#4	#2 OR #3	32 786
#5	(AMD OR ARMD).af.	18 639
#6	(degeneration* OR "age related" OR "age-related" OR dystroph* OR atrophy OR sclerosis OR senile OR neovascular*).af.	1 034 205
#7	(maculopath* OR macula* OR choroid* OR retina*).af.	472 678
#8	#6 AND #7	100 563
#9	("tay* choroiditis").af.	6
#10	#5 OR #8 OR #9	106 792
#11	#1 AND #4 AND #10	1 032
#12	(randomized OR randomized OR random* OR RCT). af.	1 817 753
#13	#11 AND #12	211
#14	Remove duplicates from 13	150

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2013 r.

**Tabela 92.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji  
odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane
#1	(Ranibizumab or "rhuFab V2" or Lucentis) [All text]	232
#2	("photodynamic treatment" OR "therapeutic photosensitization" OR "photodynamic therap*" OR photochemotherapies OR PDT) [All text]	924
#3	(vertepor* OR Visudyne OR "BPD vertepor*" OR "BPD-MA") [All text]	254

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane
#4	#2 OR #3	961
#5	(AMD OR ARMD) [All text]	942
#6	(degeneration* OR "age related" OR "age-related" OR dystroph* OR atrophy OR sclerosis OR senile OR neovascular*) [All text]	11 833
#7	(maculopath* OR macula* OR choroid* OR retina*) [All text]	5 845
#8	#6 AND #7	1 810
#9	("tay* choroiditis") [All text]	0
#10	#5 OR #8 OR #9	2 011
#11	#1 AND #4 AND #10	68
#12	#11 tylko dla The Cochrane Central Register of Controlled Trials- CENTRAL	47

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2013 r.

## 11.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 93.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	Aflibercept	5
	Eylea	1
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Aflibercept	183
	Eylea	99
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Aflibercept	20
	Eylea	12
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	(aflibercept OR eylea) AND (AMD OR macular degeneration)	38
<b>Current Controlled Trials Register</b> <a href="http://www.controlled-trials.com/">http://www.controlled-trials.com/</a>	Aflibercept	17
	Eylea	1
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Aflibercept	0
	Eylea	0

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 23.04.2013 r.

## 11.5. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do analizy

<i>Frampton 2013</i> [85]	
METODYKA	
<p><b>Przegląd systematyczny</b></p> <p><b>Kryteria Cook'a (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak;</li> <li>2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak;</li> <li>3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak;</li> <li>4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak;</li> <li>5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak.</li> </ol> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IB;</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania):</b> MEDLINE (od 1946) i EMBASE (od 1996) [ostatnie wyszukiwanie 28 lutego 2013 r.], przeszukano również referencje z opublikowanych badań, rejestry badań klinicznych oraz strony internetowe (włączając te regionalnych agencji rejestracyjnych i producenta leku). Poproszono również producenta leku o dodatkowe informacje (włączając nieopublikowane dane)</p> <p><b>Liczba publikacji włączonych:</b> część dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa: 14</p> <p><b>Sponsor:</b> przegląd nie był finansowany z zewnętrznych źródeł.</p>	
CEL PRZEGLĄDU	
Ocena właściwości farmakologicznych, skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej RAN w leczeniu neowaskularnej postaci AMD.	
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ	
<p><b>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania dotyczące chorych z neowaskularną postacią AMD, którzy stosowali RAN;</li> <li>• duże, dobrze zaprojektowane badania z grupą kontrolną z zastosowanymi odpowiednimi metodami statystycznymi. Istotne badania dotyczące farmakodynamiki, farmakokinetyki i farmakoekonomiki.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• b/d.</li> </ul>	
INTERWENCJA	KOMPARATOR
Ranibizumab	Aflibercept
	Terapia fotodynamiczna
	Iniekcje pozorowane
	Bewacyzumab
	Ranibizumab (różne sposoby dawkowania)
	Ranibizumab + terapia fotodynamiczna
Ranibizumab + terapia fotodynamiczna	Iniekcje pozorowane + terapia fotodynamiczna
PUNKTY KOŃCOWE	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena właściwości farmakologicznych RAN;</li> <li>• Ocena skuteczności;</li> <li>• Ocena bezpieczeństwa.</li> </ul>	



## 11.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

VIEW 1 (publikacja Heier 2012, raport EMA 2012) [88, 86]
<b>METODYKA</b>
<p><b>Badanie</b> randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, prospektywne, podwójnie zamaskowane, z aktywną grupą kontrolną (ranibizumab);</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizacja 1:1:1:1, centralny ośrodek randomizacji z interaktywnym systemem głosowym;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> Chorzy nie byli świadomi przydziału do grup. Badacz świadomy przydziału chorych do grup przygotowywał leki lub pozorowane iniekcje. Był on również odpowiedzialny za odbiór, przygotowanie, podawanie oraz zniszczenie leku oraz jego ocenę bezpieczeństwa przed i po wizycie u chorego. Lekarz, który nie był świadomy przydziału chorych do grup odpowiadał za ocenę bezpieczeństwa oraz nadzorowanie oceny skuteczności leków. Cały pozostały personel nie był świadomy przydziału chorych do grup. Technicy przeprowadzający optyczną koherentną tomografię również nie byli świadomi przydziału chorych do grup. Afibercept oraz pozorowane zestawy były pakowane identycznie. Produkt leczniczy Lucentis® (ranibizumab) był nabywany komercyjnie a następnie został przygotowany oraz dostarczony przez personel, który był świadomy przydziału do grup.</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b></p> <p><b>AFL (wyniki łącznie dla wszystkich grup):</b> w czasie 52 tygodni utracono z badania 7,1% chorych (1,3% działania niepożądane; 1,1% zgon; 1,1% utrata z okresu obserwacji (<i>lost to follow-up</i>); 0,4% naruszenie protokołu badania; 0,4% niepowodzenie leczenia; 2,2% wycofanie zgody na udział w badaniu; 0,5% inne); z grupy stosującej AFL co 8 tyg. utracono łącznie 9,9% chorych;</p> <p><b>RAN:</b> w czasie 52 tygodni utracono z badania 7,2%* chorych (1,3% działania niepożądane; 1,0% zgon; 0,3% utrata z okresu obserwacji (<i>lost to follow up</i>); 0,3% naruszenie protokołu badania; 0% niepowodzenie leczenia; 3,3% wycofanie zgody na udział w badaniu; 0,3% inne);</p> <p>Utrata chorych w czasie 96 tyg. ogółem (dane dla wszystkich grup) wynosiła 14,7% (do najczęstszych przyczyn utraty chorych z badania zaliczono: wycofanie zgody na udział w badaniu: 4,9% oraz działania/zdarzenia niepożądane: 3,1%)</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i u których oceniono najlepiej skorygowaną ostrość wzroku (BCVA) w momencie włączenia do badania i co najmniej raz w trakcie trwania badania; część danych przedstawiano dla analizy <i>per-protocol</i>, w celu uwzględnienia wartości utraconych zastosowano metodę LOCF (ang. <i>last observation carried forward</i>);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA</p> <p><b>Sponsor:</b> Regeneron Pharmaceuticals oraz Bayer HealthCare</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 154 (Stany Zjednoczone, Kanada)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 96 tyg. (52 tygodnie a następnie kontynuacja do 96 tygodni w zmienionym schemacie dawkowania)</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> dla analizy <i>non-inferiority</i> margines równoważności 10%, dla oceny <i>superiority</i> <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>noninferiority</i>, jeśli dla wszystkich grup, w których stosowano AFL zostanie wykazana równoważność względem RAN dla pierwszorzędnego punktu końcowego, dla drugorzędowych punktów końcowych zostanie zastosowana podejście <i>superiority</i></p>
<b>POPULACJA</b>
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• chorzy w wieku co najmniej 50 lat;</li><li>• aktywna pierwotna poddołkowa neowaskularyzacja naczyńkowa powstała w przebiegu AMD, włączając również zmiany okołodołkowe w obrębie dołka w oku badanym (potwierdzone angiografią fluoresceinową);</li><li>• neowaskularyzacja naczyńkowa musi stanowić co najmniej 50% całkowitego rozmiaru zmiany;</li><li>• BCVA w oku badanym: 20/40 do 20/320 (liczba liter 73 do 25);</li><li>• chęć oraz możliwość uczestnictwa we wszystkich wizytach kontrolnych oraz procedurach związanych z</li></ul>

**VIEW 1 (publikacja Heier 2012, raport EMA 2012) [88, 86]**

uczestnictwem badaniu;

- umiejętność czytania (lub jeśli chorych nie zdolny do czytania z powodu upośledzenia widzenia, przeczytanie warunków udziału w badaniu przez osobę odpowiedzialną za podpisanie zgody na udział w badaniu lub członka rodziny), zdolność do zrozumienia oraz chęć do podpisania formularza świadomej zgody na udział w badaniu;
- podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu;

**Kryteria wykluczenia:**

- jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie wysiękowej postaci AMD w tym: terapie w obrębie oka włączonego do badania, terapie systemowe oraz operacje, z wykluczeniem suplementów diety i witamin;
- stosowanie obecnie lub w przeszłości jakiegokolwiek leku będącego w fazie badań w leczeniu wysiękowej postaci AMD z wykluczeniem suplementów diety i witamin:
- wcześniejsza terapia przy zastosowaniu leków z grupy anti-VEGF:
  - nie była dozwolona terapia lekami z grupy anti-VEGF do oka włączonego do badania;
  - dozwolone było stosowanie leków z grupy anti-VEGF będących w fazie badań (np. bewacyzumabu) do drugiego oka nie włączonego do badania jeżeli terapia została zakończona co najmniej 3 mies. przed podaniem pierwszej dawki AFL, stosowanie tych leków w czasie trwania badania nie było dozwolone; wcześniejsza terapia dopuszczona do obrotu przez FDA/Health Canada stosowana do drugiego oka była dozwolona;
  - wcześniejsza systemowa terapia lekami z grupy anti-VEGF, będącymi w fazie badań lub dopuszczonymi do obrotu przez FDA/Health Canada była dozwolona o ile została zakończona co najmniej 3 miesiące przez pierwszą dawką AFL; nie było dozwolone stosowanie tych leków w czasie trwania badania;
- całkowity obszar zmian przekraczający powierzchnię 12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego (30,5 mm<sup>2</sup>), włączając krew, blizny i neowaskularyzację (ocena oka badanego za pomocą angiografii fluoresceinowej);
- krwotok podsiatkówkowy obejmujący co najmniej 50% całkowitej powierzchni zmiany lub jeśli krew znajduje się pod dołkiem a obszar wynosi co najmniej 1 powierzchnię tarczy nerwu wzrokowego w oku badanym;
- blizny lub zwłóknienia na obszarze większym niż 50% całkowitej powierzchni zmiany;
- blizny, zwłóknienia lub atrofia obejmujące centrum dołka w oku badanym;
- obecność przedarc nablodka barwnikowego siatkówki lub rozdarć obejmujących plamkę w oku badanym;
- krwotok do ciała szklanego w czasie 4 tyg. przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
- obecność innych przyczyn neowaskularyzacji naczyniówkowej w tym: patologicznej krótkowzroczności, zespół histoplazmozy ocznej, pasma naczyniaste, pęknięcie naczyniówki lub wielogniskowe zapalenie naczyniówki w oku badanym;
- retinopatia cukrzycowa, cukrzycowy obrzęk plamki lub inne niż AMD schorzenia naczyniowe obejmujące siatkówkę w oku badanym obecne lub w wywiadzie;
- wcześniejsza witektonia w oku badanym;
- odwarstwienie siatkówki lub jego leczenie lub operacja związana z odwarstwieniem siatkówki w oku badanym;
- otwór w plamce w co najmniej 2. stadium w wywiadzie w oku badanym;
- jakiegokolwiek operacja wewnątrzgałkowa lub okołogałkowa w czasie 3 miesięcy przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu z wykluczeniem operacji powiek, która nie mogła mieć miejsca na miesiąc przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu, operacje nie mogły być przeprowadzane tak długo jak długo koliduje to z infuzjami leku;
- trabekulektomia lub inne zabiegi filtracyjne w oku badanym;
- niekontrolowana jaskra w oku badanym (ciśnienie wewnątrzgałkowe wynoszące co najmniej 25 mm Hg pomimo zastosowania leczenia przeciwjaskrowego);
- aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe w drugim oku;
- aktywna infekcja gałkowa lub okołogałkowa w drugim oku;
- jakiegokolwiek infekcja gałkowa lub okołogałkowa w czasie 2 tyg. przed rekrutacją do badania w drugim oku;
- zapalenie naczyniówki oka w drugim oku;
- skleromalacja w drugim oku obecnie lub w wywiadzie;
- afakia lub pseudofakia z brakiem torebki tylnej soczewki w oku badanym;
- radioterapia w rejonie oka badanego w wywiadzie;
- przeszczepienie rogówki lub dystrofia rogówki w oku badanym w wywiadzie;
- znaczące zmętnienia ośrodków optycznych gałki ocznej w tym zaćma w oku badanym, które mogą mieć wpływ na ostrość wzroku, ocenę bezpieczeństwa i wyniki obrazowania oka;

<b>VIEW 1 (publikacja Heier 2012, raport EMA 2012) [88, 86]</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek schorzenia wewnątrzgałkowe współistniejące w obrębie oka badanego (np. zaćma), które w opinii badacza mogą wymagać interwencji farmakologicznej lub chirurgicznej w czasie 96 tygodni trwania badania;</li> <li>• jakiegokolwiek schorzenia gałkowe w oku badanym, które w opinii badacza mogą powodować wzrost ryzyka u chorego ponad te zdarzenia, które są spodziewane podczas iniekcji wewnątrzgałkowych lub te które w inny sposób mogą wpływać na procedurę iniekcji lub ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa;</li> <li>• inne choroby, dysfunkcje metaboliczne, wyniki badań fizykalnych lub laboratoryjnych w wywiadzie, które dają uzasadnione podejrzenie, że ich występowanie jest przeciwwskazaniem do zastosowania leku badanego lub mogą one wpływać na interpretację wyników badania lub narazić chorego na ryzyko komplikacji;</li> <li>• uczestnictwo chorego w jakimkolwiek badaniu klinicznym w czasie 12 tygodni przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu;</li> <li>• leczenie systemowe lub w obrębie oka za pomocą leku badanego w czasie 12 tygodni przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu;</li> <li>• zastosowanie długodziałających steroidów, stosowanych systemowo lub wewnątrzgałkowo w czasie 6 miesięcy przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu;</li> <li>• alergia na jodowany powidon w wywiadzie;</li> <li>• wiadoma ciężka alergia na sól sodową fluoresceiny stosowanej w angiografii;</li> <li>• obecność jakichkolwiek przeciwwskazań do stosowania ranibizumabu (wskazanych przez FDA);</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące piersią lub w wieku rozrodczym, które nie chcą stosować odpowiedniej metody antykoncepcji; stosowanie odpowiedniej antykoncepcji obejmuje: doustne środki antykoncepcyjne, implanty, obustronne podwiązanie jajowodów, wazektomia, prezerwatywy lub diafragma z gąbką, pianką lub żelem antykoncepcyjnym.</li> </ul>		
<b>Dane demograficzne</b>		
<b>Parametr</b>	<b>Grupa badana (afibercept 2 mg co 8 tygodni)</b>	<b>Grupa kontrolna (ranibizumab 0,5 mg co 4 tygodnie)</b>
<b>Liczba chorych</b>	301	304
<b>Liczba mężczyzn, (%)</b>	123 (40,9)	132 (43,4)
<b>Średni wiek (SD) [lata]</b>	77,9 (8,4)	78,2 (7,6)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>biała</b>	287 (95,3)
	<b>czarna</b>	1 (0,3)
	<b>azjatycka</b>	4 (1,3)
	<b>inna</b>	(9 (3,0)
<b>Ocena ostrości wzroku: średnia liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS (SD)</b>		55,7 (12,8)
<b>Liczba chorych z najlepiej skorygowaną ostrością wzroku wynoszącą co najmniej 20/40, (%)</b>		20 (6,6)
<b>Średni rozmiar obszaru objętego neowaskularyzacją naczyńkową, (SD) [mm<sup>2</sup>]</b>		6,57 (5,1)
<b>Typ zmiany chorobowej, n (%)</b>	<b>dominująco klasyczna</b>	71 (23,6)
	<b>minimalnie klasyczna</b>	110 (36,5)
		82 (27,0)
		101 (33,2)

<b>VIEW 1 (publikacja Heier 2012, raport EMA 2012) [88, 86]</b>			
	<b>ukryta</b>	118 (39,2)	115 (37,8)
<b>Liczba chorych z okołodołkową postacią neowaskularyzacji naczyniówkowej, (%)</b>		17 (5,6)	15 (4,9)
<b>Średni rozmiar zmiany chorobowej, (SD) [mm<sup>2</sup>]</b>		6,89 (5,2)	6,99 (5,5)
<b>Średnia grubość siatkówki centralnej, (SD) [µm]</b>		324,4 (111,2)	315,3 (108,3)
<b>Średni wskaźnik NEI VFQ-25 (ocena jakości życia w odniesieniu do funkcji wzroku), (SD)</b>		69,6 (16,8)	71,8 (17,2)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b></p> <p><b>Aflibercept</b></p> <p>W badaniu stosowano aflibercept w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie, aflibercept w dawce 2 mg co 4 tygodnie lub aflibercept w dawce 2 mg co 8 tygodni.</p> <p>W niniejszej analizie została uwzględniona tylko dawka 2 mg stosowana co 8 tyg., ponieważ jest to dawka zalecana w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Eylea®</i>.</p> <p>Lek podawano w postaci iniekcji doszkliskowych co 4 tygodnie przez pierwsze 3 iniekcje (w tygodniach 0; 4 i 8), a następnie iniekcje miały miejsce co 8 tygodni (w celu utrzymania zamaskowania próby, pozorowane zastrzyki były wykonywane w czasie 4 tygodniowych wizyt po 8 tygodniu),</p> <p><b>Interwencja kontrolna: Ranibizumab</b></p> <p>W badaniu stosowano ranibizumab w postaci iniekcji doszkliskowych w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie .</p> <p>W obu grupach po 52 tygodniach chorzy kontynuowali terapię w zmienionym schemacie dawkowania. Lek podawany był co minimum 4 tygodnie jednak nie rzadziej niż co 3 miesiące. Kryteriami kwalifikującymi do podania kolejnej dawki leku było spełnienie co najmniej 1 z kryteriów: zwiększenie CRT o co najmniej 100 µm, utrata co najmniej 5 liter na tablicy ETDRS (w porównaniu z najlepszym uzyskanym wcześniej wynikiem) wraz z nawracającym wysiękiem w badaniu OCT, stwierdzenie nowego lub utrzymującego się wysięku, stwierdzenie nowej neowaskularyzacji (postać klasyczna), stwierdzenie nowego lub utrzymującego się wycieku w badaniu przy wykorzystaniu angiografii fluoresceinowej, stwierdzenie nowego wylewu krwi do plamki, czas jaki upłynął od ostatniego podania leku wynoszący 3 miesiące.</p> <p>Średnia liczba iniekcji w 2 roku trwania badania (dane skumulowane dla badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i>) wynosiła 4,2 (SD=1,7) w grupie AFL oraz 4,7 (SD=2,2) w grupie RAN, a czas średni czas pomiędzy iniekcjami wynosił 73,2 dnia (SD=-21,6) w grupie AFL oraz 67,9 dnia (SD=20,3) w grupie RAN.</p> <p>Liczba iniekcji w 2. roku trwania badania (dane skumulowane dla badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i>):</p> <p>Odsetek chorych, który otrzymał nie więcej niż 3 iniekcje: AFL 48,3%, RAN 42,7%;</p> <p>Odsetek chorych, który otrzymał 4-6 iniekcji: AFL 41,5%, RAN 39,2%;</p> <p>Odsetek chorych, który otrzymał co najmniej 7 iniekcji: AFL 10,2%, RAN 18,1%;</p> <p>Odsetek chorych, który otrzymał kolejną dawkę leku co 8 lub 12 tygodni: AFL 63,8%, RAN 56,7%.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25;</li> <li>• zachowana ostrość wzroku (redukcja liczby uzyskanych liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15), przedstawiono wyniki dla populacji ITT oraz PP;</li> <li>• zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) oceniana za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS;</li> <li>• najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) wynosząca co najmniej 20/40;</li> <li>• wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15;</li> <li>• wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30;</li> <li>• brak zmiany lub wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS;</li> </ul>			

**VIEW 1 (publikacja Heier 2012, raport EMA 2012) [88, 86]**

- redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30;
- zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV);
- zmiana grubości siatkówki centralnej (CRT);
- odsetek chorych z suchą siatkówką (brak obecności obrzęku wewnątrz siatkówkowego oraz płynu pod siatkówkowego w badaniu OCT);
- zdarzenia i działania niepożądane.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- dane z Figure 3. i 4. dla pośrednich okresów obserwacji z powodu braku miar rozrzutu dla średnich przedstawionych na wykresie;
- dane z Figure. 2. ze względu na przyjętą na wykresie skalę (w analizę uwzględniono jednak opis do tego wykresu zamieszczony w tekście badania),
- dane dotyczące BCVA z Figure 3. C dla zintegrowanego wyniku badań *VIEW 1* i *VIEW 2* dla podgrup (LOCF, zaobserwowane wyniki, chorzy, którzy ukończyli badanie), z powodu zbyt małej precyzji wykresu uniemożliwiającej wystraszająco dokładne odczytanie danych;
- wyniki przedstawione łącznie dla wszystkich grup, w których stosowano aflibercept dla których nie jest możliwe wyodrębnienie wyników dla grupy uwzględnionej w analizie.

\*dane o odsetku chorych utraconych z okresu obserwacji w grupie przyjmujących ranibizumab (7,2%) nie są tożsame z innymi danymi (8,8%) umieszczonymi w tej samej publikacji *Heier 2012*

## VIEW 2 (publikacja Heier 2012, raport EMA 2012) [88, 86]

## METODYKA

**Badanie** randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, prospektywne, podwójnie zamaskowane, z aktywną grupą kontrolną (ranibizumab);

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizacja 1:1:1:1, centralny ośrodek randomizacji z interaktywnym systemem głosowym;

**Zaślepienie:** podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** Chorzy nie byli świadomi przydziału do grup. Badacz świadomy przydziału chorych do grup przygotowywał leki lub pozorowane iniekcje. Był on również odpowiedzialny za odbiór, przygotowanie, podawanie oraz zniszczenie leku oraz jego ocenę bezpieczeństwa przed i po wizycie u chorego. Lekarz, który nie był świadomy przydziału chorych do grup odpowiadał za ocenę bezpieczeństwa oraz nadzorowanie oceny skuteczności leków. Cały pozostały personel nie był świadomy przydziału chorych do grup. Technicy przeprowadzający optyczną koherentną tomografię również nie byli świadomi przydziału chorych do grup. Afibercept oraz pozorowane zestawy były pakowane identycznie. Produkt leczniczy Lucentis® (ranibizumab) był nabywany komercyjnie a następnie został przygotowany oraz dostarczony przez personel, który był świadomy przydziału do grup.

**Opis utraty chorych z badania:**

**AFL (wyniki łącznie dla wszystkich grup):** w czasie 52 tygodni utracono z badania 10,7% chorych (2,5% działania niepożądane; 0,7% zgon; 0,5% utrata z okresu obserwacji (*lost to follow-up*); 0,2% naruszenie protokołu badania; 0,2% niepowodzenie leczenia; 4,3% wycofanie zgody na udział w badaniu; 2,3% inne).

**RAN:** w czasie 52 tygodni utracono z badania 8,9%\* chorych (0,7% działania niepożądane; 0,3% zgon; 1,3% utrata z okresu obserwacji (*lost to follow-up*); 0,7% naruszenie protokołu badania; 0% niepowodzenie leczenia; 3,6% wycofanie zgody na udział w badaniu; 2,3% inne);

Utrata chorych w czasie 96 tyg. ogółem (dane dla wszystkich grup) wynosiła 17,3% (do najczęstszych przyczyn utraty chorych z badania zaliczono: wycofanie zgody na udział w badaniu: 6,3% oraz działania/zdarzenia niepożądane: 4,3%)

**Skala Jadad:** 5/5

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali każdą dawkę leku i u których oceniono najlepiej skorygowaną ostrość wzroku (BCVA) w momencie włączenia do badania i co najmniej raz w trakcie trwania badania; część danych przedstawiano dla analizy *per-protocol*, w celu uwzględnienia wartości utraconych zastosowano metodę LOCF (ang. *last observation carried forward*);

**Klasyfikacja AOTM:** IIA

**Sponsor:** Regeneron Pharmaceuticals oraz Bayer HealthCare

**Liczba ośrodków:** 172 (Europa, Środkowy Wschód, Azja i Pacyfik, Ameryka Łacińska)

**Okres obserwacji:** 96 tyg. (52 tygodnie a następnie kontynuacja do 96 tygodni w zmienionym schemacie dawkowania)

**Analiza statystyczna:** dla analizy *non-inferiority* margines równoważności 10%, dla oceny *superiority*  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *noninferiority*, jeśli dla wszystkich grup, w których stosowano AFL zostanie wykazana równoważność względem RAN dla pierwszorzędowego punktu końcowego, dla drugorzędowych punktów końcowych zostanie zastosowana podejście *superiority*

## POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- chorzy w wieku co najmniej 50 lat;
- aktywna pierwotna poddołkowa neowaskularyzacja naczyńkowa powstała w przebiegu AMD, włączając również zmiany okołodołkowe w obrębie dołka w oku badanym (potwierdzone angiografią fluoresceinową);
- neowaskularyzacja naczyńkowa musi stanowić co najmniej 50% całkowitego rozmiaru zmiany;
- BCVA w oku badanym: 20/40 do 20/320 (liczba liter 73 do 25);
- chęć oraz możliwość uczestnictwa we wszystkich wizytach kontrolnych oraz procedurach związanych z uczestnictwem w badaniu;
- umiejętność czytania (lub jeśli chorych nie zdolny do czytania z powodu upośledzenia widzenia, przeczytanie warunków udziału w badaniu przez osobę odpowiedzialną za podpisanie zgody na udział w badaniu lub członka rodziny), zdolność do zrozumienia oraz chęć do podpisania formularza świadomej zgody na udział w badaniu;

**VIEW 2 (publikacja Heier 2012, raport EMA 2012) [88, 86]**

- podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu;

**Kryteria wykluczenia:**

- jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie wysiękowej postaci AMD w tym: terapie w obrębie oka włączonego do badania, terapie systemowe oraz operacje, z wykluczeniem suplementów diety i witamin;
- stosowanie obecnie lub w przeszłości jakiegokolwiek leku będącego w fazie badań w leczeniu wysiękowej postaci AMD z wykluczeniem suplementów diety i witamin:
- wcześniejsza terapia przy zastosowaniu leków z grupy anti-VEGF:
  - nie była dozwolona terapia lekami z grupy anti-VEGF do oka włączonego do badania;
  - dozwolone było stosowanie leków z grupy anti-VEGF będących w fazie badań (np. bewacyzumabu) do drugiego oka nie włączonego do badania jeżeli terapia została zakończona co najmniej 3 mies. przed podaniem pierwszej dawki AFL, stosowanie tych leków w czasie trwania badania nie było dozwolone; wcześniejsza terapia dopuszczona do obrotu przez FDA/Health Canada stosowana do drugiego oka była dozwolona;
  - wcześniejsza systemowa terapia lekami z grupy anti-VEGF, będącymi w fazie badań lub dopuszczonymi do obrotu przez FDA/Health Canada była dozwolona o ile została zakończona co najmniej 3 miesiące przez pierwszą dawką AFL; nie było dozwolone stosowanie tych leków w czasie trwania badania;
- całkowity obszar zmian przekraczający powierzchnię 12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego (30,5 mm<sup>2</sup>), włączając krew, blizny i neowaskularyzację (ocena oka badanego za pomocą angiografii fluoresceinowej);
- krwotok podsiatkówkowy obejmujący co najmniej 50% całkowitej powierzchni zmiany lub jeśli krew znajduje się pod dołkiem a obszar wynosi co najmniej 1 powierzchnię tarczy nerwu wzrokowego w oku badanym;
- blizny lub zwłóknienia na obszarze większym niż 50% całkowitej powierzchni zmiany;
- blizny, zwłóknienia lub atrofia obejmujące centrum dołka w oku badanym;
- obecność przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki lub rozdarć obejmujących plamkę w oku badanym;
- krwotok do ciała szklanego w czasie 4 tyg. przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
- obecność innych przyczyn neowaskularyzacji naczyniówkowej w tym: patologicznej krótkowzroczności, zespół histoplazmozy ocznej, pasma naczyniaste, pęknięcie naczyniówki lub wieloogniskowe zapalenie naczyniówki w oku badanym;
- retinopatia cukrzycowa, cukrzycowy obrzęk plamki lub inne niż AMD schorzenia naczyniowe obejmujące siatkówkę w oku badanym obecne lub w wywiadzie;
- wcześniejsza witrektomia w oku badanym;
- odwarstwienie siatkówki lub jego leczenie lub operacja związana z odwarstwieniem siatkówki w oku badanym;
- otwór w plamce w co najmniej 2. stadium w wywiadzie w oku badanym;
- jakiegokolwiek operacja wewnątrzgałkowa lub okołogałkowa w czasie 3 miesięcy przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu z wykluczeniem operacji powiek, która nie mogła mieć miejsca na miesiąc przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu, operacje nie mogły być przeprowadzane tak długo jak długo koliduje to z infuzjami leku;
- trabekulektomia lub inne zabiegi filtracyjne w oku badanym;
- niekontrolowana jaskra w oku badanym (ciśnienie wewnątrzgałkowe wynoszące co najmniej 25 mm Hg pomimo zastosowania leczenia przeciwjaskrowego);
- aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe w drugim oku;
- aktywna infekcja gałkowa lub okołogałkowa w drugim oku;
- jakiegokolwiek infekcja gałkowa lub okołogałkowa w czasie 2 tyg. przed rekrutacją do badania w drugim oku;
- zapalenie naczyniówki oka w drugim oku;
- skleromalacja w drugim oku obecnie lub w wywiadzie;
- afakia lub pseudofakia z brakiem torebki tylnej soczewki w oku badanym;
- radioterapia w rejonie oka badanego w wywiadzie;
- przeszczepienie rogówki lub dystrofia rogówki w oku badanym w wywiadzie;
- znaczące zmętnienia ośrodków optycznych gałki ocznej w tym zaćma w oku badanym, które mogą mieć wpływ na ostrość wzroku, ocenę bezpieczeństwa i wyniki obrazowania oka;
- jakiegokolwiek schorzenia wewnątrzgałkowe współistniejące w obrębie oka badanego (np. zaćma), które w opinii badacza mogą wymagać interwencji farmakologicznej lub chirurgicznej w czasie 96 tygodni trwania badania;
- jakiegokolwiek schorzenia gałkowe w oku badanym, które w opinii badacza mogą powodować wzrost ryzyka u chorego ponad te zdarzenia, które są spodziewane podczas iniekcji wewnątrzgałkowych lub te

<b>VIEW 2 (publikacja Heier 2012, raport EMA 2012) [88, 86]</b>		
<p>które w inny sposób mogą wpływać na procedurę iniekcji lub ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inne choroby, dysfunkcje metaboliczne, wyniki badań fizykalnych lub laboratoryjnych w wywiadzie, które dają uzasadnione podejrzenie, że ich występowanie jest przeciwwskazaniem do zastosowania leku badanego lub mogą one wpływać na interpretację wyników badania lub narazić chorego na ryzyko komplikacji;</li> <li>uczestnictwo chorego w jakimkolwiek badaniu klinicznym w czasie 12 tygodni przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu;</li> <li>leczenie systemowe lub w obrębie oka za pomocą leku badanego w czasie 12 tygodni przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu;</li> <li>zastosowanie długodziałających steroidów, stosowanych systemowo lub wewnątrzgałkowo w czasie 6 miesięcy przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu;</li> <li>alergia na jodowany powidon w wywiadzie;</li> <li>wiadoma ciężka alergia na sól sodową fluoresceiny stosowanej w angiografii;</li> <li>obecność jakichkolwiek przeciwwskazań do stosowania ranibizumabu (wskazanych przez FDA);</li> <li>kobiety w ciąży, karmiące piersią lub w wieku rozrodczym, które nie chcą stosować odpowiedniej metody antykoncepcji; stosowanie odpowiedniej antykoncepcji obejmuje: doustne środki antykoncepcyjne, implanty, obustronne podwiązanie jajowodów, wazektomia, prezerwatywy lub diafragma z gąbką, pianką lub żelom antykoncepcyjnym.</li> </ul>		
<b>Dane demograficzne</b>		
<b>Parametr</b>	<b>Grupa badana (aflibercept 2mg co 8 tygodni)</b>	<b>Grupa kontrolna (ranibizumab 0,5 mg co 4 tygodnie)</b>
<b>Liczba chorych</b>	306	291
<b>Liczba mężczyzn, (%)</b>	131 (42,8)	122 (41,9)
<b>Średni wiek (SD) [lata]</b>	73,8 (8,6)	73,0 (9,0)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>biała</b>	217 (70,9)
	<b>czarna</b>	2 (0,7)
	<b>azjatycka</b>	69 (22,5)
	<b>inna</b>	18 (5,9)
<b>Ocena ostrości wzroku: średnia liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS (SD)</b>		53,8 (13,5)
<b>Liczba chorych z najlepiej skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) wynoszącą co najmniej 20/40, (%)</b>		8 (2,7)
<b>Średni rozmiar obszaru objętego neowaskularyzacją naczyńkową, (SD) [mm<sup>2</sup>]</b>		7,59 (5,3)
<b>Typ zmiany chorobowej, n (%)</b>	<b>klasycznie dominująca</b>	70 (24,1)
	<b>minimalnie dominująca</b>	104 (35,7)
	<b>ukryta</b>	116 (39,9)
<b>Liczba chorych z okołodołkową postacią neowaskularyzacji</b>		20 (6,9)



VIEW 2 (publikacja Heier 2012, raport EMA 2012) [88, 86]		
naczyniówkowej, (%)		
Średni rozmiar zmiany chorobowej, (SD) [mm <sup>2</sup> ]	8,22 (5,9)	8,01 (5,7)
Średnia centralna grubość siatkówki, (SD) [µm]	342,6 (124,0)	325,9 (110,9)
Średni wskaźnik NEI VFQ-25 (ocena jakości życia w odniesieniu do funkcji wzroku), (SD)	71,3 (19,1)	72,9 (19,1)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b></p> <p><b>Aflibercept</b></p> <p>W badaniu stosowano aflibercept w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie, aflibercept w dawce 2 mg co 4 tygodnie lub aflibercept w dawce 2 mg co 8 tygodni.</p> <p>W niniejszej analizie została uwzględniona tylko dawka 2 mg stosowana co 8 tyg., ponieważ jest to dawka zalecana w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Eylea®</i>.</p> <p>Lek podawano w postaci iniekcji doszkliskowych co 4 tygodnie przez pierwsze 3 iniekcje (w tygodniach 0; 4 i 8), a następnie iniekcje miały miejsce co 8 tygodni (w celu utrzymania zamaskowania próby, pozorowane zastrzyki były wykonywane w czasie 4 tygodniowych wizyt po 8 tygodniu),</p> <p><b>Interwencja kontrolna: Ranibizumab</b></p> <p>W badaniu stosowano ranibizumab w postaci iniekcji doszkliskowych w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie</p> <p>W obu grupach po 52 tygodniach chorzy kontynuowali terapię w zmienionym schemacie dawkowania. Lek podawany był co minimum 4 tygodnie jednak nie rzadziej niż co 3 miesiące. Kryteriami kwalifikującymi do podania kolejnej dawki leku było spełnienie co najmniej 1 z kryteriów: zwiększenie CRT o co najmniej 100 µm, utrata co najmniej 5 liter na tablicy ETDRS (w porównaniu z najlepszym uzyskanym wcześniej wynikiem) wraz z nawracającym wysiękiem w badaniu OCT, stwierdzenie nowego lub utrzymującego się wysięku, stwierdzenie nowej neowaskularyzacji (postać klasyczna), stwierdzenie nowego lub utrzymującego się wycieku w badaniu przy wykorzystaniu angiografii fluoresceinowej, stwierdzenie nowego wylewu krwi do plamki, czas jaki upłynął od ostatniego podania leku wynoszący 3 miesiące.</p> <p>Średnia liczba iniekcji w 2 roku trwania badania (dane skumulowane dla badań VIEW 1 i VIEW 2) wynosiła 4,2 (SD=1,7) w grupie AFL oraz 4,7 (SD=2,2) w grupie RAN, a czas średni czas pomiędzy iniekcjami wynosił 73,2 dnia (SD=-21,6) w grupie AFL oraz 67,9 dnia (SD=20,3) w grupie RAN.</p> <p>Liczba iniekcji w 2. roku trwania badania (dane skumulowane dla badań VIEW 1 i VIEW 2):</p> <p>Odsetek chorych, który otrzymał nie więcej niż 3 iniekcje: AFL 48,3%, RAN 42,7%;</p> <p>Odsetek chorych, który otrzymał 4-6 iniekcji: AFL 41,5%, RAN 39,2%;</p> <p>Odsetek chorych, który otrzymał co najmniej 7 iniekcji: AFL 10,2%, RAN 18,1%;</p> <p>Odsetek chorych, który otrzymał kolejną dawkę leku co 8 lub 12 tygodni: AFL 63,8%, RAN 56,7%.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <p>zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zachowana ostrość wzroku (redukcja liczby uzyskanych liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15), przedstawiono wyniki dla populacji ITT oraz PP;</li> <li>zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) oceniana za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS;</li> <li>najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) wynosząca co najmniej 20/40;</li> <li>wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15;</li> <li>wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30;</li> <li>brak zmiany lub wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS;</li> <li>redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30;</li> <li>zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV);</li> <li>zmiana grubości siatkówki centralnej (CRT);</li> <li>odsetek chorych z suchą siatkówką (brak obecności obrzęku wewnątrz siatkówkowego oraz płynu pod</li> </ul>		

**VIEW 2 (publikacja Heier 2012, raport EMA 2012) [88, 86]**

siatkówkowego w badaniu OCT);

- zdarzenia i działania niepożądane.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- dane z Figure 3. i 4. dla pośrednich okresów obserwacji z powodu braku miar rozrzutu dla średnich przedstawionych na wykresie;
- dane z Figure. 2. ze względu na przyjętą na wykresie skalę (w analizę uwzględniono jednak opis do tego wykresu zamieszczony w tekście badania),
- dane dotyczące BCVA z Figure 3. C dla zintegrowanego wyniku badań *VIEW 1* i *VIEW 2* dla podgrup (LOCF, zaobserwowane wyniki, chorzy, którzy ukończyli badanie), z powodu zbyt małej precyzji wykresu uniemożliwiającej wystraszająco dokładne odczytanie danych;
- wyniki przedstawione łącznie dla wszystkich grup, w których stosowano aflibercept, dla których nie jest możliwe wyodrębnienie wyników dla grupy uwzględnionej w analizie.

\*dane o odsetku chorych utraconych z okresu obserwacji w grupie przyjmujących ranibizumab (8,9%) nie są tożsame z innymi danymi (10,9%) umieszczonymi w tej samej publikacji *Heier 2012*

<b>Ho 2013 [89]</b>	
<b>METODYKA</b>	
<p><b>Badanie eksperymentalne, retrospektywne, bez grupy kontrolnej, (seria przypadków)</b>  <b>Przydział chorych do grupy:</b> kolejno włączani chorzy, którzy uprzednio stosowali RAN i/lub BEW a w okresie od pierwszego stycznia 2012 r. do 21 maja 2012 r. zmienili terapię na AFL;  <b>Skala NOS:</b>            Dobór próby: **            Porównywalność: n/d            Punkt końcowy: ***  <b>Skala NICE:</b> 7/8;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b>  <b>AFL:</b> 27 oczu z czego: 4 oczy – zastosowanie tylko 1 iniekcji AFL, 14 oczu – okres obserwacji inny niż założone 4 miesiące (<math>\pm 1</math> mies.), 9 oczu – powrót do wcześniejszej terapii RAN/BEW;  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IVA;  <b>Sponsor:</b> częściowe wsparcie finansowe z granu od Research to Prevent Blindness, Inc, New York, New York oraz Core Grant EYO 6360 od the National Institutes of Health, Bethesda, Maryland;  <b>Liczba ośrodków:</b> b/d;  <b>Okres obserwacji (średnia):</b> 114 dni, zakres: od 90 do 133 dni;  <b>Analiza statystyczna:</b> b/d.</p>	
<b>POPULACJA</b>	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z neowaskularną postacią AMD, którzy byli wcześniej leczeni za pomocą: RAN i/lub BEW i zmienili terapię na AFL w okresie od 1.02-21.05.2012 r.</li> <li>• wskazania do zmiany terapii na AFL: uporczywe, nawracające lub pogarszające gromadzenie się płynu wysiękowego lub krwawienia w badaniu albo podczas spektralnej optycznej koherentnej tomografii;</li> <li>• nietolerancja wcześniejszych iniekcji RAN lub BEW;</li> <li>• przed zmianą terapii na AFL stosowanie BEW lub RAN co 4-5 tyg. tak długo jak długo obecny był wysięk;</li> <li>• co najmniej 2 iniekcje AFL i okres obserwacji wynoszący 4 mies. (<math>\pm 1</math> mies.);</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy, u których okres obserwacji był inny niż wskazany w kryteriach włączenia;</li> <li>• chorzy, którzy podczas okresu obserwacji wrócili do stosowania innego leku anti-VEGF.</li> </ul>	
<b>Dane demograficzne</b>	
Parametr	Grupa badana (AFL)
<b>Liczba chorych</b>	85*
<b>Mężczyźni, n (%)</b>	34 (40,0)
<b>Średni wiek (zakres), [lata]</b>	79 (62; 91)
<b>Średnia przerwa pomiędzy stosowaniem ostatniego leku, a AFL(zakres), [dni]</b>	49 (18; 355)
<b>Obecność płynu wysiękowego, krwawienia lub obu nieprawidłowości po pierwszym przyjęciu AFL, liczba oczu</b>	82
<b>Średnia liczba wcześniejszych iniekcji leków anti-VEGF (zakres)**</b>	17 (1; 60)
<b>Stosowanie wyłącznie BEW, liczba oczu</b>	30
<b>Średnia liczba iniekcji BEW (zakres)</b>	14 (1; 53)
<b>Stosowanie wyłącznie RAN, liczba oczu</b>	43

<b>Ho 2013 [89]</b>		
<b>Średnia liczba iniekcji RAN (zakres)</b>		19 (1; 49)
<b>Stosowanie RAN i BEW, liczba oczu</b>		23
<b>Średnia liczba iniekcji BEW (w grupie stosującej RAN i BEW), (zakres)</b>		13 (1; 32)
<b>Średnia liczba iniekcji RAN (w grupie stosującej RAN i BEW), (zakres)</b>		8 (1; 36)
<b>Inne wcześniejsze metody leczenia, liczba oczu</b>	<b>Terapia fotodynamiczna</b>	5
	<b>Iniekcje pegaptynibu</b>	1
<b>Inne nieprawidłowości w obrębie oczu, liczba oczu</b>	<b>Błona przedsiatkówkowa</b>	4
	<b>Jaskra</b>	5
	<b>Idiopatyczna, polipoidalna waskulopatia naczyniówkowa</b>	1
	<b>Centralna, surowicza choroidoretinopatia</b>	2
	<b>Zespół domniemanej histoplazmozy ocznej</b>	1
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> Afibercept (ALF) w postaci wstrzyknięć doszklistkowych w dawce 2 mg (0,05 ml) co 4 tyg. przez pierwsze 3 mies. i kolejne, czwarte wstrzyknięcie 1.-2. mies. później. Zmiany niniejszego protokołu leczenia były dokonywane w oparciu o decyzję lekarza lub okres obserwacji chorego wykluczał możliwość co miesięcznych wstrzyknięć AFL.</p> <p>Średnia liczba iniekcji od momentu rozpoczęcia leczenia do wizyty kończącej badanie (za wyjątkiem iniekcji podczas ostatniej wizyty) wyniosła 2,6 (zakres: 24). Żaden chory nie otrzymał mniej niż 2 wstrzyknięć przed wizytą kończącą badanie.</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość występowania zdarzeń niepożądanych;</li> </ul> <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe dotyczące skuteczności (ponieważ badania jednoramienne były włączane jedynie do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa).</li> </ul>		

\*liczba badanych oczu: 96; kryteria kwalifikacji do badania spełniały pierwotnie 123 oczu (107 chorych) jednak po wykluczeniu 27 oczu, w badaniu charakterystykę oraz wyniki przedstawiono jedynie dla 96 oczu u 85 chorych;

\*\*dane dla wszystkich oczu włączonych do badania

## 11.7. Skale oceny jakości badań

**Tabela 94.**  
**Kryteria Cook'a**

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
1. Sprecyzowane pytanie badawcze:	
2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów)	

**Tabela 95.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 96.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 97.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych**

**SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE**

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach “Dobór próby” i “Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

**Dobór próby**

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ (proszę wypisać) w danej społeczności \*
- w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ w danej społeczności \*
- określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- z tej samej co narażona kohorta \*
- z innego środowiska (z innej populacji)
- nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) \*
- ustrukturyzowany wywiad \*
- raportowane przez chorego w formie pisemnej
- nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- tak \*
- nie

**Porównywalność**

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono \_\_\_\_\_ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) \*
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) \*

**Punkt końcowy**

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem \*
- b) odwołanie do dokumentacji \*
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) \*
- b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych \*
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > \_\_\_\_ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych \*
- c) < \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
- d) nie określono

**Tabela 98.**

**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

<b>Rodzaj badania:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
<b>Czynniki obniżające jakość danych:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
<b>Czynniki zwiększające jakość danych:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>

**Tabela 99.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> ;
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup> ;
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną;
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną;
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup> ;
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup> ;
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

<sup>4</sup> Badanie typu *pretest/posttest* – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

<sup>5</sup> Badanie typu *posttest* – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.



## 11.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 100.**
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<b>Ahmadi 2008</b> [90]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący farmakologicznych metod leczenia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem
<b>Andreoli 2007</b> [91]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania leków z grupy anti-VEGF w leczeniu chorób oczu przebiegających z neowaskularyzacją
<b>Anonymous 2008</b> [92]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania afliberceptu w różnych wskazaniach
<b>Beutel 2009</b> [93]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący obecnie stosowanych oraz nowych leków mogących mieć zastosowanie w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem
<b>Bhisitkul 2010</b> [94]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania leków z grupy anti-VEGF w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem
<b>Browning 2012</b> [95]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania afliberceptu w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem
<b>Chang 2012</b> [96]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania leków z grupy anti-VEGF w leczeniu neowaskularyzacji rogówki
<b>Chappelow 2008</b> [97]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<b>Chiang 2011</b> [98]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w leczeniu wysiękowej postaci AMD
<b>Chong 2012</b> [99]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący biologicznej, przedklinicznej i klinicznej charakterystyki leków z grupy anti-VEGF
<b>Ciulla 2009</b> [100]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania leków z grupy anti-VEGF w leczeniu wysiękowej postaci AMD
<b>Costagliola 2012</b> [101]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący występowania uogólnionych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u chorych na wysiękową postać AMD leczonych lekami z grupy anti-VEGF; w ramach przeglądu nie uwzględniono dodatkowych danych odnośnie bezpieczeństwa ponad te uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej.
<b>Csaky 2009</b> [102]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący bezpieczeństwa stosowania leków z grupy anti-VEGF; w ramach przeglądu nie uwzględniono dodatkowych danych odnośnie bezpieczeństwa ponad te uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej.
<b>Dixon 2009</b> [103]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania afliberceptu w leczeniu wysiękowej postaci AMD

<b>Badanie</b>	<b>Powód wykluczenia</b>	<b>Komentarz</b>
<b>Fong 2013</b> [104]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący długookresowej skuteczności ranibizumabu w leczeniu AMD i cukrzycowego obrzęku plamki
<b>Freund 2013</b> [106]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w leczeniu wysiękowej postaci AMD
<b>Frampton 2012</b> [105]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania afliberceptu u chorych na wysiękową postać AMD
<b>Haller 2013</b> [108]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący różnych sposobów dawkowania leków z grupy anti-VEGF
<b>Hariprasad 2013</b> [107]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący sposobów leczenia chorych na AMD suboptymalnie odpowiadających na terapię lekami z grupy anti-VEGF
<b>Hubschman 2009</b> [109]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący eksperymentalnych oraz nowych terapii w leczeniu AMD
<b>Keiser 2013</b> [110]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w leczeniu wysiękowej postaci AMD
<b>Lally 2012</b> [111]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii preferowanych w leczeniu wysiękowej postaci AMD
<b>Locasale 2012</b> [112]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł redakcyjny
<b>Ohr 2012</b> [114]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania afliberceptu u chorych na wysiękową postać AMD
<b>Ohr 2012b</b> [113]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania afliberceptu u chorych na wysiękową postać AMD
<b>Pieremici 2008</b> [115]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący obecnie stosowanych leków z grupy anti-VEGF oraz nowych rozwiązań
<b>Renouf 2012</b> [116]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący toksyczności terapii celowanych
<b>Rolfesen 2013</b> [117]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w przypadku występowania neowaskularyzacji naczyńiówkowej
<b>Scott 2013</b> [118]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący długookresowego stosowania leków z grupy anti-VEGF w leczeniu AMD
<b>Sivaprasad 2013</b> [119]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący nowych opcji terapeutycznych dostępnych w leczeniu AMD
<b>Stewart 2012</b> [121]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący przydatności leków z grupy anti-VEGF w leczeniu AMD
<b>Stewart 2012b</b> [123]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący roli leków z grupy anti-VEGF w oftalmologii, nie włączono badań dotyczących AFL
<b>Stewart 2013</b> [120]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania afliberceptu u chorych na wysiękową postać AMD
<b>Stewart 2013b</b> [122]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania afliberceptu u chorych na wysiękową postać AMD
<b>Thomas 2013</b> [124]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania afliberceptu u chorych na wysiękową postać AMD

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Troutbeck 2012</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący nowych terapii, które mogą być stosowane w leczeniu AMD
<i>Vedula 2008</i> [126]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący zastosowania leków z grupy anti-VEGF w leczeniu wysiękowej postaci AMD, do przeglądu nie wyłączono badań, w których oceniano skuteczność i lub bezpieczeństwo afliberceptu
<i>Williams 2011</i> [127]	Niewłaściwą metodyka	Wtórna ocena wyników 2 badań dotyczących zastosowania afliberceptu u chorych na AMD
<i>Yeh 2012</i> [128]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy, w którym przedyskutowano implikacje badania CATT w odniesieniu do zapalenia naczyńówki oka oraz zastosowania leków biologicznych podawanych dożylkowo u chorych na zapalenie naczyńówki oka oraz inne zaburzenia siatkówki
<i>Zarbin 2007</i> [129]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii obecnie stosowanych w leczeniu AMD

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 101.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bakall 2013</i> [130]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie jednoramienne dotyczące zastosowania afliberceptu, nie oceniano punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa
<i>Brown 2011</i> [131]	Niewłaściwy komparator	Badanie randomizowane CLEAR-IT 2, w którym porównywano 5 różnych schematów dawkowania afliberceptu
<i>Cho 2013</i> [132]	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne, nie można jednoznacznie określić czy schemat dawkowania AFL był zgodny z zalecanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Eylea®</i> , w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazano, że nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w obrębie oka takich jak: zapalenie wnętrza gałki ocznej, nieinfekcyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej, krwawienie w obrębie ciała szklстого, rozdarcie siatkówki, odwarstwienie siatkówki lub utrzymujące się podwyższone ciśnienie.
<i>Kumar 2013</i> [133]	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne, schemat dawkowania AFL nie był zgodny z zalecanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Eylea®</i> , ponadto celem badania nie była ocena bezpieczeństwa terapii i przedstawiono jedynie informację, że w obrębie oka nie wystąpiły zdarzenia niepożądane o dużym znaczeniu
<i>Nguyen 2009</i> [134]	Niewłaściwy komparator	Badanie pierwszej fazy dotyczące porównania różnych dawek afliberceptu
<i>Nguyen 2006</i> [135]	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane porównujące aflibercept stosowany dożylnie względem placebo

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<b>Penha 2013</b> [136]	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne, w którym chorzy stosowali ranibizumab lub bewacyzumab, nie stosowano afliberceptu
<b>Yonekawa 2013</b> [137]	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne, nie można jednoznacznie określić czy schemat dawkowania AFL był zgodny z zalecanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Eylea®</i> , w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazano, że u jednego chorego nastąpiło rozdarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, jednak ostrość widzenia pozostała stabilna a w odniesieniu do wysięku nastąpiła poprawa. U innego chorego odnotowano ślad krwawienia podsiatkówkowego. W czasie trwania badania nie odnotowano komplikacji ustrojowych ani zgonów.

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 102.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<b>Barbazetto 2010</b> [138]	Niewłaściwa metodyka	Analiza wyników ( <i>exploratory analysis</i> ) 3 badań ANCHOR (RAN vs PTD), MARINA, PIER (oba RAN vs terapia pozorowana), dotyczy częstości występowania krwotoków w plamce po zastosowaniu RAN
<b>Barbazetto 2010b</b> [139]	Niewłaściwa metodyka	Retrospektywna analiza wyników badań MARINA (RAN vs terapia pozorowana) i ANCHOR (RAN vs PTD) dotycząca częstości występowania neowaskularyzacji podsiatkówkowej w drugim oku po podaniu RAN
<b>Bressler 2012</b> [140]	Niewłaściwa metodyka	Analiza danych z 5 badań (ANCHOR (RAN vs PTD), MARINA (RAN vs terapia pozorowana), PIER (RAN vs terapia pozorowana), FOCUS (RAN+PTD vs PTD), SAILOR (RAN, brak grupy kontrolnej)) dotycząca częstości występowania zdarzeń mózgowo-naczyniowych u chorych leczonych RAN
<b>Bressler 2009</b> [141]	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania ANCHOR (RAN vs PTD) dotycząca oceny wyników za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25
<b>Bressler 2010</b> [142]	Niewłaściwa metodyka	Analiza danych z badań ANCHOR (RAN vs PTD) i MARINA (RAN vs terapia pozorowana) dotycząca oceny wyników za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25
<b>Brown 2006</b> [143]	Niewłaściwa populacja	Główna publikacja do badania ANCHOR (RAN vs PTD), szczegółowa analiza homogeniczności wykazała, rozbieżności w populacji uniemożliwiającej włączenie do porównania pośredniego
<b>Brown 2009</b> [144]	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania ANCHOR (RAN vs PTD), w której analizowano również wyniki dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące
<b>Cunningham 2011</b> [145]	Niewłaściwa metodyka	Analiza wyników 3 badań (ANCHOR (RAN vs PTD), MARINA i PIER (oba RAN vs terapia pozorowana)) dotycząca częstości występowania rozdarć nabłonka barwnikowego podczas stosowania RAN
<b>Kaiser 2007</b> [146]	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania ANCHOR (RAN vs PTD), analiza wyników w podgrupach
<b>Rosenfeld 2011</b> [147]	Niewłaściwa metodyka	Analiza danych z badań ANCHOR (RAN vs PTD) i MARINA dotycząca oceny korzyści płynących z wykonania zabiegu usunięcia zaćmy
<b>Sadda 2010</b> [148]	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania ANCHOR (RAN vs PTD), dotyczy zmian stopnia neowaskularyzacji ocenianej za pomocą OCT lub angiografii fluoresceinowej
<b>Suner 2009</b> [149]	Niewłaściwa metodyka	Analiza danych z badań ANCHOR (RAN vs PTD) i MARINA (RAN vs terapia pozorowana) dotycząca oceny wyników za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25
<b>Ziemssen 2009</b> [150]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania leków z grupy anty-VEGF u chorych na AMD

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<b>Zweifel 2012</b> [151]	Niewłaściwa metodyka	Analiza danych z badań ANCHOR (RAN vs PTD) i MARINA (RAN vs terapia pozorowana) dotycząca wpływu ostrości wzroku w drugim oku (nie włączonym do badania) na wyniki odnotowywane w oku włączonym do badania

Źródło: opracowanie własne

## 11.9. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności badania ANCHOR

<b>ANCHOR (publikacja Brown 2006) [143]</b>
<b>METODYKA</b>
<p><b>Badanie</b> randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zamaskowane, z aktywną grupą kontrolną (ranibizumab);</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> niepełna, randomizacja 1:1:1:1, ze stratyfikacją w zależności od ośrodka badawczego oraz wartości wskaźnika ostrości wzroku w momencie włączenia chorego do badania (&lt;45 liter vs. ≥45 liter, gdzie wynik 45 liter odpowiada wynikowi 20/125 na tablicy Snellena);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> W grupie stosującej ranibizumab pozorowana terapia fotodynamiczna została osiągnięta przez dożylną infuzję soli a następnie zastosowanie lasera, podobnie jak w grupie stosującej aktywną formę werteporfiny. Pozorowane iniekcje podawano według tego samego schematu co ranibizumab. Procedury przed i po wstrzyknięciu leku były identyczne w przypadku podania ranibizumabu i pozorowanej iniekcji. W badaniu zastosowano podwójne zamaskowanie próby. Okulista świadomy przydziału chorych do grup podawał analizowany lek. Natomiast lekarz (okulista) nie świadomy przydziału chorych do grup dokonywał oceny badania. Pozostały personel medyczny, a także chorzy nie byli świadomi przydziału do poszczególnych grup;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b></p> <p><u>Zakończenie udziału w badaniu w trakcie 12 miesięcy:</u></p> <p><b>PDT:</b> utracono z badania 7,0% chorych (0,7% zgon; 2,8% działania niepożądane; 0,7% utrata z okresu obserwacji (<i>lost to follow-up</i>); 2,1% decyzja chorego; 0,7% decyzja lekarza;);</p> <p><b>RAN:</b> utracono z badania 3,6% chorych (1,4% zgon; 0,7% działania niepożądane; 0,7% utrata z okresu obserwacji (<i>lost to follow-up</i>); 0,7% decyzja chorego;);</p> <p><u>Przerwanie stosowania terapii przed ukończeniem 12 miesięcy (niektórzy chorzy brali dalej udział w badaniu pomimo przerwania leczenia):</u></p> <p><b>PDT:</b> 9,8% chorych przerwało stosowanie terapii (0,7% zgon; 4,2% działania niepożądane; 0,7% utrata z okresu obserwacji (<i>lost to follow-up</i>); 2,8% decyzja pacjenta; 0,7% decyzja lekarza 0,7% stan chorego wskazujący na konieczność zastosowania innych opcji terapeutycznych);</p> <p><b>RAN:</b> 6,4% chorych przerwało stosowanie terapii (1,4% zgon; 2,9% działania niepożądane; 0,7% utrata z okresu obserwacji (<i>lost to follow-up</i>); 1,4% decyzja pacjenta;);</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 4/5</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, wszyscy zrandomizowani chorzy, oceniani według grup do których zostali przypisani, w celu uwzględnienia wartości utraconych zastosowano metodę LOCF (ang. <i>last observation carries forward</i>), korzystano także z zaobserwowanych danych (analiza wrażliwości);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA</p> <p><b>Sponsor:</b> Genentech oraz Novartis Pharma</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 83 (Stany Zjednoczone, Europa, Australia)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 52 tygodnie, (całość badania trwa 2 lata<sup>s</sup>)</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> dla oceny <i>superiority</i> p&lt;0,05</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i></p>
<b>POPULACJA</b>
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy w wieku co najmniej 50 lat;</li> <li>• zakwalifikowanie do stosowania terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny (Visudyne®) w przypadku badanego oka;</li> <li>• przewidywane dalsze stosowanie PDT z użyciem werteporfiny w przyszłości;</li> </ul>

**ANCHOR (publikacja Brown 2006) [143]**

- całkowity rozmiar zmiany chorobowej nie większy niż 5400 µm w największym wymiarze w badanym oku;
- klasyczna postać neowaskularyzacji naczyniówkowej (dobrze odgraniczona hiperfluorescencja w początkowej fazie widoczna na angiogramie fluoresceinowym) nie zajmująca więcej niż 50% całkowitego obszaru zmiany chorobowej;
- BCVA wynosząca od 20/40 do 20/320 liczby liter na tablicy ETDRS z odległości 2 metrów (ekwiwalent Snellena);
- brak trwałego uszkodzenia centrum dołka;
- brak wcześniejszej terapii (w tym za pomocą werteporfiny), która może wpłynąć na ocenę skuteczności zastosowanego leczenia w niniejszym badaniu;
- pierwotna lub nawracająca poddołkowa postać neowaskularyzacji naczyniówkowej powstała w przebiegu AMD w badanym oku:
  - potwierdzona na podstawie angiografii fluoresceinowej i fotografii dna oka;
  - diagnoza obecności głównie klasycznej postaci neowaskularyzacji naczyniówkowej potwierdzona przez niezależny ośrodek centralny oraz zasadność zastosowania leczenia za pomocą PDT;
- podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu.

**Kryteria wykluczenia:**

- żaden z chorych nie został wykluczony ze względu na stan naczyń: krwionośnych, mózgowych oraz obwodowych;
- wcześniejsze leczenie za pomocą werteporfiny, radioterapii z użyciem wiązki zewnętrznej, termoterapii przezręczniczej badanego oka;
- leczenie za pomocą werteporfiny innego oka niż badane w czasie 7 dni, które poprzedzają rozpoczęcie badania;
- wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym (w przypadku obu oczu) w którym stosowano leki antyangiogenne (pegaptanib, ranibizumab, octan anekortawu, białkowe inhibitory kinazy C, itp.);
- wcześniejsze podanie leku w postaci doszkliskowej w przypadku badanego oka (np. doszkliskowe podanie kortykosteroidów lub zastosowanie implantu doszkliskowego);
- wcześniejsze zastosowanie ogniskowej fotokoagulacji laserowej w badanym oku w przypadku wystąpienia poddołkowej postaci neowaskularyzacji;
- zastosowanie fotokoagulacji laserowej w przypadku postaci okołodołkowej lub pozadołkowej w badanym oku w ciągu miesiąca poprzedzającego rozpoczęcie badania;
- wcześniejsza witektoomia w badanym oku;
- podsiatkówkowy zabieg chirurgiczny lub inna interwencja chirurgiczna w przypadku wystąpienia zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem w badanym oku;
- udział w jakimkolwiek badaniu dotyczącym analizowanych leków w ciągu 1 miesiąca poprzedzającego rozpoczęcie niniejszego badania (z wyjątkiem witamin i minerałów);
- podsiatkówkowy krwotok w badanym oku obejmujący centrum dołka, jeśli obszar wraz z krwawieniem stanowi co najmniej 50% całkowitego obszaru zmiany lub co najmniej 1 obszar tarczy nerwu wzrokowego;
- poddołkowe zwłóknienie lub atrofia badanego oka;
- obecność neowaskularyzacji naczyniówkowej w którymkolwiek oku, z innych przyczyn w tym: histoplazmozy oka, urazu lub patologicznej krótkowzroczności;
- obecność przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki obejmujących plamkę w badanym oku;
- jakiegokolwiek schorzenie śródgałkowe (np. zaćma lub retinopatia cukrzycowa), które w opinii lekarza wymaga pomocy medycznej lub interwencji chirurgicznej podczas 24 miesięcy trwania badania w celu zapobiegnięcia utracie wzroku lub schorzenia które w wyniku nie podjęcia leczenia może spowodować utratę ostrości wzroku (o co najmniej 2 linie na tablicy Snellena) w ciągu 24 miesięcy trwania badania;
- aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe w badanym oku;
- krwotok do ciała szklanego w badanym oku ;
- odwarstwienie siatkówki z przedarciem lub otwór w plamce (stopień 3 lub 4) w badanym oku w wywiadzie;
- idiopatyczne lub autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej w którymkolwiek oku;
- infekcyjne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie twardówki, zapalenie gałki ocznej w obu oczach;
- operacja wewnątrzgałkowa (w tym operacja zaćmy) w badanym oku w ciągu 2 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania;
- afakia (brak soczewki) lub brak tylnej torebki w badanym oku, wcześniejsze naruszenie tylnej torebki oka chyba że wystąpiło w wyniku kapsulotomii YAG w związku z wcześniejszą implantacją wewnątrzgałkowej tylnej komory;



<b>ANCHOR (publikacja Brown 2006) [143]</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ekwiwalent sferyczny wady refrakcji w badanym oku wynoszący więcej niż -8 dioptrii krótkowzroczności. W przypadku chorych, u których wykonano zabieg refrakcyjny lub usunięcia zaćmy w badanym oku, pooperacyjny błąd refrakcji w badanym oku nie mógł przekraczać -8 dioptrii krótkowzroczności;</li> <li>• niekontrolowana jaskra w badanym oku (zdefiniowana jako ciśnienie śródgałkowe wynoszące co najmniej 30 mm Hg pomimo stosowania leków przeciwjaskrowych);</li> <li>• chirurgiczne zabiegi filtracyjne w przypadku jaskry lub przeszczep rogówki w badanym oku;</li> <li>• kobiety w wieku przedmenopauzalnym nie stosujące odpowiednich metod antykoncepcji;</li> <li>• inne choroby, dysfunkcje metaboliczne, wyniki badań fizykalnych lub laboratoryjnych w wywiadzie, które dają uzasadnione podejrzenie, że ich występowanie jest przeciwwskazaniem do zastosowania leku badanego lub mogą one wpływać na interpretację wyników badania lub narazić chorego na ryzyko komplikacji;</li> <li>• obecne leczenie aktywnego zakażenia układowego;</li> <li>• wiadoma alergia na fluorosceinę (sól sodową fluoresceiny) nie podlegająca leczeniu;</li> <li>• niemożność uzyskania fotografii dna oka lub angiogramu fluorosceinowego o wystarczającej jakości będzie analizowana i oceniana przez centralny ośrodek;</li> <li>• niemożność zastosowania się procedur związanych z uczestnictwem w badaniu.</li> </ul>		
<b>Dane demograficzne</b>		
<b>Parametr</b>	<b>Grupa badana (werteporfina)</b>	<b>Grupa kontrolna (ranibizumab 0,5 mg, raz na miesiąc)</b>
<b>Liczba chorych</b>	143	140
<b>Liczba mężczyzn, (%)</b>	64 (44,8)	75 (53,6)
<b>Rasa, n (%)*</b>	<b>biała</b>	140 (97,9)
	<b>inna</b>	3 (2,1)
<b>Średni wiek (SD) [lata]</b>	77,7 (7,8)	76,0 (8,6)
<b>Grupa wiekowa, (%)</b>	<b>50-64 r.ż.</b>	8 (5,6)
	<b>65-74 r.ż.</b>	35 (24,5)
	<b>75-84 r.ż.</b>	74 (51,7)
	<b>≥85 r.ż.</b>	26 (18,2)
<b>Wcześniejsza terapia, (%)</b>	<b>jakakolwiek</b>	64 (44,8)
	<b>fotokoagulacja laserowa</b>	19 (13,3)
	<b>leki</b>	1 (0,7)
	<b>suplementy żywienia</b>	51 (35,7)
<b>Ocena ostrości wzroku: średnia liczba przeczytanych liter (SD)**#</b>	45,5 (13,1)	47,1 (13,2)
<b>Ocena ostrości wzroku, liczba przeczytanych liter (%)**#</b>	<b>&lt;45</b>	66 (46,2)
	<b>≥45</b>	77 (53,8)
<b>Ocena ostrości wzroku, liczba przeczytanych liter (ekwiwalent Snellena), (%)#</b>	<b>20/200 lub gorzej</b>	46 (32,2)
	<b>lepiej niż 20/200 a gorzej niż</b>	97 (67,8)

<b>ANCHOR (publikacja Brown 2006) [143]</b>			
	<b>20/40</b>		
	<b>20/40 lub lepiej</b>	0 (0,0)	6 (4,3)
<b>Typ zmiany chorobowej, n (%)</b>	<b>dominująco klasyczna</b>	141 (98,6)	135 (96,4)
	<b>minimalnie klasyczna</b>	2 (1,4)	5 (3,6)
	<b>ukryta</b>	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Średni rozmiar zmiany chorobowej, (SD) [powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego]##</b>		1,88 (1,40)	1,79 (1,54)
<b>Średni rozmiar obszaru objętego neowaskularyzacją naczyniówkową, (SD) [powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego]##</b>		1,36 (1,13)	1,21 (1,12)
<b>Średni rozmiar neowaskularyzacji naczyniówkowej, (SD) [powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego]##</b>		1,48 (1,25)	1,31 (1,24)
<b>Średni rozmiar klasycznej postaci neowaskularyzacji naczyniówkowej, (SD) [powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego]##</b>		1,36 (1,13)	1,21 (1,12)
<b>Średni rozmiar przeciekania z neowaskularyzacji naczyniówkowej wraz z wybarwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki, (SD) [powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego]##</b>		3,06 (1,81)	2,92 (2,08)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p>Analizowaną interwencją jest <b>werteporfina</b>. Werteporfina podawano zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Visudyne® w dawce 6 mg/m<sup>2</sup> 10 min. i.v. a następnie 15 min po infuzji aktywacja światłem za pomocą lasera diodowego.</p> <p>Za interwencję kontrolną uznano ranibizumab w postaci iniekcji doszkliskowych stosowany w dawce 0,3 mg lub 0,5 mg raz na miesiąc. W niniejszej analizie brano pod uwagę ranibizumab w dawce 0,5 mg.</p> <p>W badaniu stosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ranibizumab w postaci iniekcji doszkliskowych w dawce 0,3 mg lub 0,5 mg raz na miesiąc plus pozorowane zastrzyki werteporfiny lub</li> <li>• pozorowane iniekcje doszkliskowe raz na miesiąc plus czynna werteporfina.</li> </ul>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA);</li> <li>• redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15;</li> <li>• wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15;</li> <li>• ostrość wzroku 20/200 lub gorzej oceniana na podstawie ekwiwalnetu Snellena;</li> <li>• ostrość wzroku 20/200 lub lepiej oceniana na podstawie ekwiwalnetu Snellena;</li> <li>• średnia zmiana liczby liter na tablicy ETDRS;</li> <li>• redukcja liczby liter na tablicy ETDRS o co najmniej 30;</li> </ul>			

**ANCHOR (publikacja Brown 2006) [143]**

- średnia zmiana obszaru klasycznej postaci neowaskularyzacji naczyniówkowej;
- średnia zmiana całkowitego obszaru przeciekania z neowaskularyzacji naczyniówkowej wraz z wybarwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki;
- średnia zmiana obszaru neowaskularyzacji naczyniówkowej;
- średnia zmiana rozmiaru zmiany chorobowej;
- profil bezpieczeństwa (częstość występowania działań niepożądanych związanych lub niezwiązanych z narządem wzroku, nieprawidłowości w zakresie parametrów laboratoryjnych, zgony, immunogenność)

### 11.9.1. Ocena homogeniczności

Po wstępnej analizie na podstawie metodyki, interwencji oraz analizowanych punktów końcowych do szczegółowej oceny homogeniczności badań mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego afliberceptu względem terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem werteporfiny przez wspólną referencję (ranibizumab) włączono badania *VIEW 1*, *VIEW 2* i *Brown 2006*.

Oddzielnie wykonano ocenę homogeniczności badań *VIEW 1* i *Brown 2006* oraz *VIEW 2* i *Brown 2006*.

Dla obu porównań ocena homogeniczności była bardzo zbliżona. Zarówno publikacje *VIEW 1* i *VIEW 2* jak i *Brown 2006* to wieloośrodkowe badania randomizowane, podwójnie zaślepione, w których okres obserwacji wynosi 52 tygodnie. Nie różnią się one pod względem schematu dawkowania ranibizumabu stanowiącego wspólną referencję do porównania pośredniego. Zidentyfikowano również wspólne dla tych populacji punkty końcowe, dla których potencjalnie możliwe byłoby wykonanie porównania pośredniego.

Homogeniczność populacji uczestniczących w badaniach jest jednak niska. Do badań *VIEW 1* i *VIEW 2* włączano chorych z pierwotną poddołkową neowaskularyzacją naczyniówkową, natomiast w badaniu *Brown 2006* mogli uczestniczyć zarówno chorzy z pierwotną jak również nawracającą poddołkową neowaskularyzacją naczyniówkową. Ponadto w badaniu tym u prawie wszystkich chorych występowała dominująco klasyczna postać neowaskularyzacji, a w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2* odsetek chorych z tą formą neowaskularyzacji stanowił tylko około 25% chorych natomiast u pozostałych chorych zidentyfikowano zmiany minimalnie klasyczne lub ukryte. Spośród odnotowanych różnic należy również

wskazać, iż w badaniu *Brown 2006* średni rozmiar zmiany chorobowej jak również średni obszar objęty neowaskularyzacją był znacząco niższy niż w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2*.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że w badaniu *Brown 2006* w każdej z grup uczestniczyło około 13% chorych, u których wykonano uprzednio fotokoagulację laserową natomiast w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2* wcześniejsze terapie systemowe lub zabiegi chirurgiczne w obrębie oka włączonego do badania stanowiły kryterium wykluczenia chorych z badania.

W związku z powyższym zdecydowano, iż ze względu na duże różnice w zakresie populacji należy odstąpić od wykonania porównania pośredniego afliberceptu względem terapii fotodynamicznej z zastosowaniem werteporfiny.

Szczegółowe dane na podstawie, których wykonano ocenę homogeniczności przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 103.**  
**Ocena homogeniczności badań VIEW 1 i Brown 2006**

Cecha		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Wspólna referencja	
		VIEW 1 (Heier 2012)		Brown 2006						
		Grupa badana (AFL)	Grupa kontrolna (RAN)	Grupa badana (VER)	Grupa kontrolna (RAN)					
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	301	304	143	140	n/d	n/d	Średnia	Średnia	
	Liczba mężczyzn (%)	123 (40,9)	132 (43,4)	64 (44,8)	75 (53,6)	0,85 (0,57; 1,27)	0,67 (0,44; 0,99)	Wysoka	Średnia	
	Średni wiek (SD) [lata]	77,9 (8,4)	78,2 (7,6)	77,7 (7,8)	76;0 (8,6)	0,20 (-1,39; 1,79)	2,20 (0,54; 3,86)	Wysoka	Średnia	
	Rasa biała, n (%)	287 (95,3)	296 (97,4)	140 (97,9)	136 (97,1)	0,44 (0,12; 1,55)	1,09 (0,32; 3,68)	Wysoka	Wysoka	
	Podstawowe kryterium włączenia chorych	Aktywna pierwotna poddołkowa neowaskularyzacja naczyniówkowa powstała w przebiegu AMD		Pierwotna lub nawracająca poddołkowa neowaskularyzacja naczyniówkowa powstała w przebiegu AMD		n/d	n/d	Średnia	Średnia	
	Typ zmiany chorobowej, n (%)	dominująco klasyczna	71 (23,6)	82 (27,0)	141 (98,6)	135 (96,4)	0,00 (0,00; 0,02)	0,01 (0,01; 0,03)	Niska	Niska
		minimalnie klasyczna	110 (36,5)	101 (33,2)	2 (1,4)	5 (3,6)	40,60 (9,86; 167,18)	13,43 (5,33; 33,84)	Niska	Niska
		ukryta	118 (39,2)	115 (37,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	7,42 (4,73; 11,64)	7,15 (4,53; 11,28)	Niska	Niska
Ocena ostrości wzroku: średnia liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS (SD)		55,7 (12,8)	54,0 (13,4)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	

Cecha		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Wspólna referencja
		VIEW 1 (Heier 2012)		Brown 2006					
		Grupa badana (AFL)	Grupa kontrolna (RAN)	Grupa badana (VER)	Grupa kontrolna (RAN)				
Liczba pacjentów z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku wynoszącą co najmniej 20/40, (%)		20 (6,6)	13 (4,3)	0 (0,0)	6 (4,3)	4,67 (1,79; 12,18)	1,00 (0,37; 2,68)	Niska	Wysoka
Średni rozmiar obszaru objętego neowaskularyzacją naczyńkową, (SD) [mm <sup>2</sup> ]		6,57 (5,1)	6,53 (5,2)	3,76 (3,18)*	3,33 (3,15)*	2,81 (2,03; 3,59)	3,20 (2,42; 3,98)	Niska	Niska
Średni rozmiar zmiany chorobowej, (SD) [mm <sup>2</sup> ]		6,89 (5,2)	6,99 (5,5)	4,78 (3,56)*	4,55 (3,91)*	2,11 (1,28; 2,94)	2,44 (1,54; 3,34)	Niska	Niska
Średnia grubość siatkówki centralnej, (SD) [µm]		324,4 (111,2)	315,3 (108,3)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Wcześniejsza terapia, n (%)	Jakakolwiek	b/d	b/d	64 (44,8)	58 (41,4)	b/d	b/d	b/d	b/d
	Fotokoagulacja laserowa	Wcześniejsze terapie w obrębie oka włączonego do badania, terapie systemowe oraz operacje stanowiły kryterium wykluczenia chorych z badania		19 (13,3)	20 (14,3)	b/d	b/d	Średnia	Średnia
	Leki	Wcześniejsze terapie w obrębie oka włączonego do badania, terapie systemowe oraz operacje stanowiły kryterium wykluczenia chorych z badania		1 (0,7)	1 (0,7)	b/d	b/d	Wysoka	Wysoka
	Suplementy diety	b/d, dozwolone stosowanie	b/d, dozwolone stosowanie	51 (35,7)	45 (32,1)	b/d	b/d	b/d	b/d
Interwencja		AFL 2 mg podawany w postaci iniekcji doszklistkowych co 4 tyg. przez pierwsze 3 iniekcje, a następnie co 8 tyg.	RAN 0,5 mg podawany w postaci iniekcji doszklistkowych co 4 tygodnie (średnia liczba iniekcji 12,1 do 12,5**)	Werteporfina 6 mg/m <sup>2</sup> 10 min. i.v. a następnie 15 min po infuzji aktywacja światłem za pomocą lasera diodowego	RAN 0,5 mg podawany w postaci iniekcji doszklistkowych co 4 tygodnie (średnia liczba iniekcji 11,2)	n/d	n/d	n/d	Wysoka

Cecha		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Wspólna referencja
		VIEW 1 (Heier 2012)		Brown 2006					
		Grupa badana (AFL)	Grupa kontrolna (RAN)	Grupa badana (VER)	Grupa kontrolna (RAN)				
<b>Wspólne punkty końcowe, definicja</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA);</li> <li>• wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15;</li> <li>• redukcja liczby liter na tablicy ETDRS o co najmniej 30;</li> <li>• średnia zmiana obszaru klasycznej postaci neowaskularyzacji naczyniówkowej;</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>				n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
<b>Metodyka badania</b>	<b>Randomizacja</b>	Tak		Tak		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<b>Zaślepienie</b>	Tak, podwójne		Tak, podwójne		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<b>Okres obserwacji</b>	52 tygodnie		52 tygodnie		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<b>Liczba ośrodków</b>	154 (Stany Zjednoczone, Kanada)		83 (Stany Zjednoczone, Europa, Australia)		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5		4/5		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<b>Podejście do testowania hipotezy</b>	<i>Noninferiority</i> , jeśli dla wszystkich grup w których stosowano AFL zostanie wykazana równoważność względem RAN dla pierwszorzędowego punktu końcowego, dla drugorzędowych punktów końcowych zostanie zastosowana podejście <i>superiority</i>		<i>Superiority</i>		n/d	n/d	Średnia	Średnia

\*obliczone jako iloczyn średniej liczby obszarów tarczy nerwu wzrokowego i wielkość jednego obszaru tarczy nerwu wzrokowego wynosząca 2,54 mm<sup>2</sup>;

\*\*wynik dla wszystkich grup w których leki stosowano co 4 tyg. również AFL

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 104.**  
**Ocena homogeniczności badań VIEW 2 i Brown 2006**

Cecha		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Wspólna referencja	
		VIEW 2 (Heier 2012)		Brown 2006						
		Grupa badana (AFL)	Grupa kontrolna (RAN)	Grupa badana (VER)	Grupa kontrolna (RAN)					
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	306	291	143	140	n/d	n/d	Średnia	Średnia	
	Liczba mężczyzn (%)	131 (42,8)	122 (41,9)	64 (44,8)	75 (53,6)	0,92 (0,62; 1,38)	0,63 (0,42; 0,94)	Wysoka	Średnia	
	Średni wiek (SD) [lata]	73,8 (8,6)	73,0 (9,0)	77,7 (7,8)	76;0 (8,6)	-3,90 (-5,50; -2,30)	-3,00 (-4,76; -1,24)	Średnia	Średnia	
	Podstawowe kryterium włączenia chorych	Aktywna pierwotna poddołkowa neowaskularyzacja naczyńkowa powstała w przebiegu AMD		Pierwotna lub nawracająca poddołkowa neowaskularyzacja naczyńkowa powstała w przebiegu AMD		n/d	n/d	Średnia	Średnia	
	Rasa biała, n (%)	217 (70,9)	213 (73,2)	140 (97,9)	136 (97,1)	0,05 (0,02; 0,17)	0,08 (0,03; 0,22)	Niska	Niska	
	Typ zmiany chorobowej, n (%)	dominująco klasyczna	88 (28,8)	70 (24,1)	141 (98,6)	135 (96,4)	0,01 (0,00; 0,02)	0,01 (0,00; 0,03)	Niska	Niska
		minimalnie klasyczna	106 (34,6)	104 (35,7)	2 (1,4)	5 (3,6)	37,37 (9,07; 153,88)	15,02 (5,96; 37,84)	Niska	Niska
		ukryta	110 (35,9)	116 (39,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	6,95 (4,38; 11,03)	7,55 (4,80; 11,89)	Niska	Niska
Ocena ostrości wzroku: średnia liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS (SD)		51,6 (13,9)	53,8 (13,5)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	



Cecha		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Wspólna referencja
		VIEW 2 (Heier 2012)		Brown 2006					
		Grupa badana (AFL)	Grupa kontrolna (RAN)	Grupa badana (VER)	Grupa kontrolna (RAN)				
Liczba pacjentów z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku wynoszącą co najmniej 20/40, (%)		10 (3,3)	8 (2,7)	0 (0,0)	6 (4,3)	4,47 (1,17; 17,14)	0,63 (0,21; 1,86)	Średnia	Wysoka
Średni rozmiar obszaru objętego neowaskularyzacją naczyńkową, (SD) [mm <sup>2</sup> ]		7,75 (5,5)	7,59 (5,3)	3,76 (3,18)*	3,33 (3,15)*	3,99 (3,18; 4,80)	4,26 (3,46; 5,06)	Niska	Niska
Średni rozmiar zmiany chorobowej, (SD) [mm <sup>2</sup> ]		8,22 (5,9)	8,01 (5,7)	4,78 (3,56)	4,55 (3,91)	3,44 (2,56; 4,32)	3,46 (2,54; 4,38)	Niska	Niska
Średnia grubość siatkówki centralnej, (SD) [µm]		342,6 (124,0)	325,9 (110,9)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Wcześniejsza terapia, n (%)	Jakakolwiek	b/d	b/d	64 (44,8)	58 (41,4)	b/d	b/d	b/d	b/d
	Fotokoagulacja laserowa	Wcześniejsze terapie w obrębie oka włączonego do badania, terapie systemowe oraz operacje stanowiły kryterium wykluczenia chorych z badania		19 (13,3)	20 (14,3)	b/d	b/d	Średnia	Średnia
	Leki	b/d, dozwolone stosowanie		1 (0,7)	1 (0,7)	b/d	b/d	Wysoka	Wysoka
	Suplementy diety	b/d, dozwolone stosowanie	b/d, dozwolone stosowanie	51 (35,7)	45 (32,1)	b/d	b/d	b/d	b/d
Interwencja		AFL 2 mg podawany w postaci iniekcji doszkliskowych co 4 tyg. przez pierwsze 3 iniekcje, a następnie co 8 tyg.	RAN 0,5 mg podawany w postaci iniekcji doszkliskowych co 4 tygodnie (średnia liczba iniekcji 12,1 do 12,5**)	Werteporfina 6 mg/m <sup>2</sup> 10 min. i.v. a następnie 15 min po infuzji aktywacja światłem za pomocą lasera diodowego	RAN 0,5 mg podawany w postaci iniekcji doszkliskowych co 4 tygodnie (średnia liczba iniekcji 11,2)	n/d	n/d	n/d	Wysoka

Cecha		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Wspólna referencja
		VIEW 2 (Heier 2012)		Brown 2006					
		Grupa badana (AFL)	Grupa kontrolna (RAN)	Grupa badana (VER)	Grupa kontrolna (RAN)				
<b>Wspólne punkty końcowe, definicja</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA);</li> <li>• wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15;</li> <li>• redukcja liczby liter na tablicy ETDRS o co najmniej 30;</li> <li>• średnia zmiana obszaru klasycznej postaci neowaskularyzacji naczyniówkowej;</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>				n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
<b>Metodyka badania</b>	<b>Randomizacja</b>	Tak		Tak		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<b>Zaślepienie</b>	Tak, podwójne		Tak, podwójne		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<b>Okres obserwacji</b>	52 tygodnie		52 tygodnie		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<b>Liczba ośrodków</b>	172 (Europa, Środkowy Wschód, Azja i Pacyfik, Ameryka Łacińska)		83 (Stany Zjednoczone, Europa, Australia)		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5		4/5		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<b>Podejście do testowania hipotezy</b>	<i>Noninferiority</i> , jeśli dla wszystkich grup w których stosowano AFL zostanie wykazana równoważność względem RAN dla pierwszorzędowego punktu końcowego, dla drugorzędowych punktów końcowych zostanie zastosowana podejście <i>superiority</i>		<i>Superiority</i>		n/d	n/d	Średnia	Średnia

\*obliczone jako iloczyn średniej liczby obszarów tarczy nerwu wzrokowego i wielkość jednego obszaru tarczy nerwu wzrokowego wynosząca 2,54 mm<sup>2</sup>;

\*\*wynik dla wszystkich grup w których leki stosowano co 4 tyg. również AFL

Źródło: opracowanie własne

## 11.10. Wykresy *forest-plot*

Wykresy *forest-plot* przedstawiano jedynie dla metaanaliz, natomiast dla zdarzeń niepożądanych ocenianych tylko w jednym z badań dane przedstawiano wyłącznie w postaci tabelarycznej.

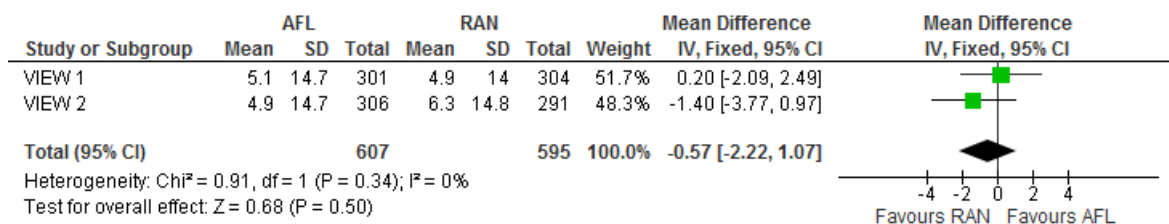
W sytuacji, gdy dla danej kategorii zaburzeń dane umożliwiały zastosowanie tej samej metody statystycznej wyniki dla różnych zdarzeń niepożądanych przedstawiano na jednym rysunku wyodrębniając poszczególne zaburzenia jako podgrupy.

### 11.10.1. Ocena skuteczności

#### 11.10.1.1. Jakość życia

##### Rysunek 5.

Zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 po 52 tygodniach na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)

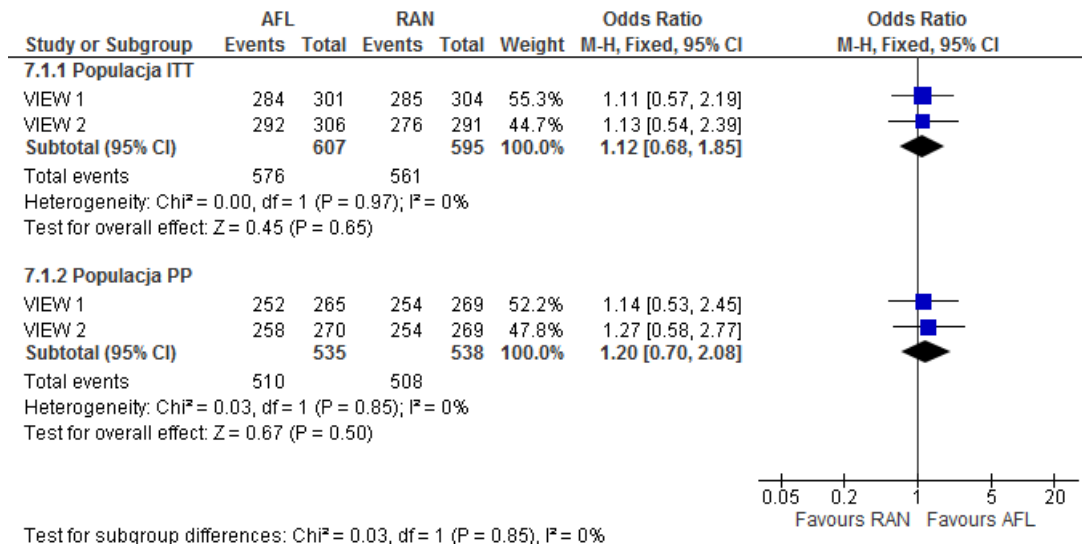


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.1.2. Zachowana ostrość wzroku

#### Rysunek 6.

Liczba chorych z zachowaną ostrością wzroku po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)

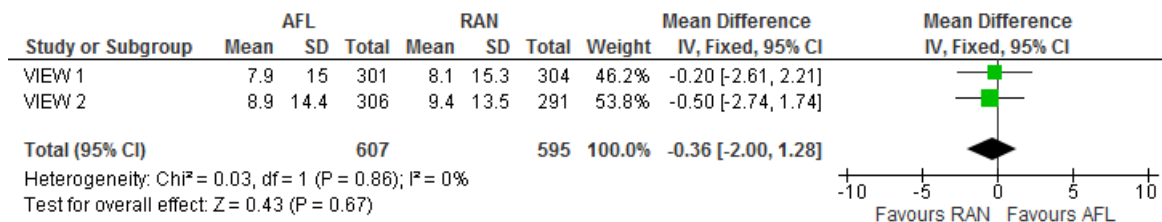


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.1.3. BCVA

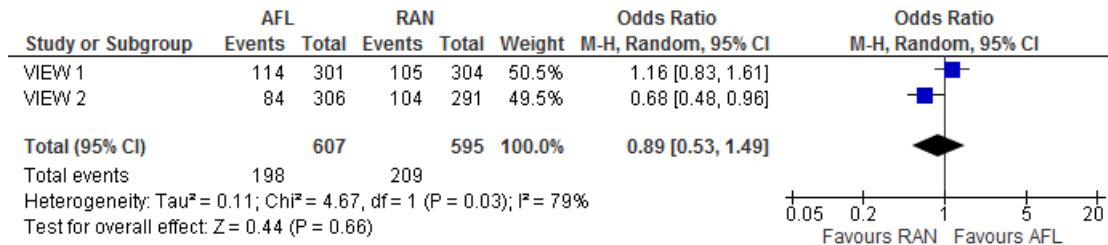
#### Rysunek 7.

Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) oceniana za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

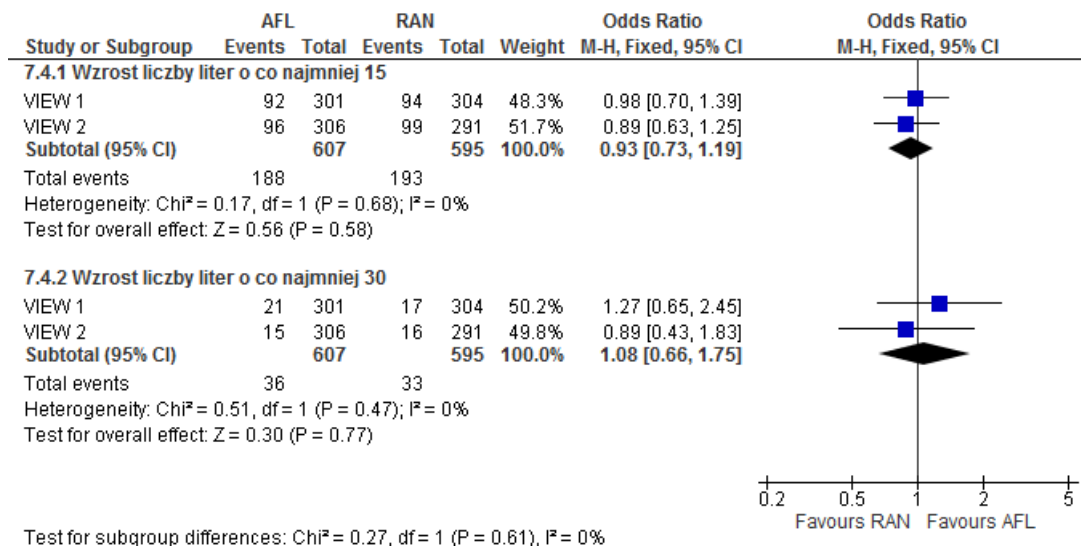
**Rysunek 8.**  
**Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) wynosząca co najmniej 20/40  
 po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

#### 11.10.1.4. Zmiana liczby liter na tablicy ETDRS

**Rysunek 9.**  
**Wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS po 52 tygodniach na  
 podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

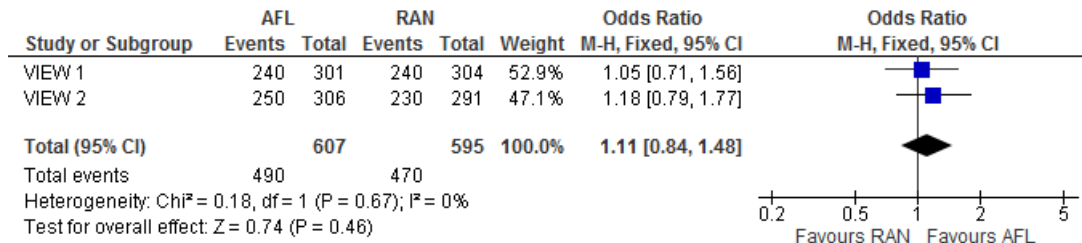


Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.27, df = 1 (P = 0.61), I<sup>2</sup> = 0%

Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 10.**

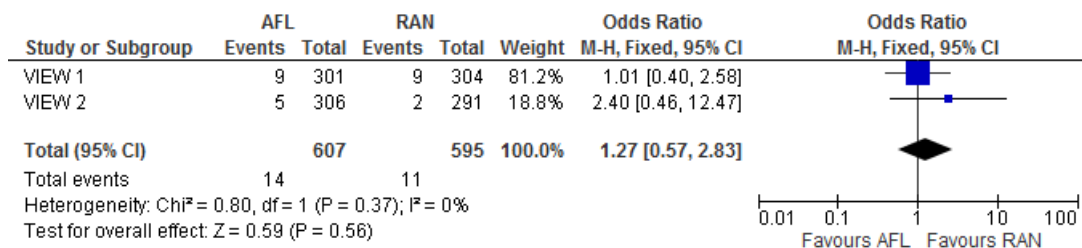
**Brak zmiany lub wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 11.**

**Redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

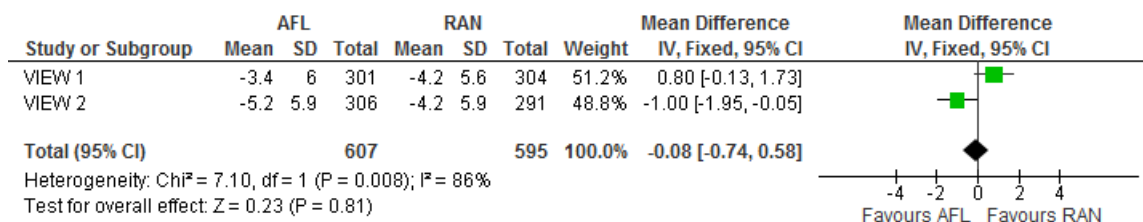


Źródło: opracowanie własne

**11.10.1.5. Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji**

**Rysunek 12.**

**Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyniówkowej po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)\***



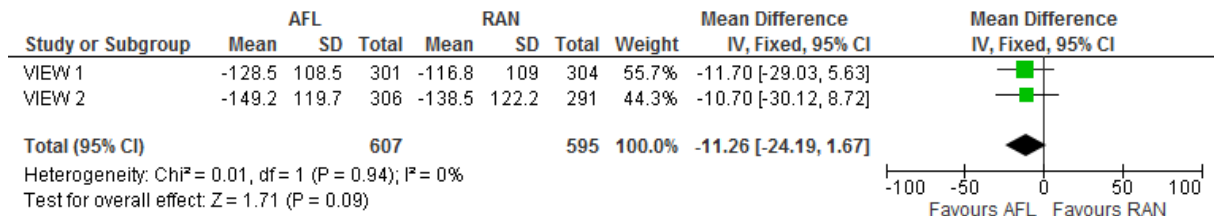
\*ze względu na fakt, iż zidentyfikowano przyczynę heterogeniczności wyników, wykończono analizę wrażliwości i nie przedstawiano wyniku za pomocą metody efektów losowych

Źródło: opracowanie własne

### 11.10.1.6. Zmiana CRT

#### Rysunek 13.

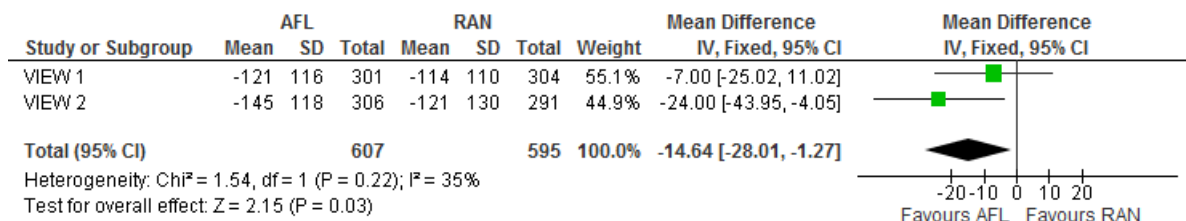
Zmiana grubości siatkówki centralnej po 52 tygodniach na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 14.

Zmiana grubości siatkówki centralnej po 96 tygodniach na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (raport EMA 2012)

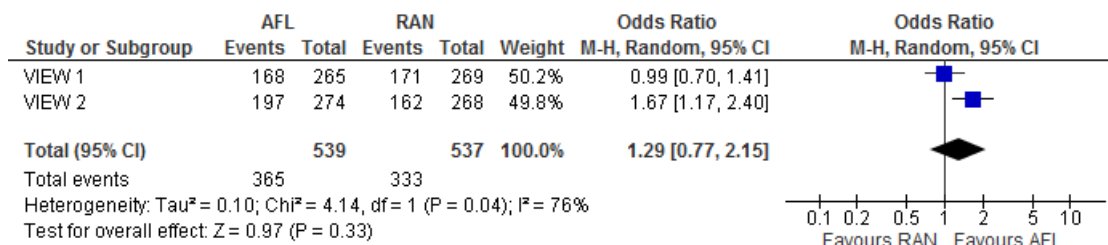


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.1.7. Sucha siatkówka

#### Rysunek 15.

Odsetek chorych z suchą siatkówką (brak obecności obrzęku wewnątrz siatkówkowego oraz płynu pod siatkówkowego w badaniu OCT) po 52 tygodniach na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)

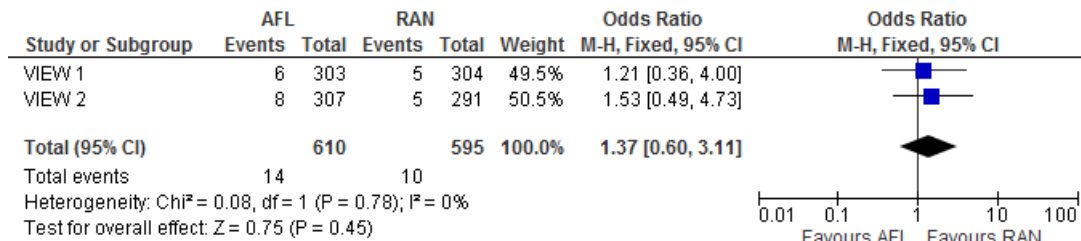


Źródło: opracowanie własne

## 11.10.2. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji APTC

### Rysunek 16.

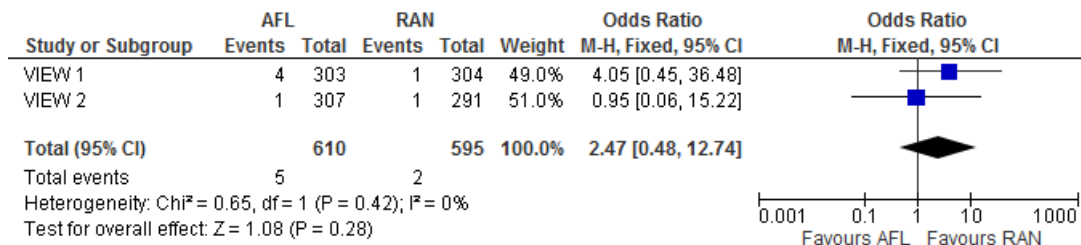
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacji APTC (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

### Rysunek 17.

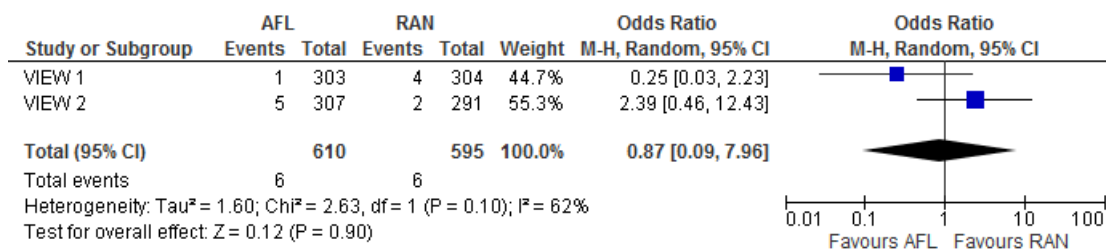
Częstość występowania zgonów z przyczyn naczyniowych wg klasyfikacji APTC (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

### Rysunek 18.

Częstość występowania zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem wg klasyfikacji APTC (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)

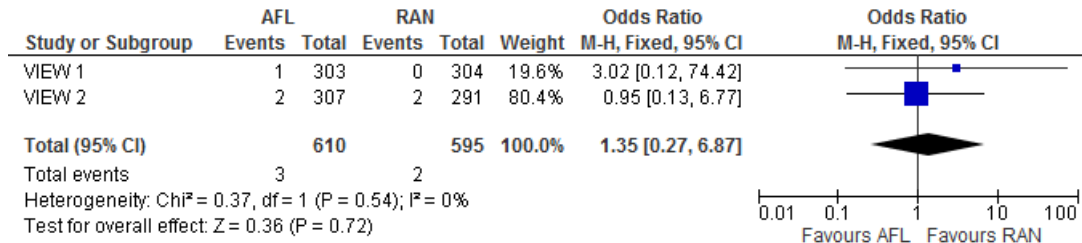


Źródło: opracowanie własne



**Rysunek 19.**

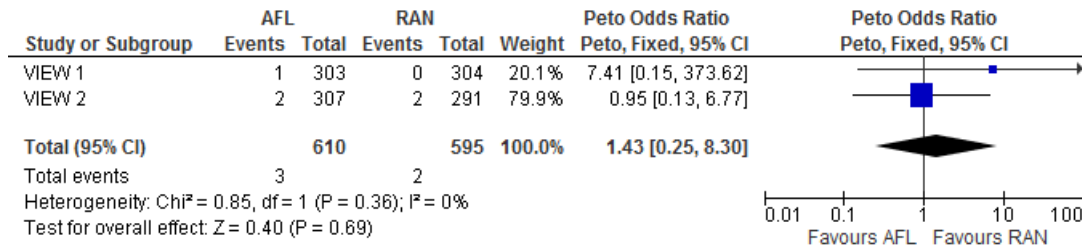
**Częstość występowania udaru niezakończonego zgonem wg klasyfikacji APTC (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 20.**

**Częstość występowania udaru niezakończonego zgonem wg klasyfikacji APTC (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**

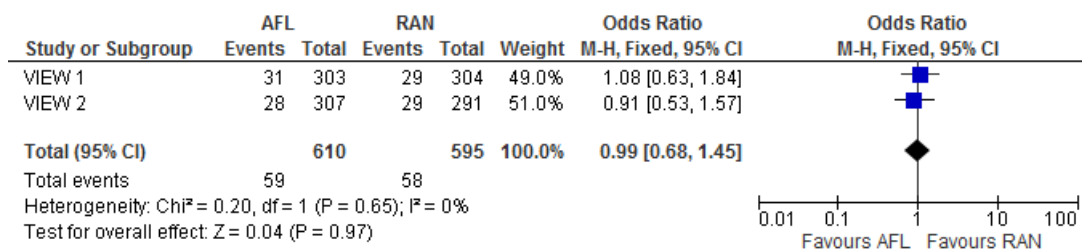


Źródło: opracowanie własne

**11.10.3. Nadciśnienie tętnicze**

**Rysunek 21.**

**Częstość występowania nadciśnienia tętniczego (jakikolwiek przypadek) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

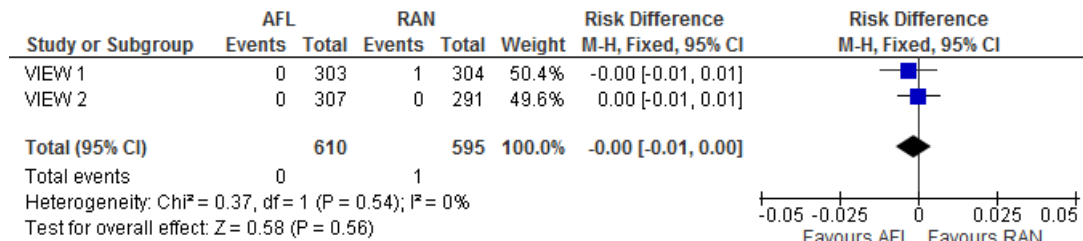


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

#### Rysunek 22.

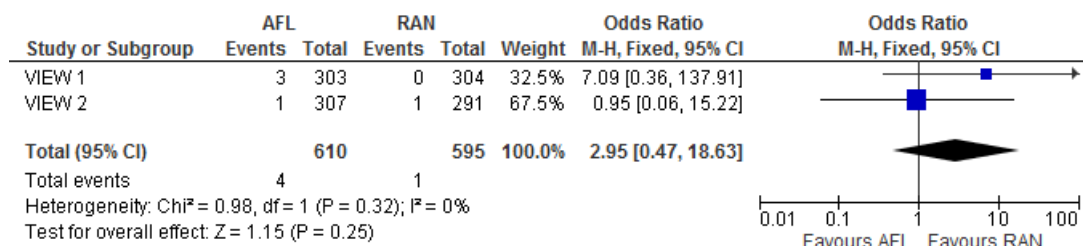
Częstość występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 23.

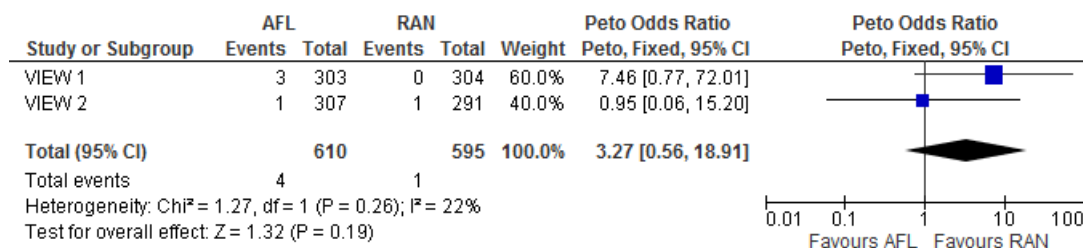
Częstość występowania zastoinowej niewydolności serca w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 24.

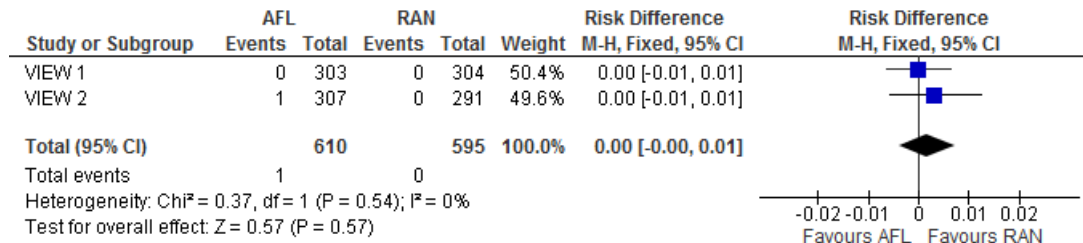
Częstość występowania zastoinowej niewydolności serca w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 25.**

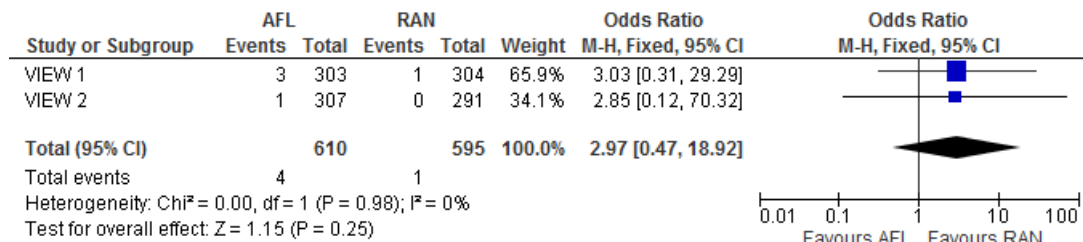
**Częstość występowania perforacji żołądkowo-jelitowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 26.**

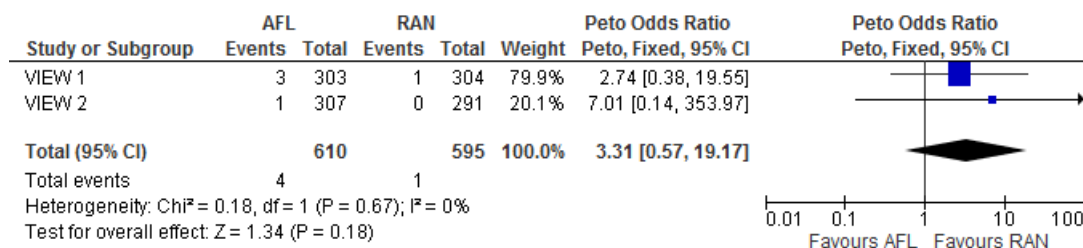
**Częstość występowania epizodów krwawienia niedotyczących oka w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 27.**

**Częstość występowania epizodów krwawienia niedotyczących oka w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**



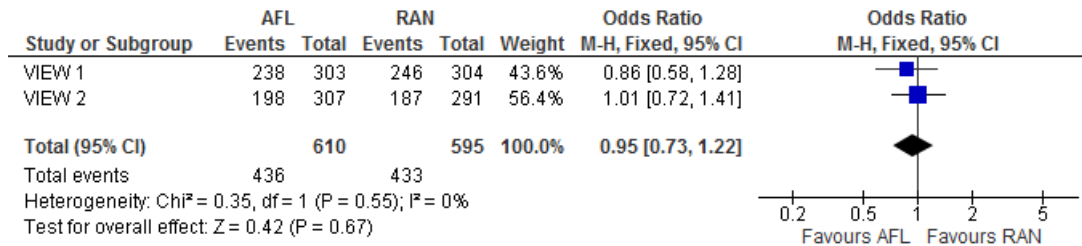
Źródło: opracowanie własne

### 11.10.5. Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku

#### 11.10.5.1. Zdarzenia niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku

**Rysunek 28.**

**Liczba chorych z co najmniej 1 zdarzeniem niepożądanym dotyczącym funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

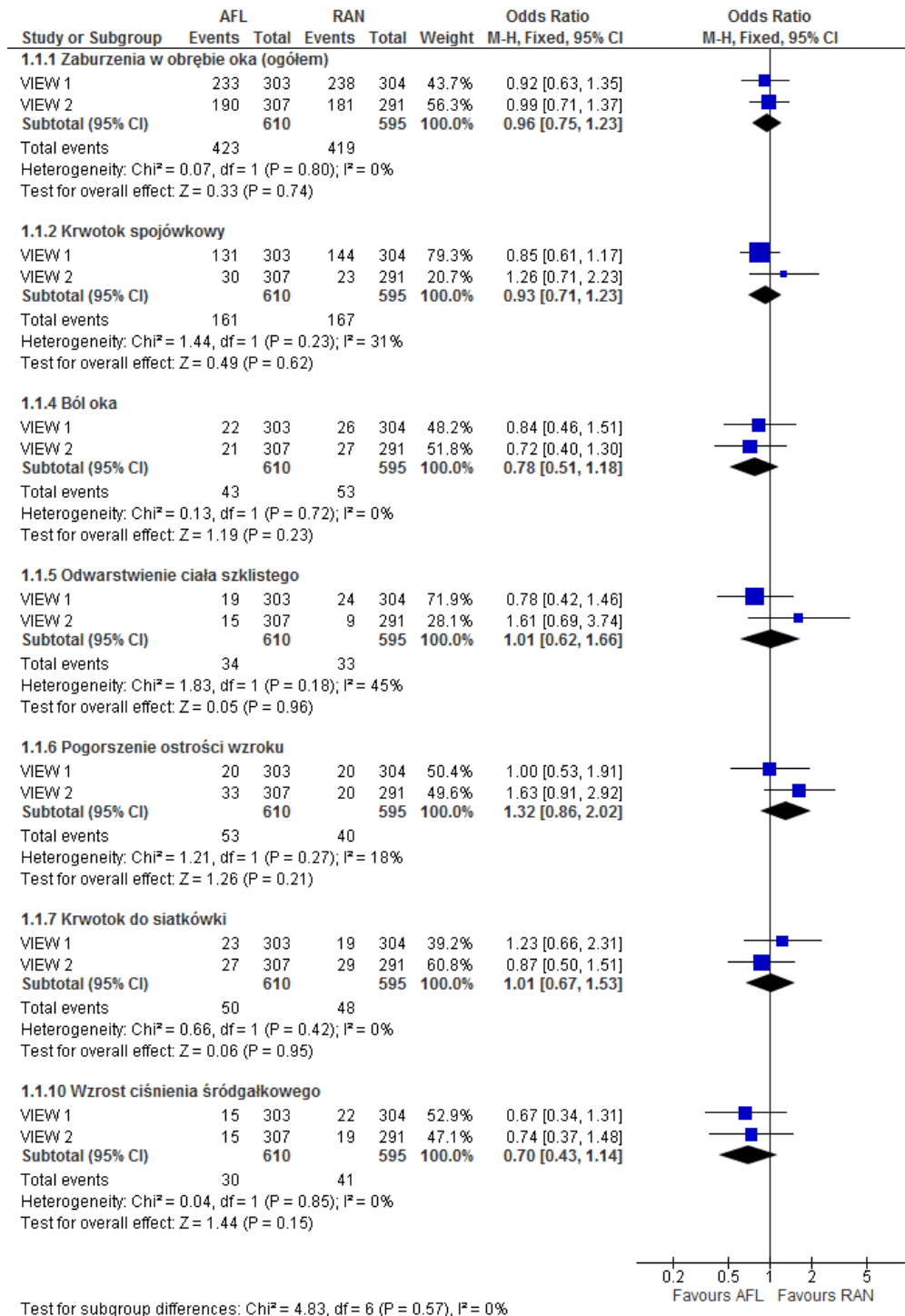


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.5.2. Zaburzenia w obrębie oka

#### Rysunek 29.

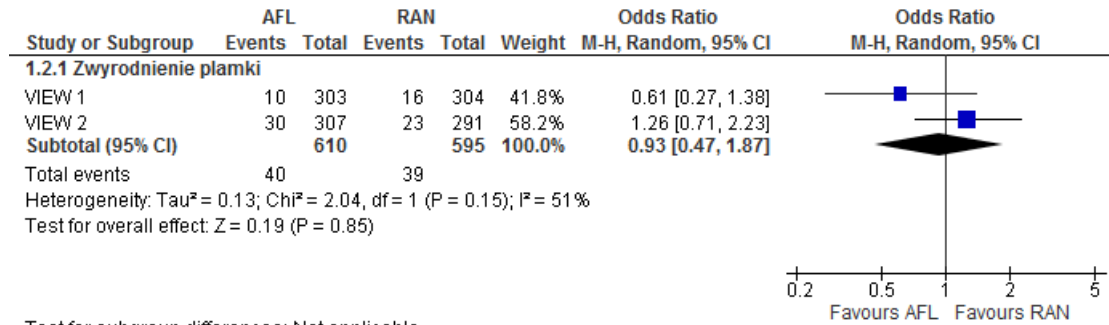
Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), cz.1 model efektów stałych



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 30.**

**Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), cz.2 model efektów losowych**



Test for subgroup differences: Not applicable

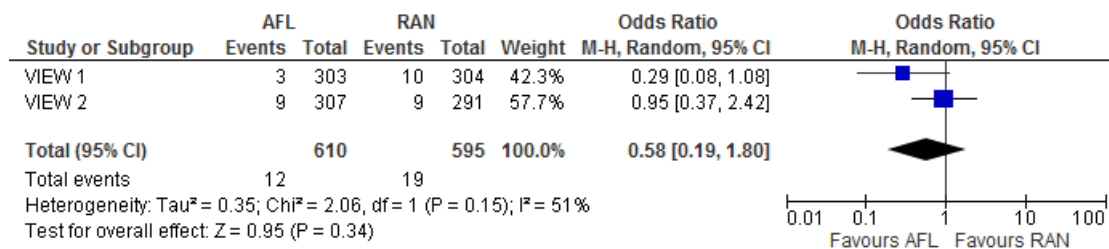
Źródło: opracowanie własne

**11.10.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące funkcjonowania narządu wzroku**

**11.10.6.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku**

**Rysunek 31.**

**Liczba chorych z co najmniej 1 ciężkim zdarzeniem niepożądanym dotyczącym funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

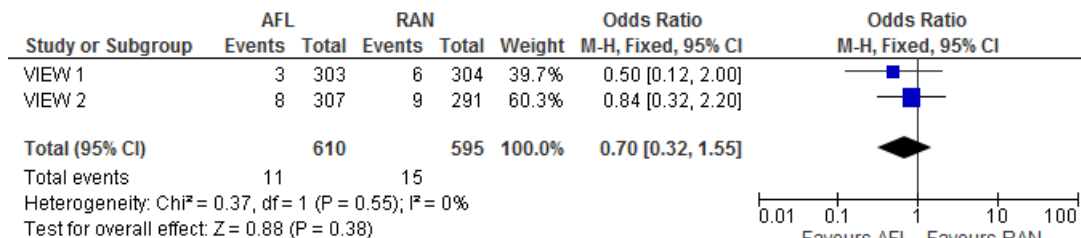


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.6.2. Zaburzenia w obrębie oka

#### Rysunek 32.

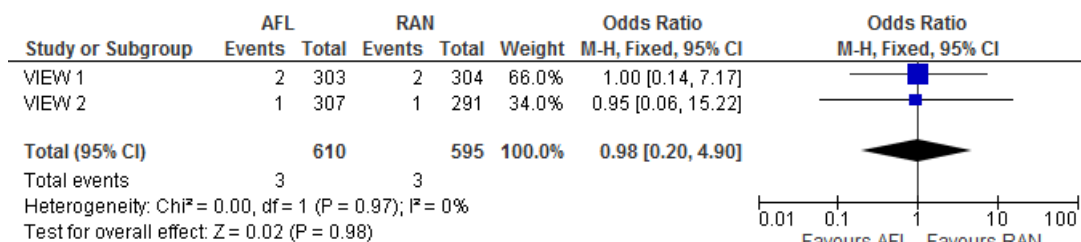
Częstość występowania ciężkich zaburzeń w obrębie oka ogółem, w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 33.

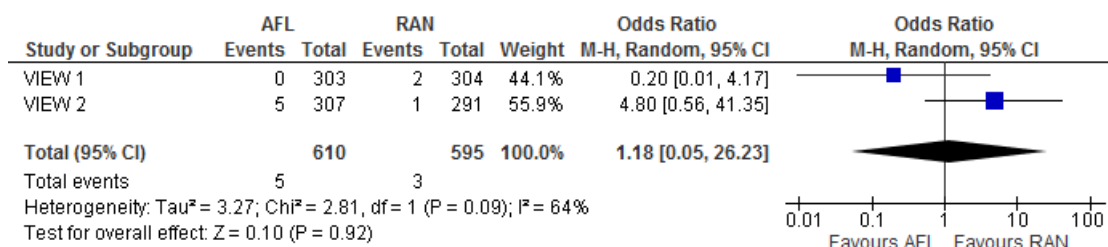
Częstość występowania krwotoku do siatkówki, ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 34.

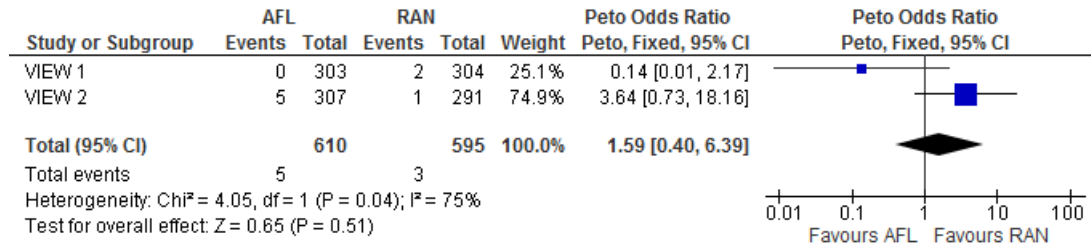
Częstość występowania pogorszenia ostrości wzroku, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 35.**

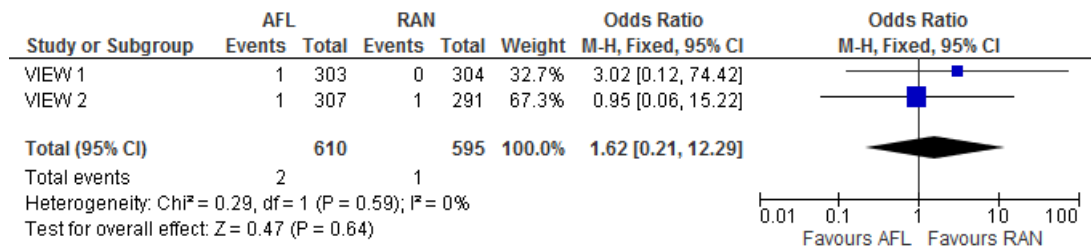
**Częstość występowania pogorszenia ostrości wzroku, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR\***



\*dla Peto OR program RevMan nie umożliwia zmiany na metodę efektów losowych, dlatego pomimo wykazania heterogeniczności przedstawiono wynik obliczony metodą efektów stałych  
 Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 36.**

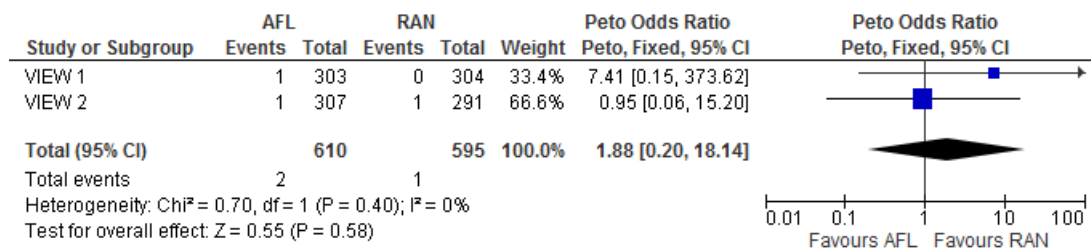
**Częstość występowania ciężkiego rozdarcia nabłonka barwnikowego siatkówki, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 37.**

**Częstość występowania ciężkiego rozdarcia nabłonka barwnikowego siatkówki, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**

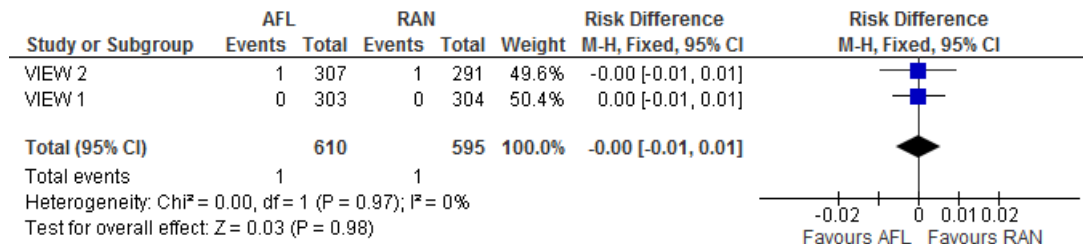


Źródło: opracowanie własne



**Rysunek 38.**

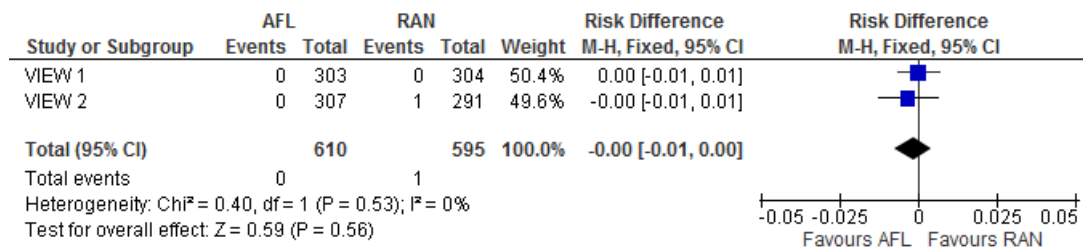
**Częstość występowania zaćmy, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 39.**

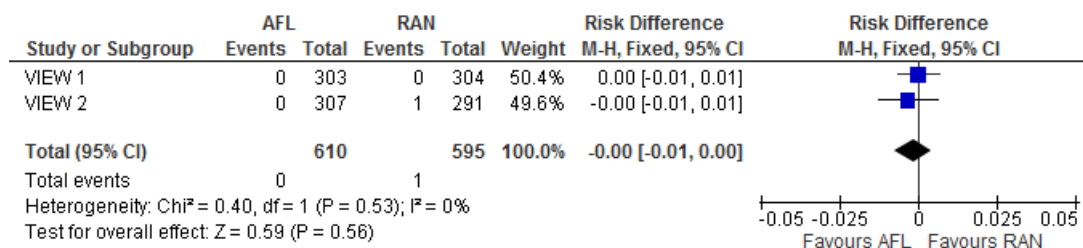
**Częstość występowania zwyrodnienia siatkówki, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 40.**

**Częstość występowania odwarstwienia siatkówki, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



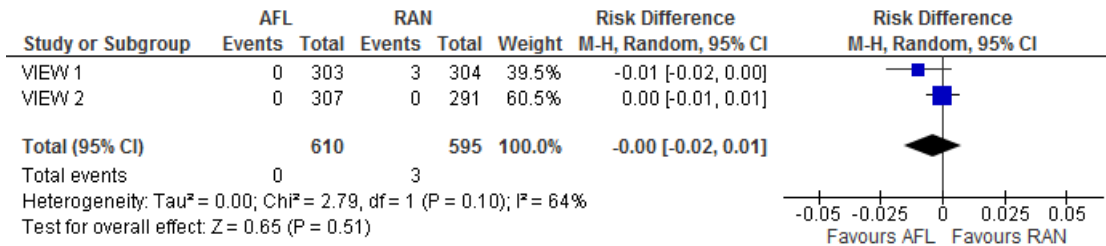
Źródło: opracowanie własne

**11.10.6.3. Infekcje i zakażenia**

**Rysunek 41.**

**Częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej, ciężkie zdarzenia**

**niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2  
 (publikacja Heier 2012)**

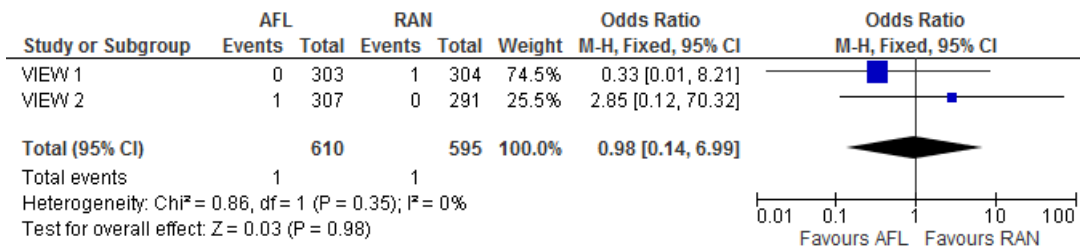


Źródło: opracowanie własne

**11.10.6.4. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych**

**Rysunek 42.**

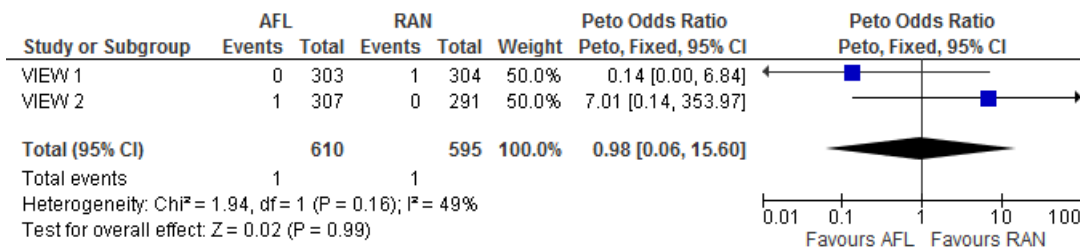
**Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych (ogółem),  
 ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW  
 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 43.**

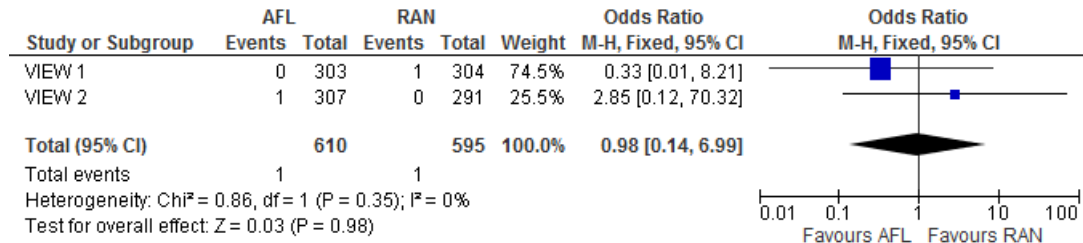
**Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych (ogółem),  
 ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW  
 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 44.**

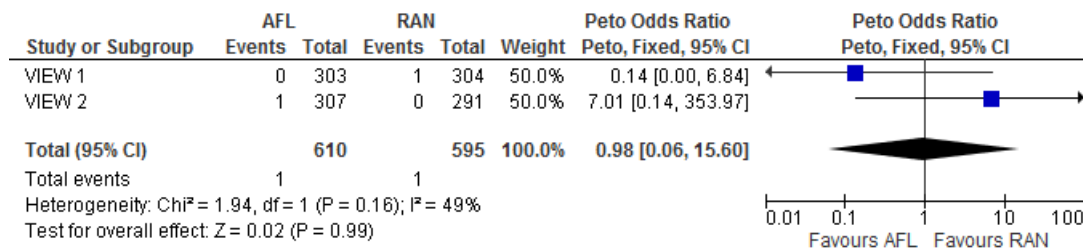
**Częstość występowania wzrostu ciśnienia śródgałkowego, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 45.**

**Częstość występowania wzrostu ciśnienia śródgałkowego, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**

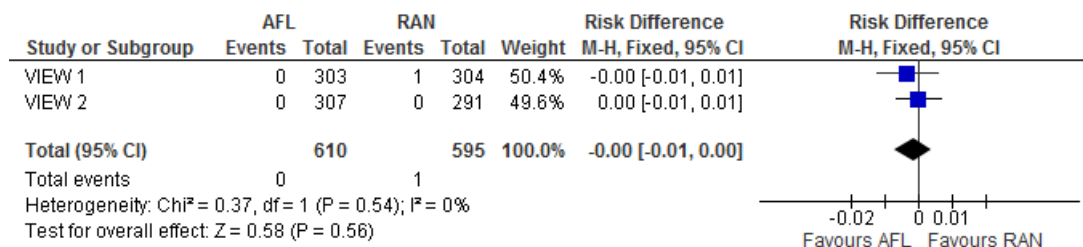


Źródło: opracowanie własne

**11.10.6.5. Urazy zatrucia i powikłania proceduralne**

**Rysunek 46.**

**Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (ogółem), ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



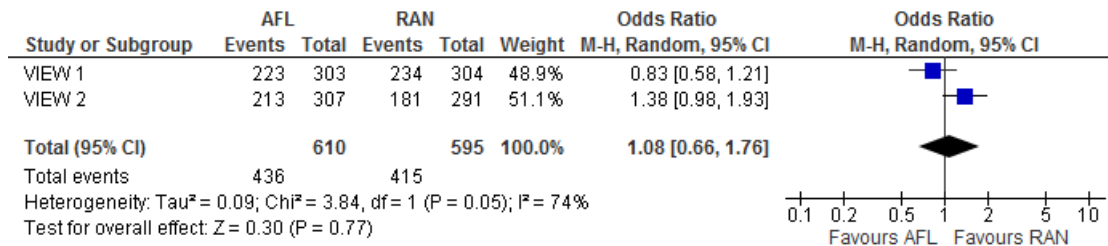
Źródło: opracowanie własne

## 11.10.7. Zdarzenia niepożądane niedotyczące funkcjonowania narządu wzroku

### 11.10.7.1. Zdarzenia niepożądane niedotyczące funkcjonowania wzroku

#### Rysunek 47.

Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane niedotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)

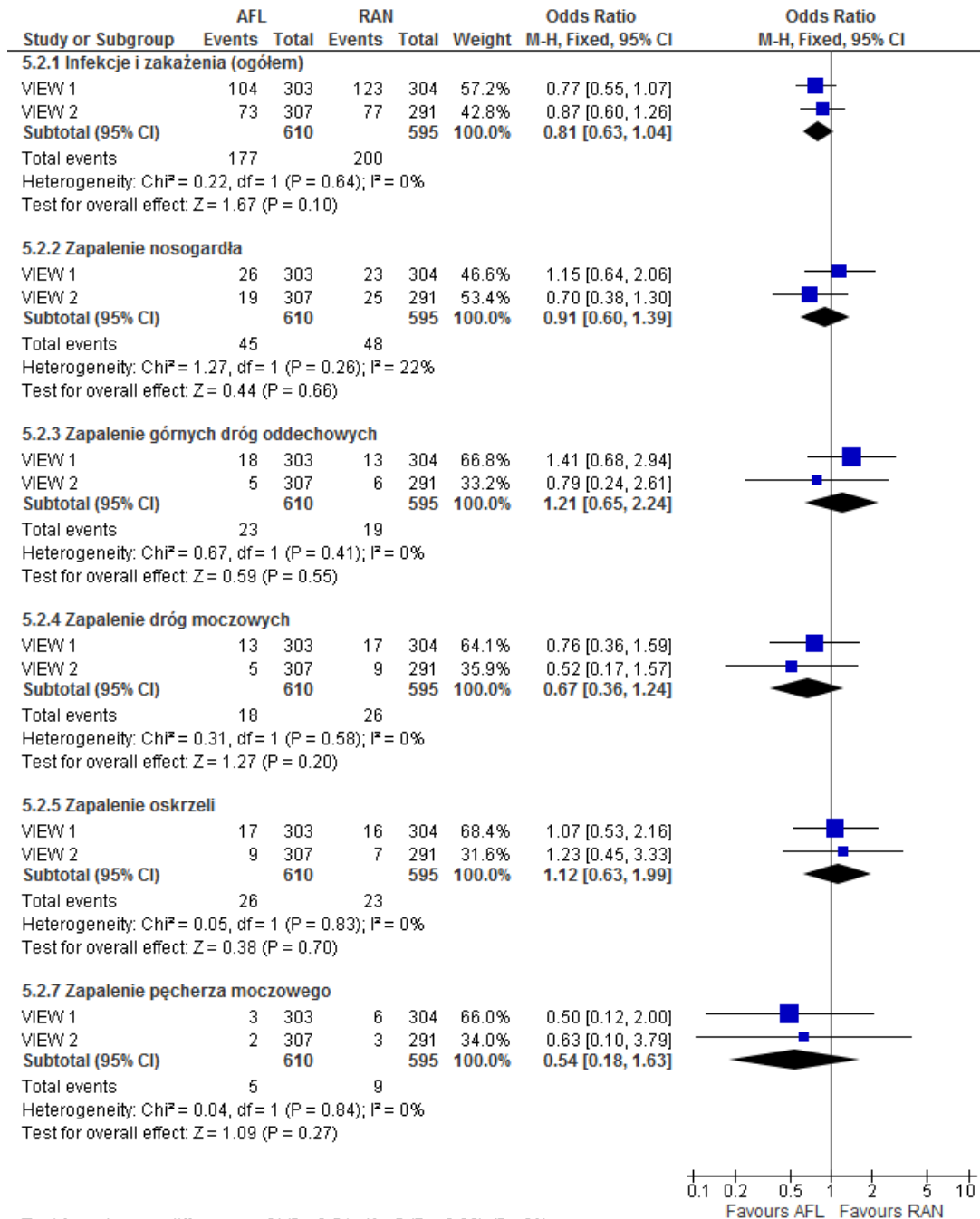


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.7.2. Infekcje i zakażenia

#### Rysunek 48.

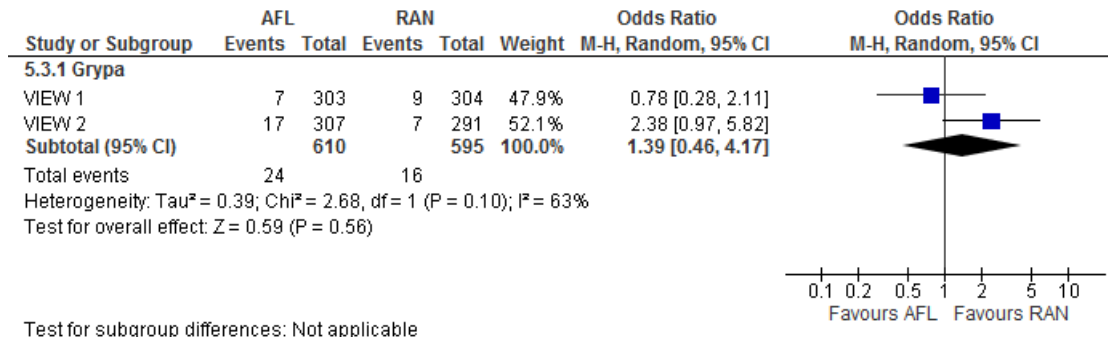
Częstość występowania infekcji i zakażeń w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), cz.1 model efektów stałych



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 49.**

**Częstość występowania infekcji i zakażeń w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), cz.2 model efektów losowych**

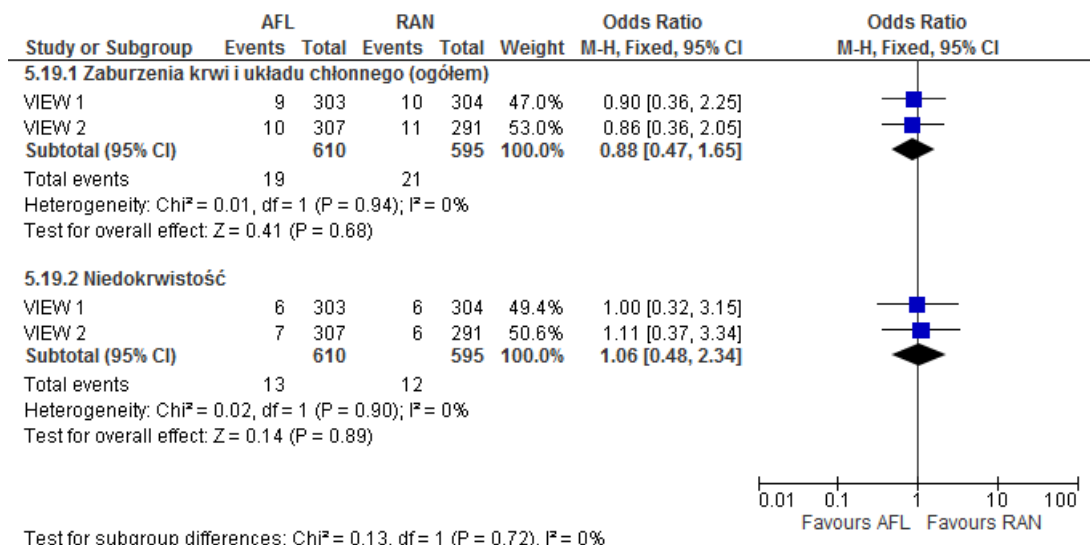


Źródło: opracowanie własne

**11.10.7.3. Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

**Rysunek 50.**

**Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

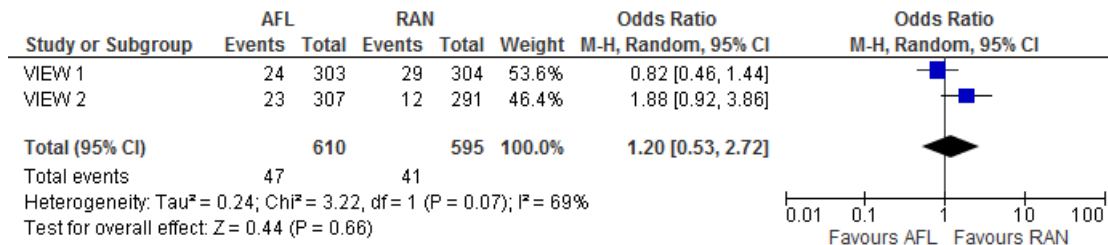


Źródło: opracowanie własne

#### 11.10.7.4. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rysunek 51.

Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)

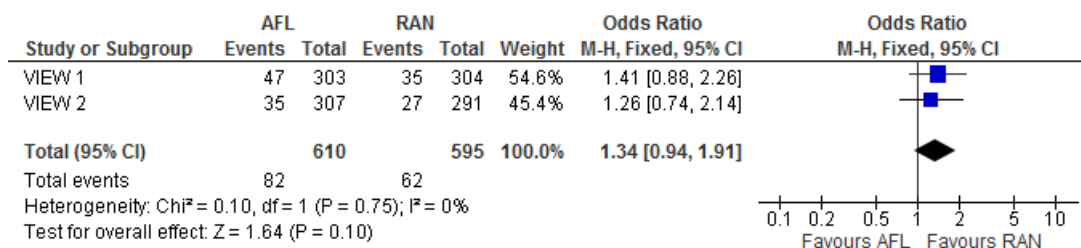


Źródło: opracowanie własne

#### 11.10.7.5. Zaburzenia układu nerwowego

Rysunek 52.

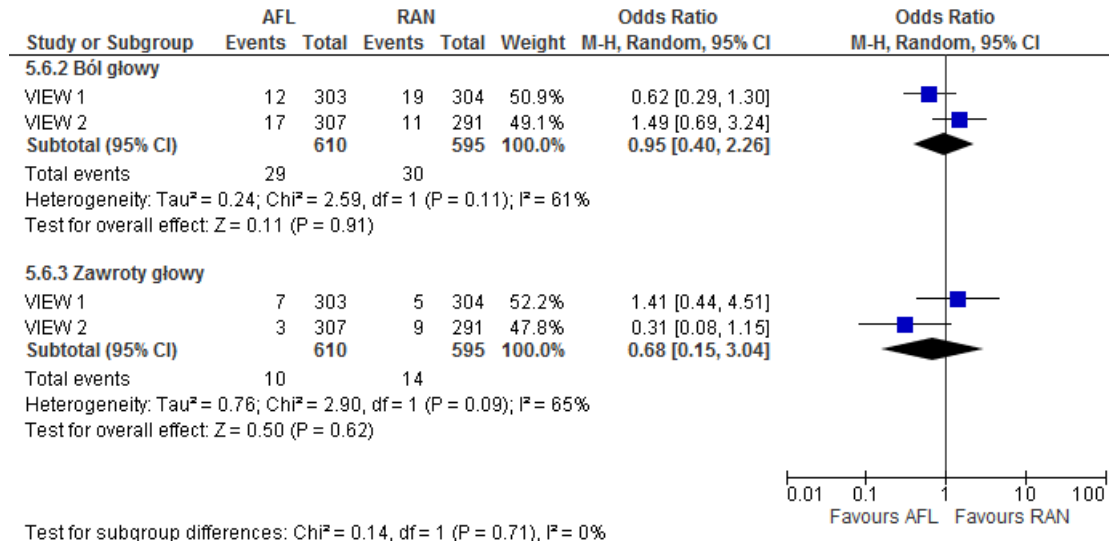
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), cz. 1 model efektów stałych



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 53.**

**Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), cz. 2 model efektów losowych**

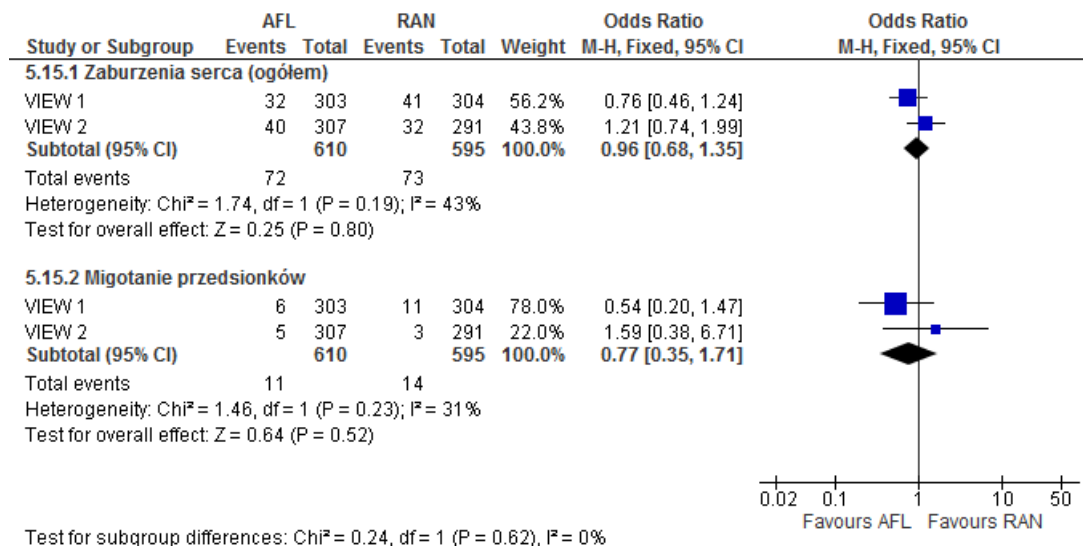


Źródło: opracowanie własne

**11.10.7.6. Zaburzenia serca**

**Rysunek 54.**

**Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



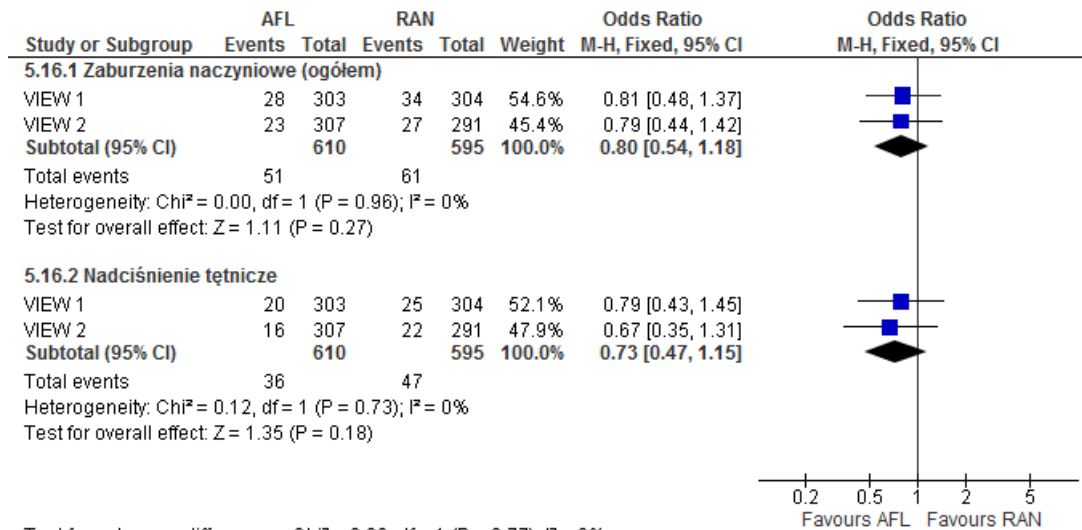
Źródło: opracowanie własne



### 11.10.7.7. Zaburzenia naczyniowe

#### Rysunek 55.

Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)

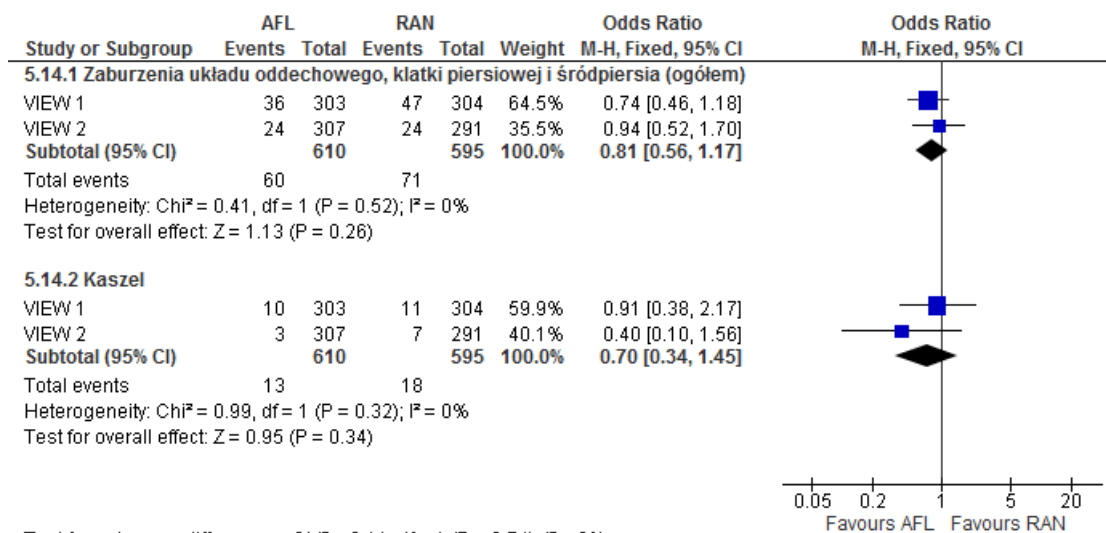


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.7.8. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

#### Rysunek 56.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)

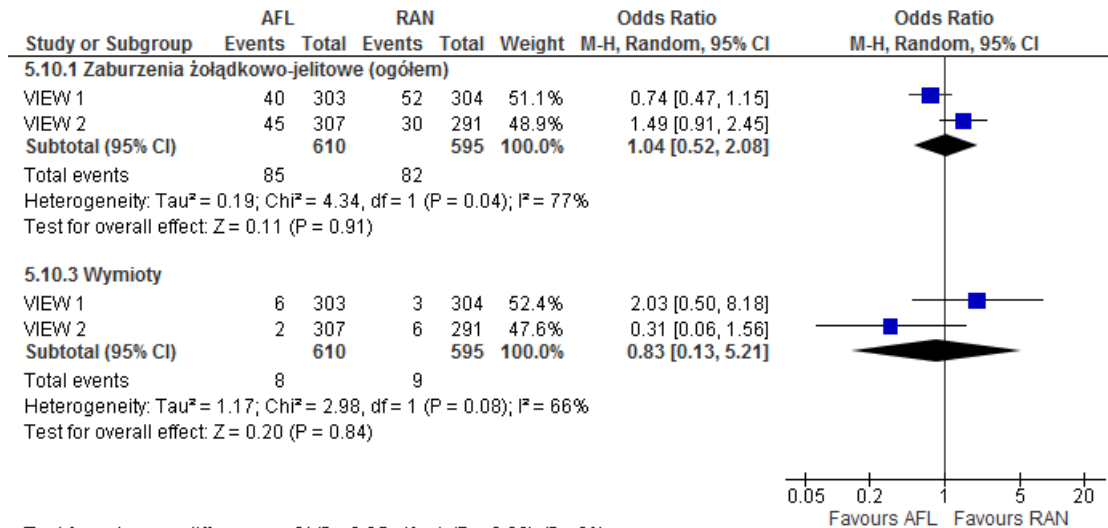


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.7.9. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

#### Rysunek 57.

Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), cz. 1 model efektów losowych

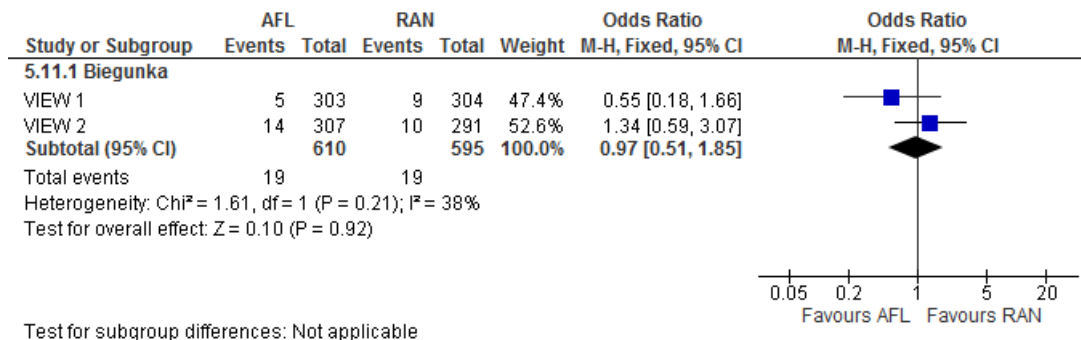


Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.05, df = 1 (P = 0.82), I<sup>2</sup> = 0%

Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 58.

Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), cz. 2 model efektów stałych



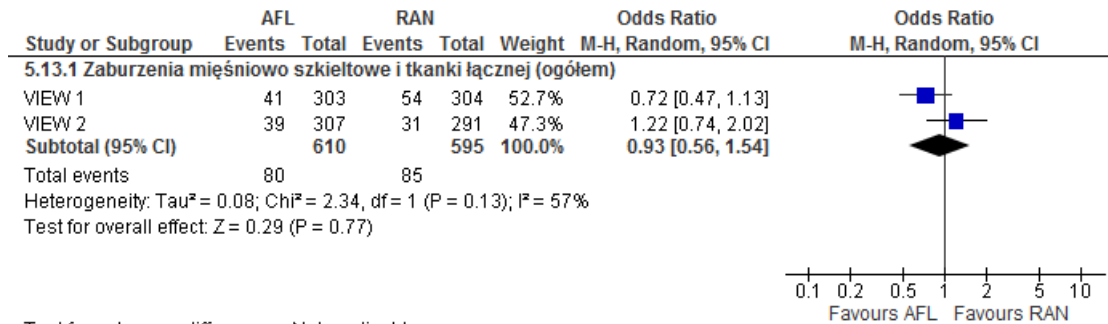
Test for subgroup differences: Not applicable

Źródło: opracowanie własne

### 11.10.7.10. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

#### Rysunek 59.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), cz. 1 model efektów losowych

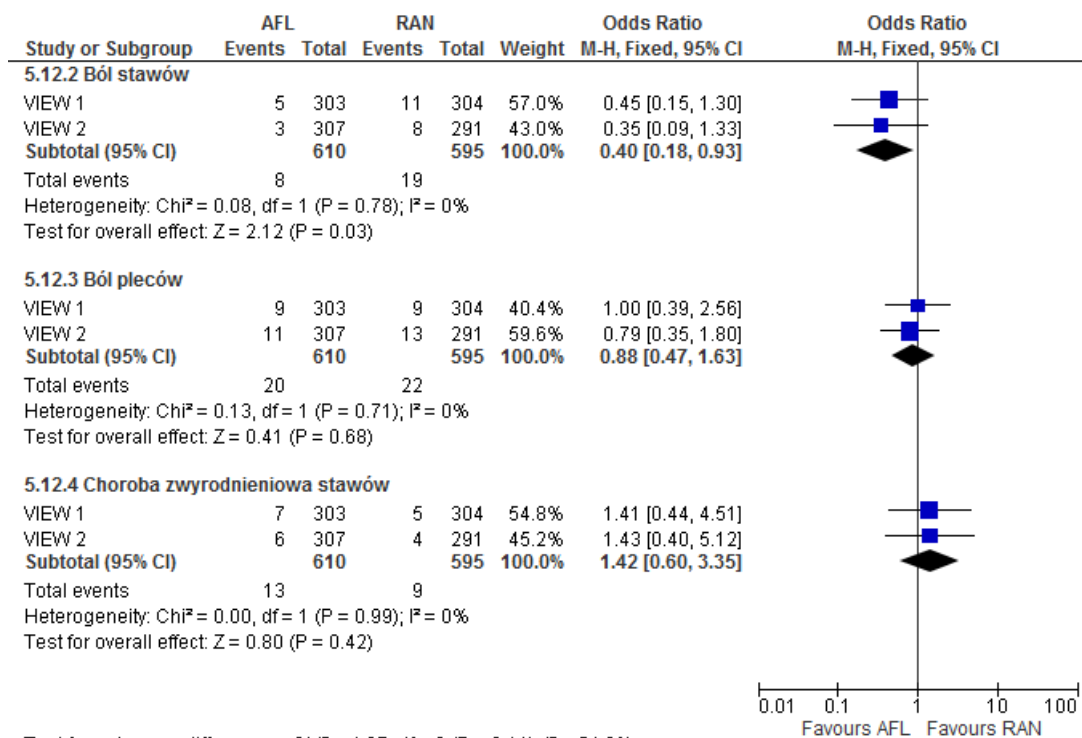


Test for subgroup differences: Not applicable

Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 60.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), cz. 2 model efektów stałych



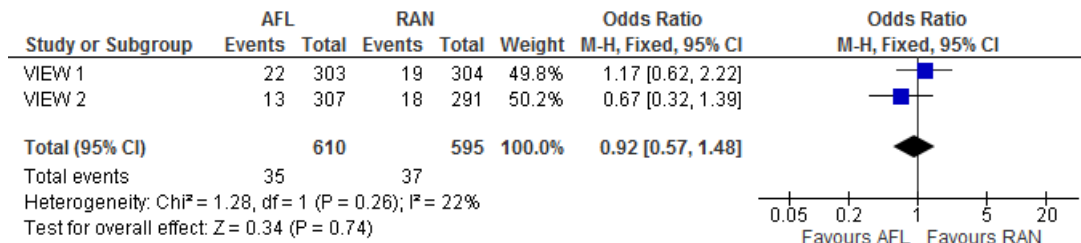
Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 4.37, df = 2 (P = 0.11), I<sup>2</sup> = 54.3%

Źródło: opracowanie własne

### 11.10.7.11. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

#### Rysunek 61.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)

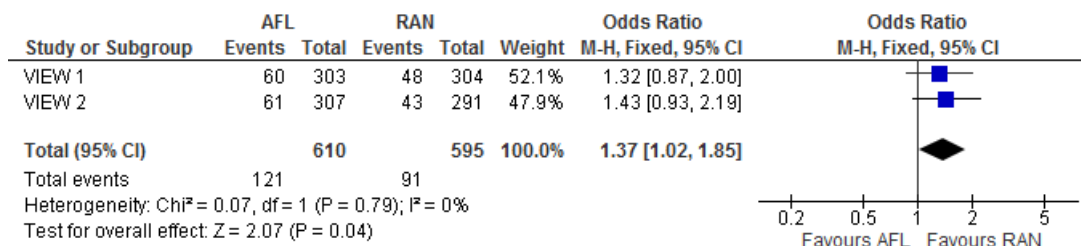


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.7.12. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

#### Rysunek 62.

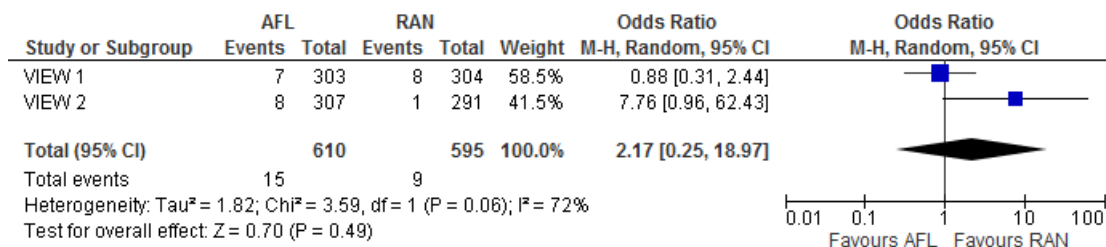
Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 63.

Częstość występowania wzrostu poziomu glukozy we krwi w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)

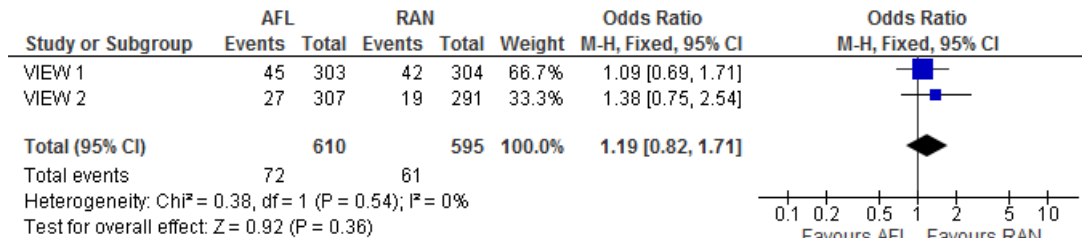


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.7.13. Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne

#### Rysunek 64.

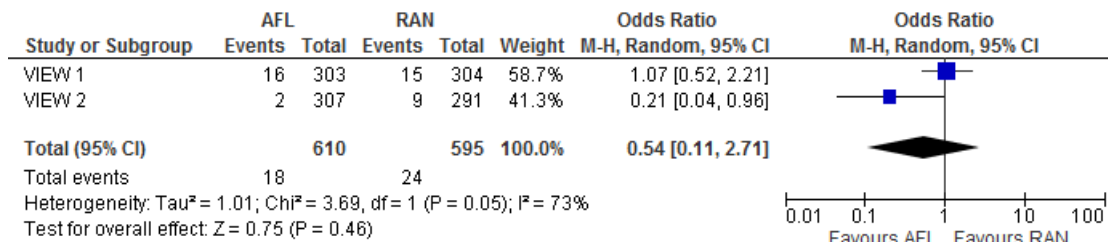
Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), cz. 1 model efektów stałych



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 65.

Częstość występowania upadków w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), cz. 2 model efektów losowych



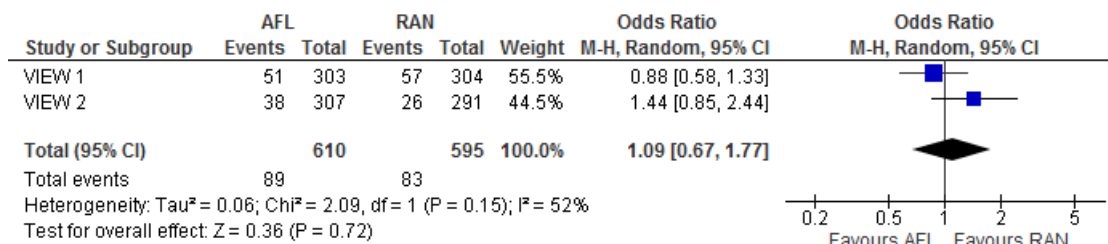
Źródło: opracowanie własne

## 11.10.8. Ciężkie zdarzenie niepożądane niedotyczące funkcjonowania narządu wzroku

### 11.10.8.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane niedotyczące funkcjonowania wzroku

#### Rysunek 66.

Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane niedotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)

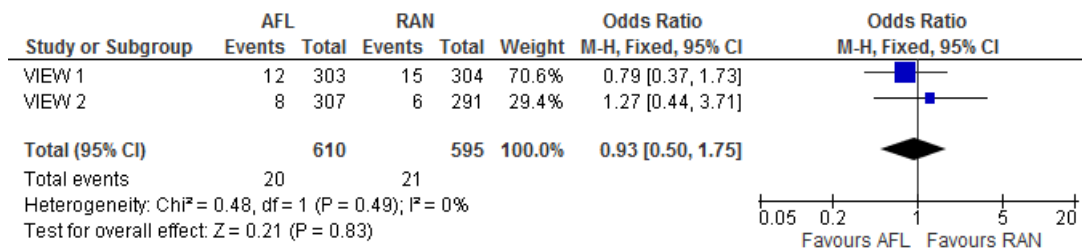


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.8.2. Infekcje i zakażenia

#### Rysunek 67.

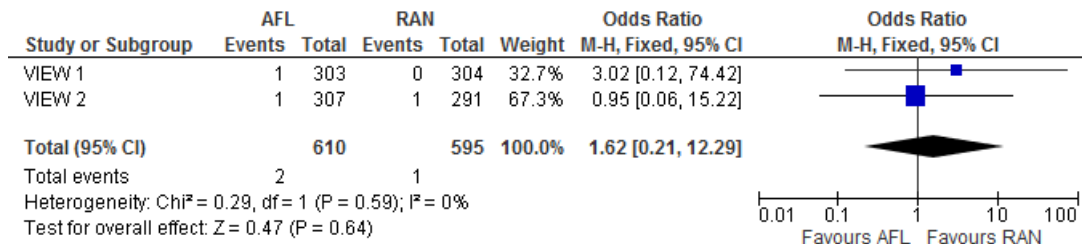
Częstość występowania infekcji i zakażeń ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 68.**

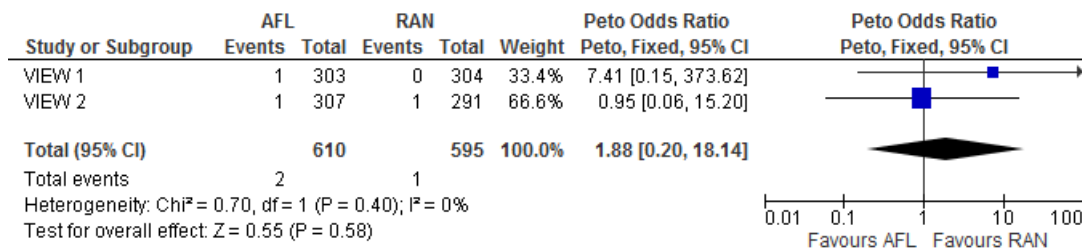
**Częstość występowania zapalenia oskrzeli w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 69.**

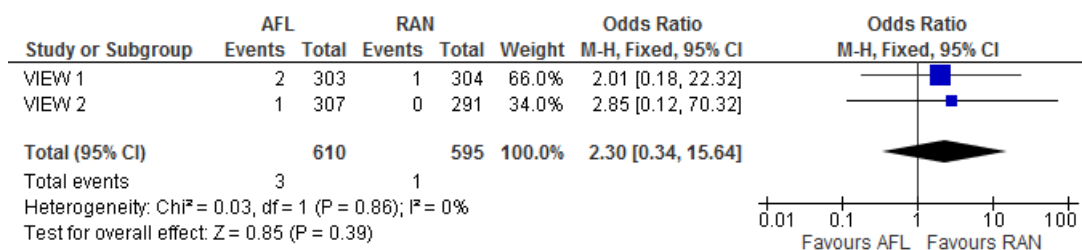
**Częstość występowania zapalenia oskrzeli w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 70.**

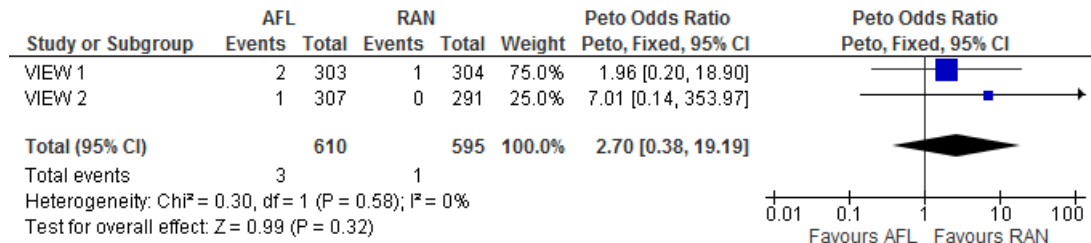
**Częstość występowania zapalenia żołądka i jelit w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 71.**

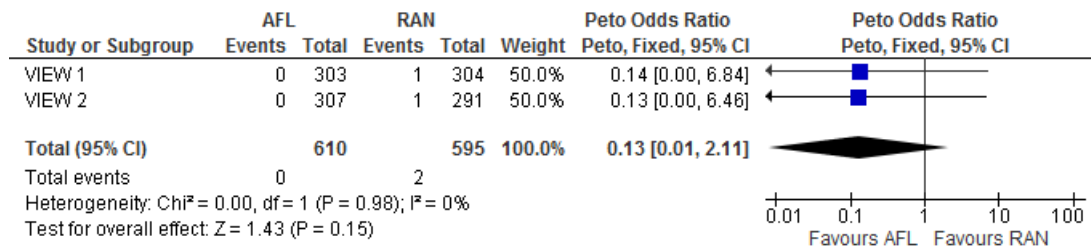
**Częstość występowania zapalenia żołądka i jelit w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 72.**

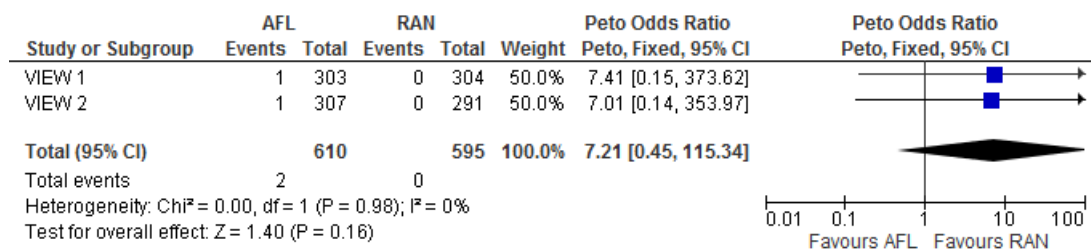
**Częstość występowania infekcji dróg moczowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 73.**

**Częstość występowania wstrząsu septycznego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



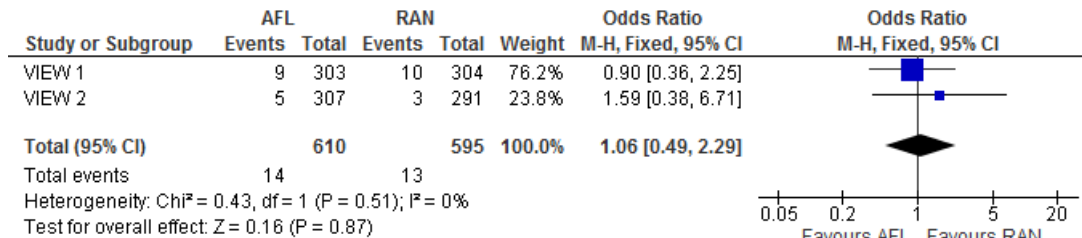
Źródło: opracowanie własne



### 11.10.8.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

#### Rysunek 74.

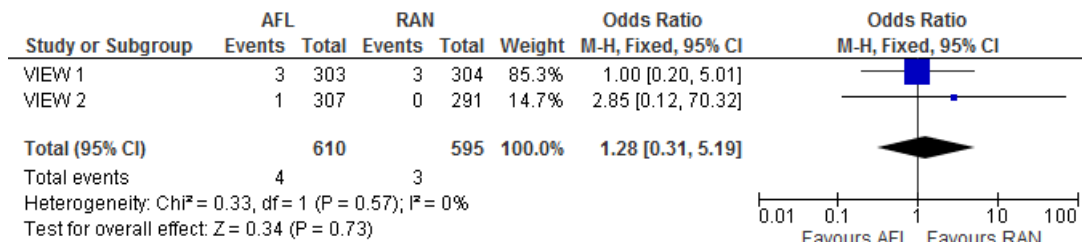
Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipów) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 75.

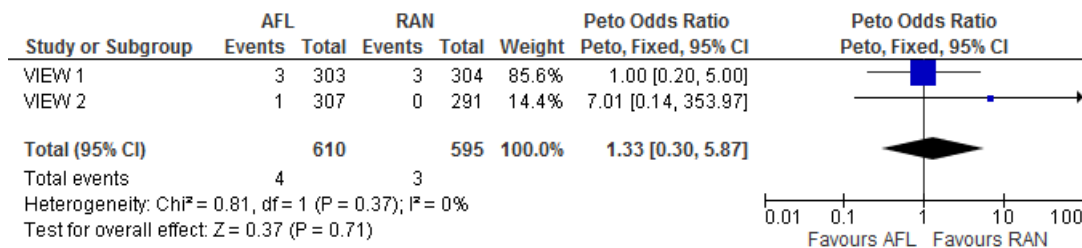
Częstość występowania raka płaskonabłonkowego skóry w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 76.

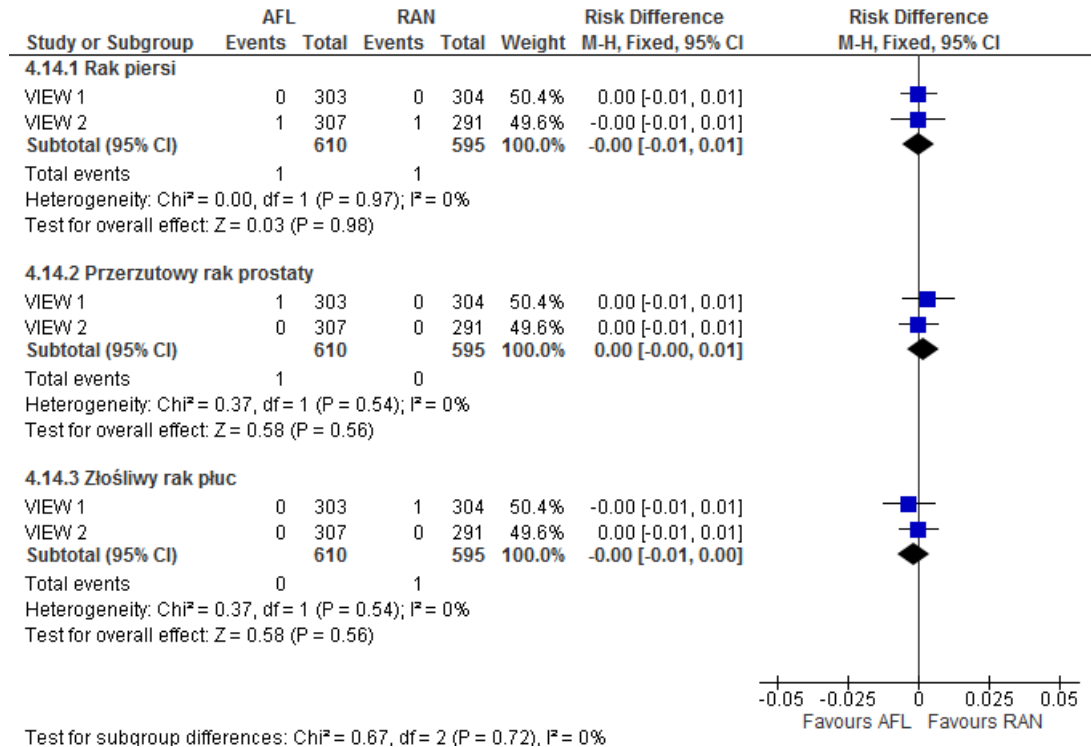
Częstość występowania raka płaskonabłonkowego skóry w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 77.**

**Częstość występowania raka piersi, przerzutowego raka prostaty i złośliwego raka płuc w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

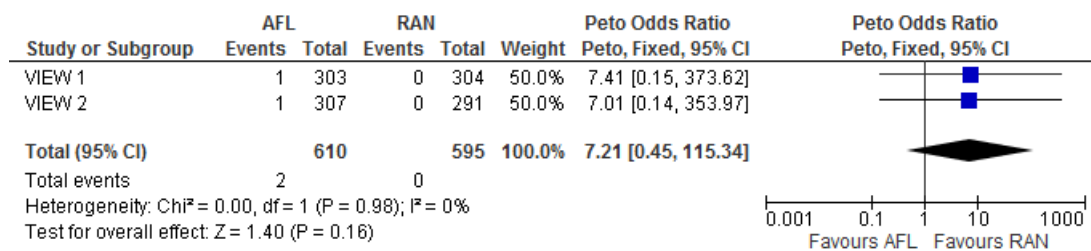


Źródło: opracowanie własne

**11.10.8.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

**Rysunek 78.**

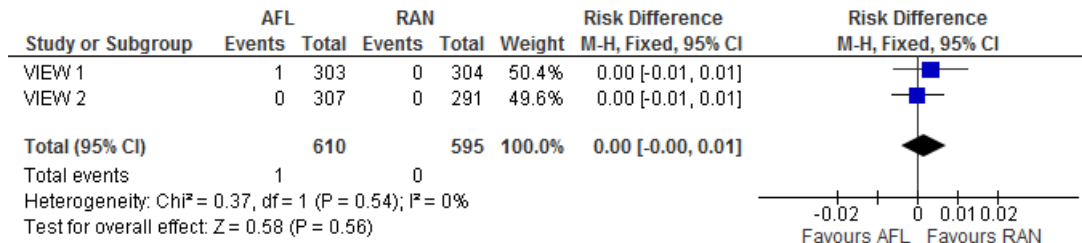
**Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 79.**

**Częstość występowania niedokrwistości w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

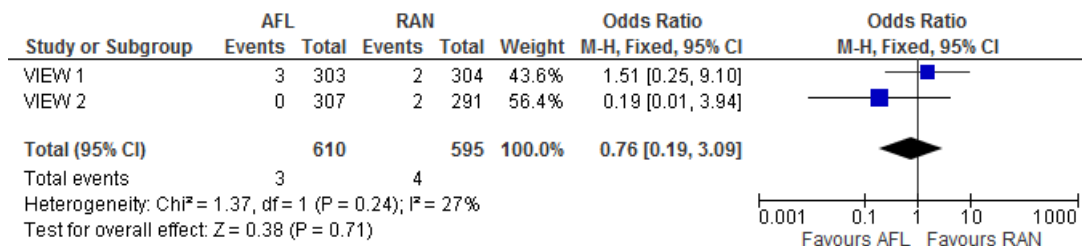


Źródło: opracowanie własne

**11.10.8.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

**Rysunek 80.**

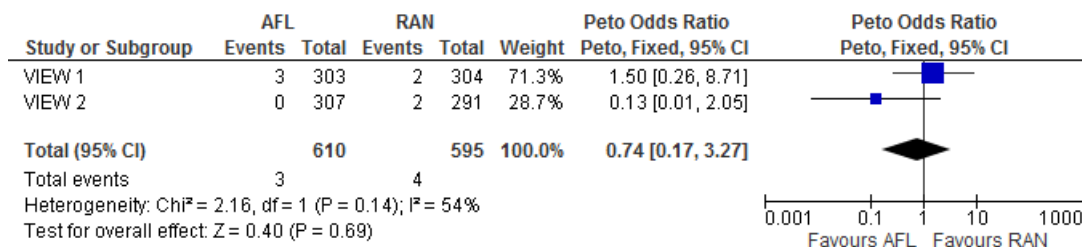
**Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 81.**

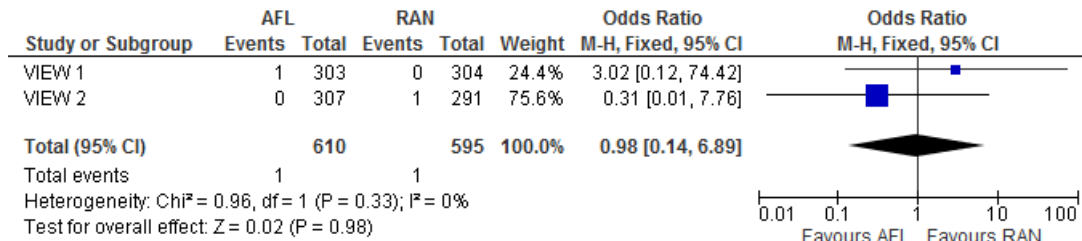
**Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 82.**

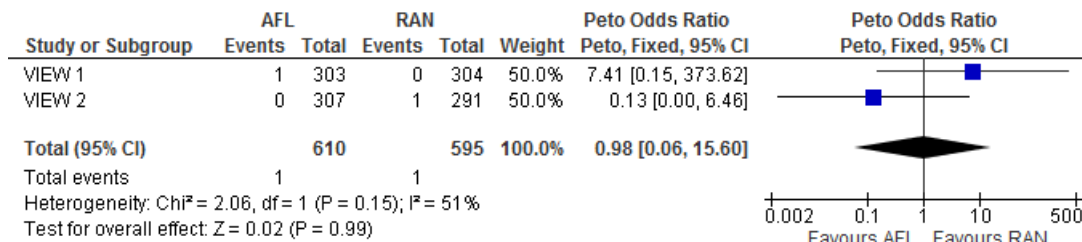
**Częstość występowania odwodnienia w czasie 52 tygodni na podstawie badań  
 VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 83.**

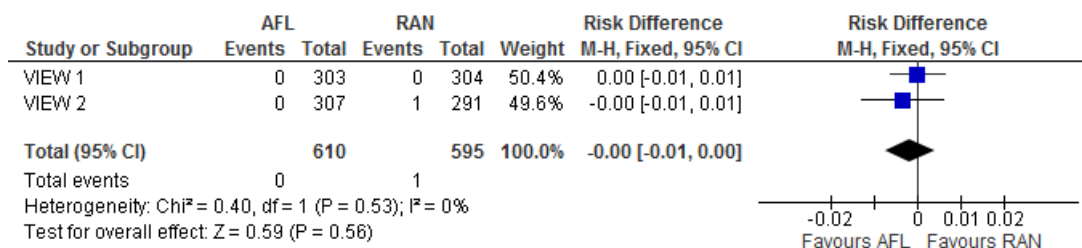
**Częstość występowania odwodnienia w czasie 52 tygodni na podstawie badań  
 VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 84.**

**Częstość występowania cukrzycy w czasie 52 tygodni na podstawie badań  
 VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

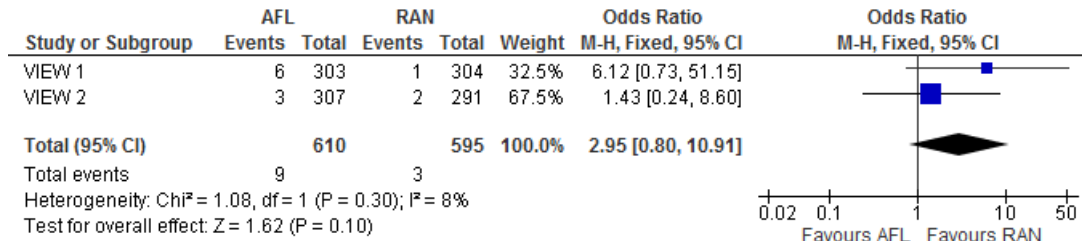


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.8.6. Zaburzenia układu nerwowego

#### Rysunek 85.

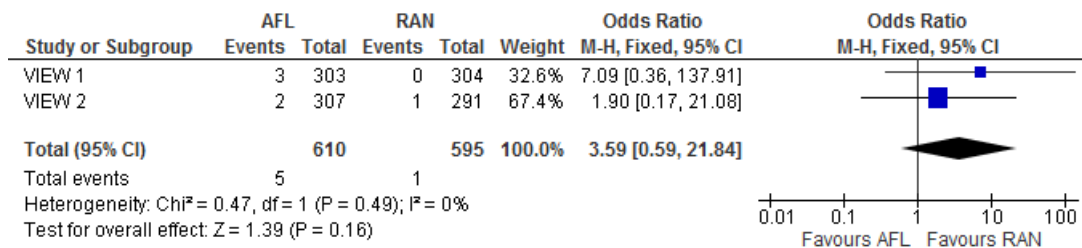
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 86.

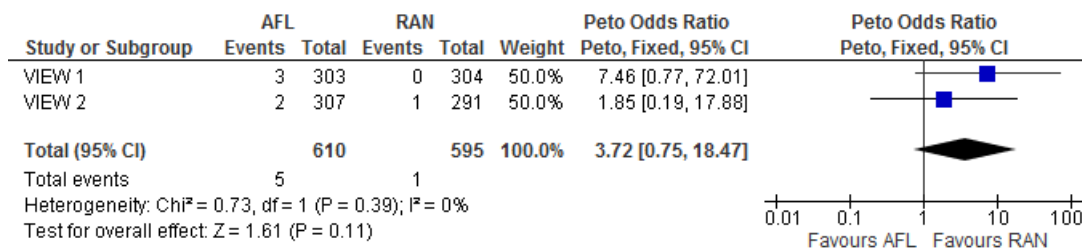
Częstość występowania epizodów mózgowo-naczyniowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 87.

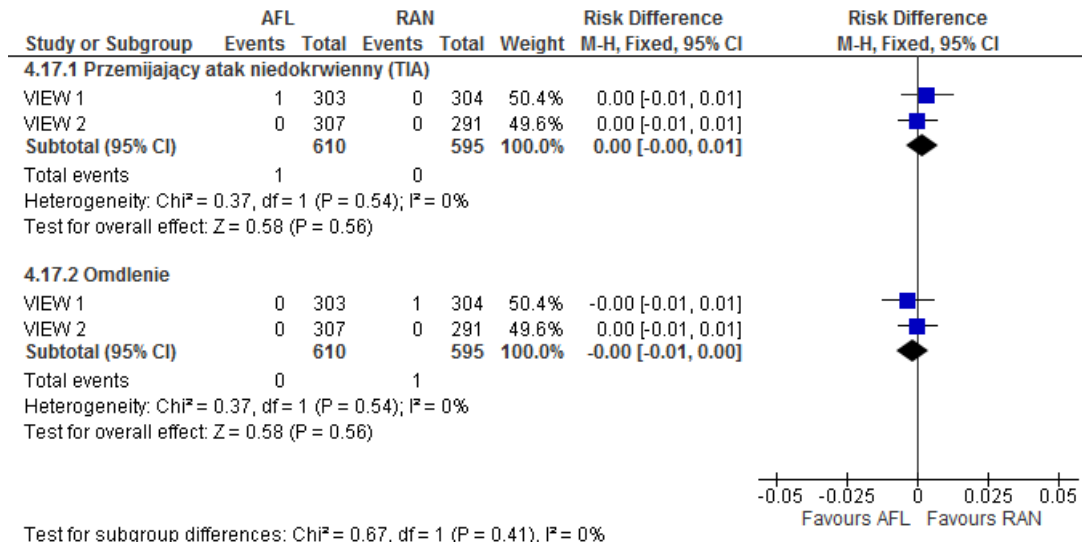
Częstość występowania epizodów mózgowo-naczyniowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 88.**

**Częstość występowania przemijającego ataku niedokrwiennego i omdlenia w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

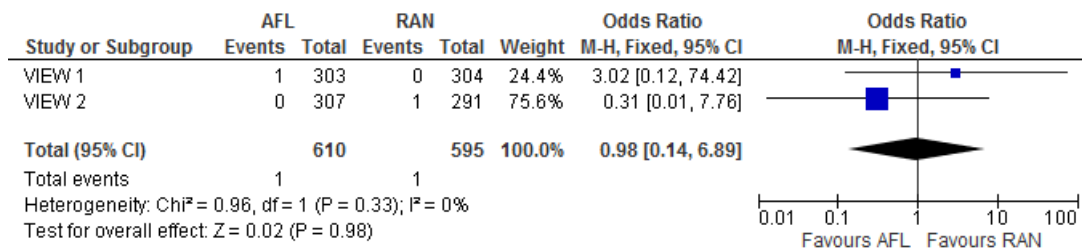


Źródło: opracowanie własne

**11.10.8.7. Zaburzenia ucha i błędnika**

**Rysunek 89.**

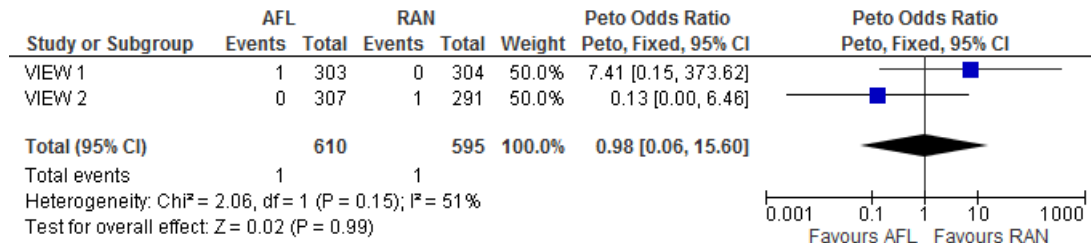
**Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 90.**

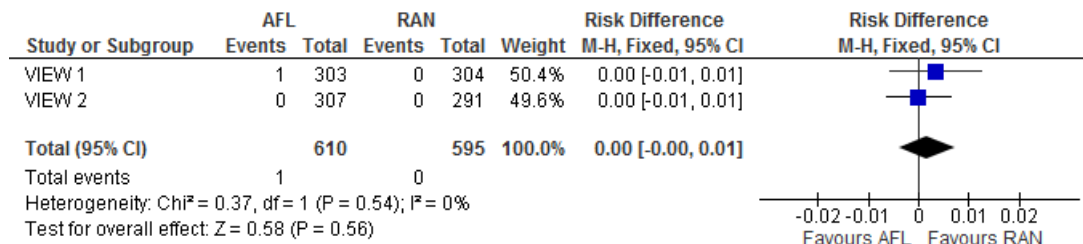
**Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 91.**

**Częstość występowania zawrotów głowy w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

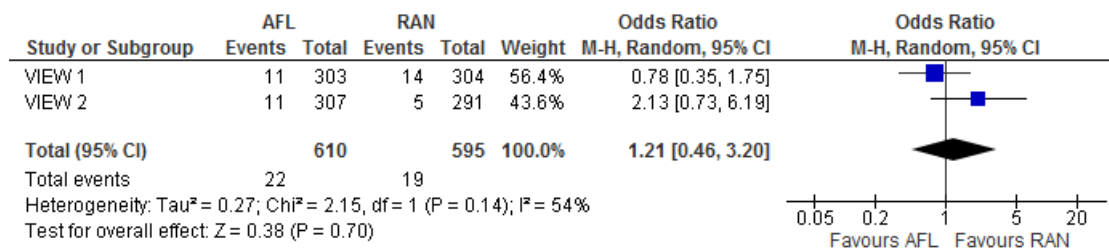


Źródło: opracowanie własne

**11.10.8.8. Zaburzenia serca**

**Rysunek 92.**

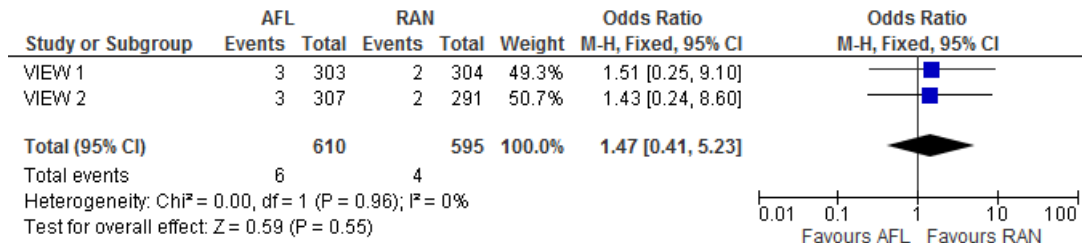
**Częstość występowania zaburzeń serca ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 93.**

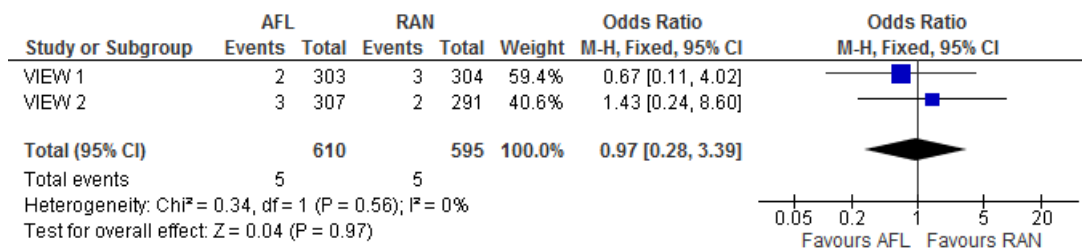
**Częstość występowania migotania przedsionków w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 94.**

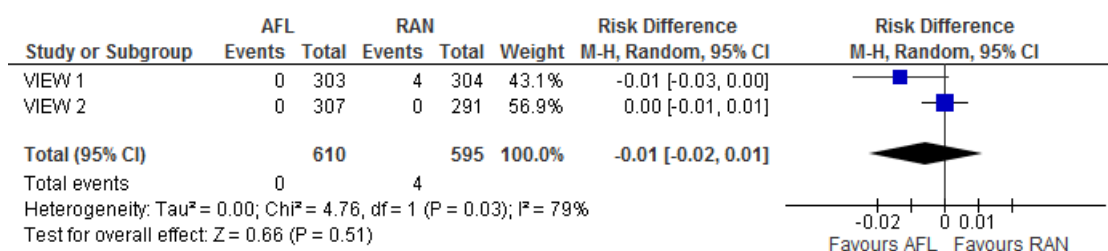
**Częstość występowania zawału mięśnia sercowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 95.**

**Częstość występowania choroby wieńcowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

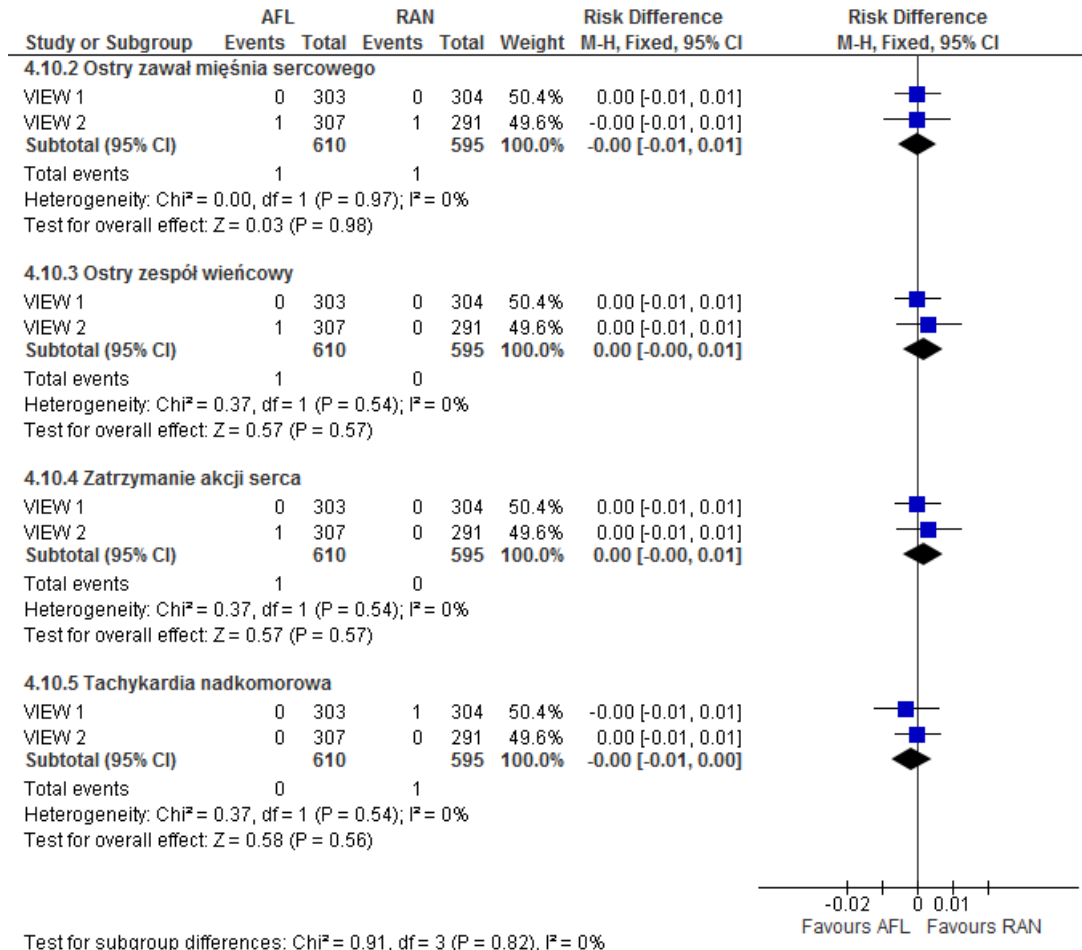


Źródło: opracowanie własne



**Rysunek 96.**

**Częstość występowania ostrego zawału mięśnia sercowego, ostrego zespołu wieńcowego, zatrzymania akcji serca oraz tachykardii nadkomorowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

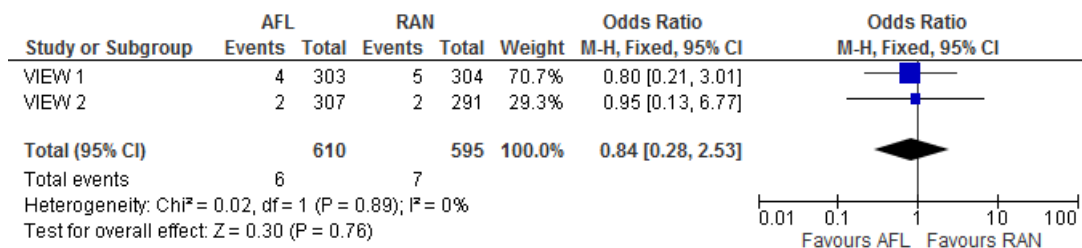


Źródło: opracowanie własne

**11.10.8.9. Zaburzenia naczyniowe**

**Rysunek 97.**

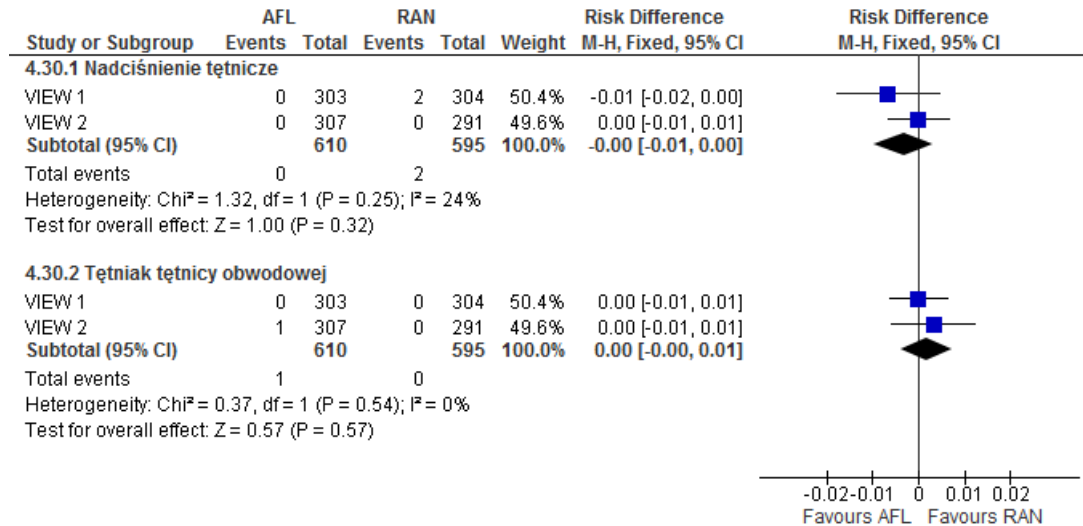
**Częstość występowania zaburzeń naczyniowych (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 98.**

**Częstość występowania nadciśnienia tętniczego i tętniaka tętnicy obwodowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

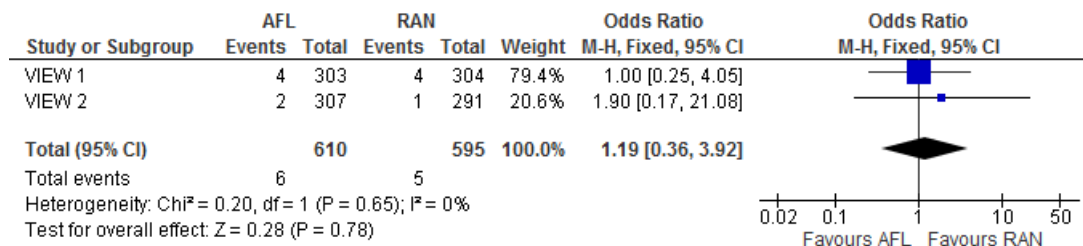


Źródło: opracowanie własne

**11.10.8.10. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

**Rysunek 99.**

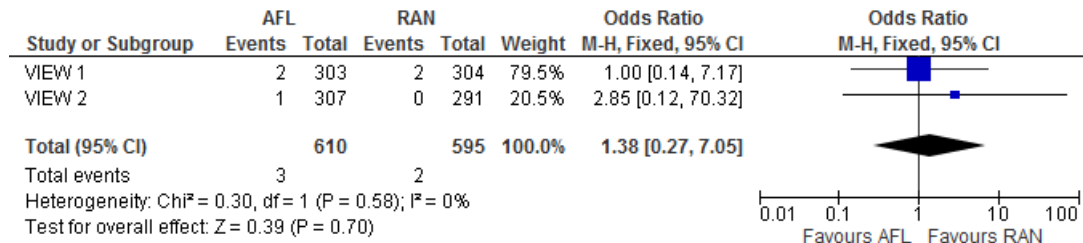
**Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 100.**

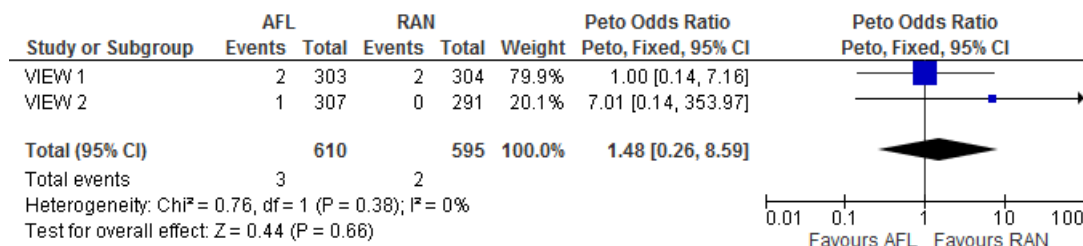
**Częstość występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 101.**

**Częstość występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**

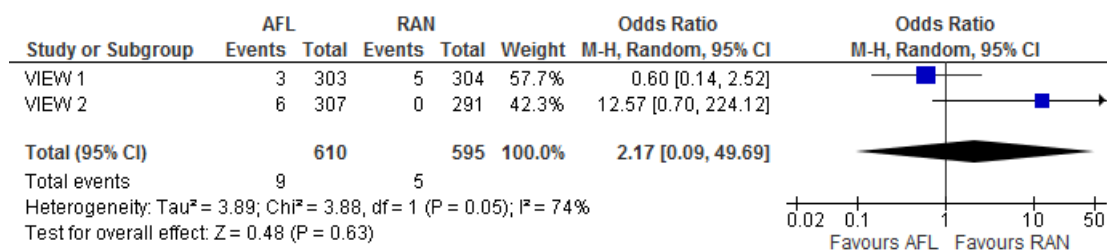


Źródło: opracowanie własne

**11.10.8.11. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe**

**Rysunek 102.**

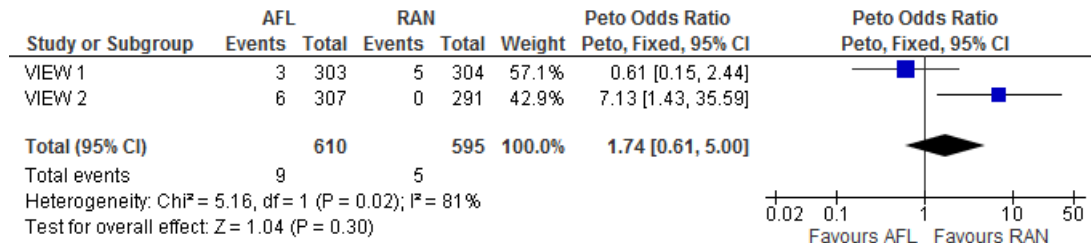
**Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 103.**

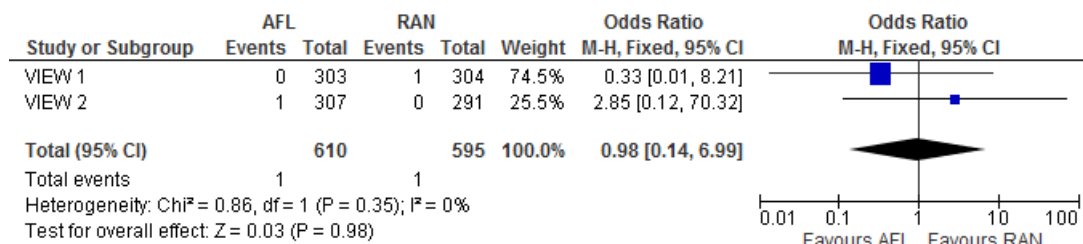
**Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 104.**

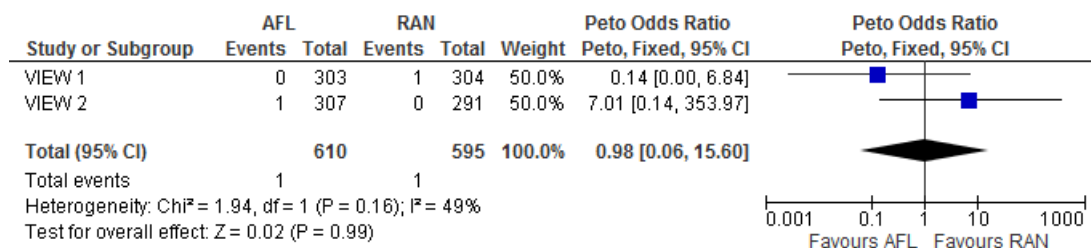
**Częstość występowania erozyjnego zapalenia żołądka w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 105.**

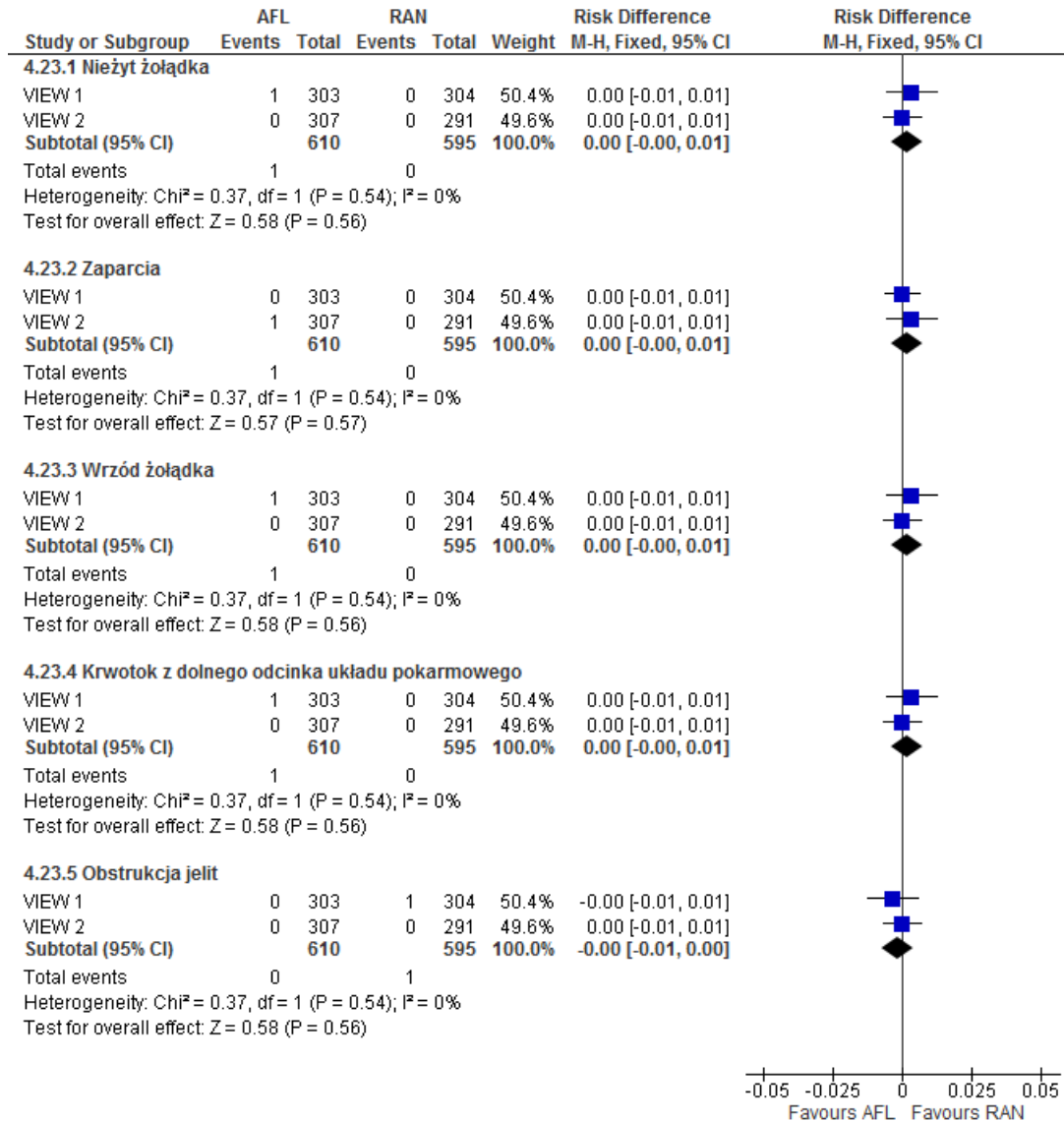
**Częstość występowania erozyjnego zapalenia żołądka w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 106.**

**Częstość występowania nieżytu żołądka, zaparć, wrzodów żołądka, krwotoku z dolnego odcinka układu pokarmowego i obstrukcji jelit w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

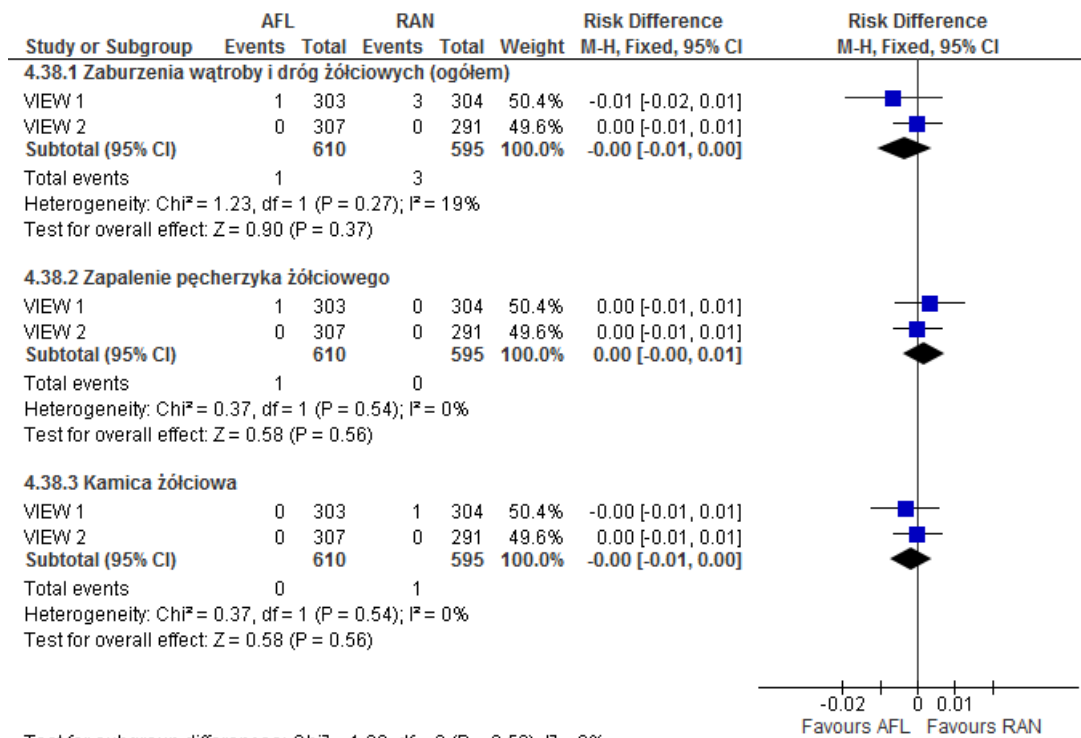


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.8.12. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

#### Rysunek 107.

Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zapalenia pęcherzyka żółciowego, kamicy żółciowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)

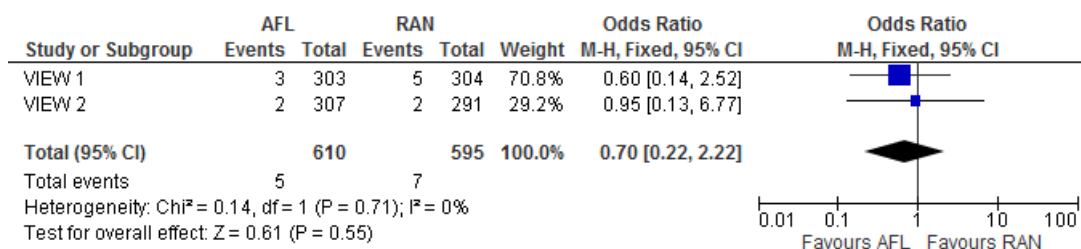


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.8.13. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

#### Rysunek 108.

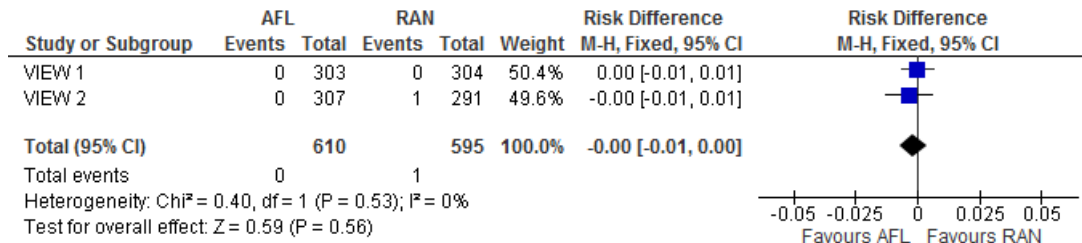
Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 109.**

**Częstość występowania wypadnięcia dysku międzykręgowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

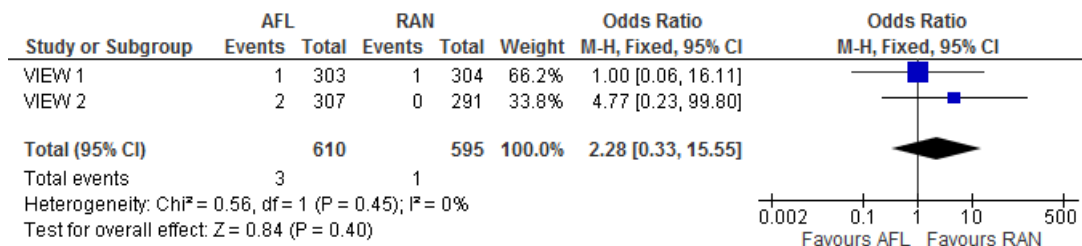


Źródło: opracowanie własne

**11.10.8.14. Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

**Rysunek 110.**

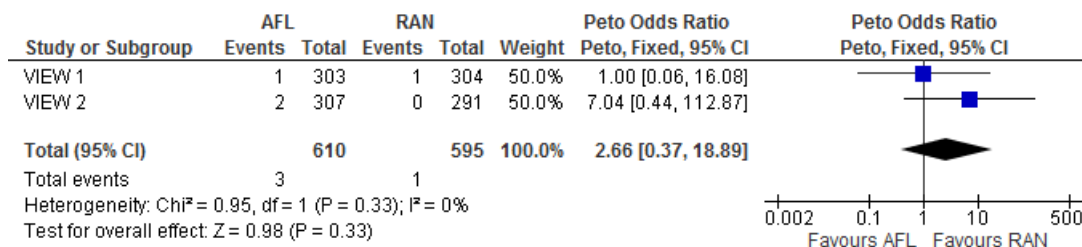
**Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 111.**

**Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**

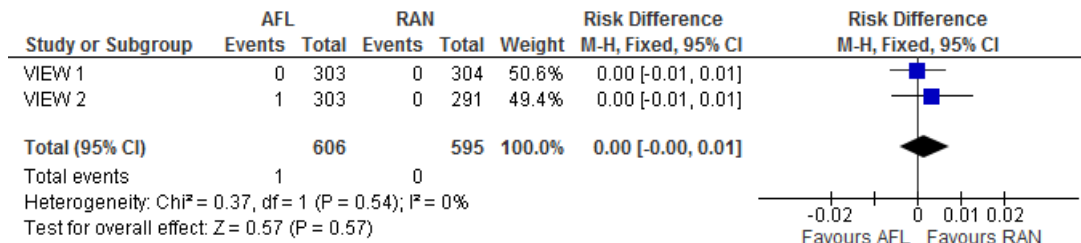


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.8.15. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

#### Rysunek 112.

Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)

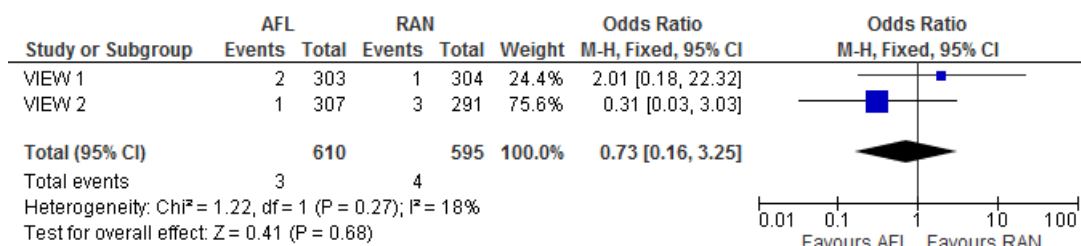


Źródło: opracowanie własne

### 11.10.8.16. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

#### Rysunek 113.

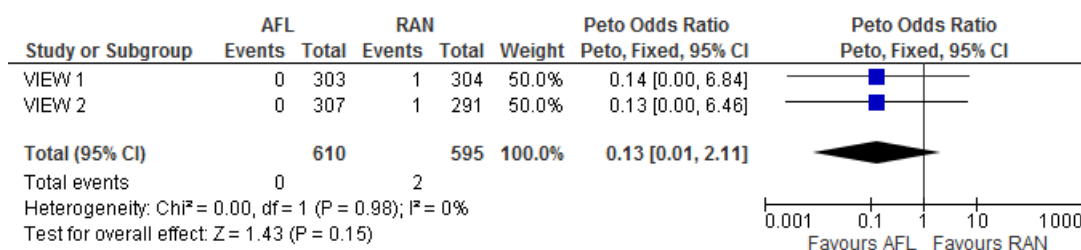
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 114.

Częstość występowania bólu w klatce piersiowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)

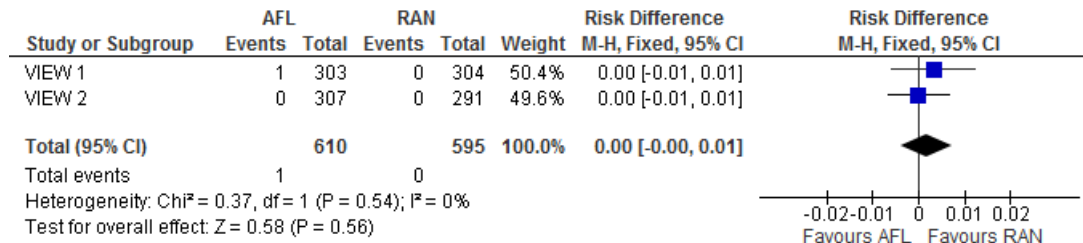


Źródło: opracowanie własne



**Rysunek 115.**

**Częstość występowania gorączki w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

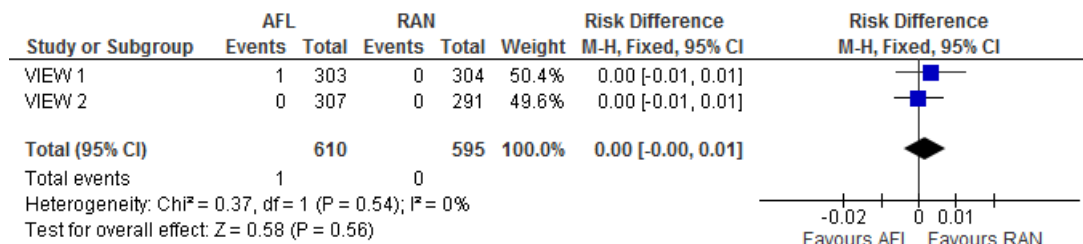


Źródło: opracowanie własne

**11.10.8.17. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych**

**Rysunek 116.**

**Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

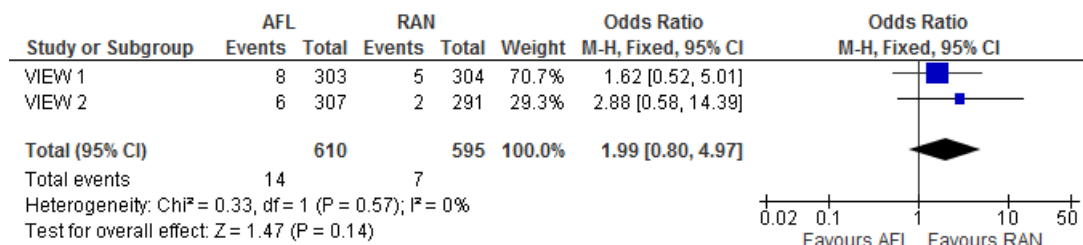


Źródło: opracowanie własne

**11.10.8.18. Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne**

**Rysunek 117.**

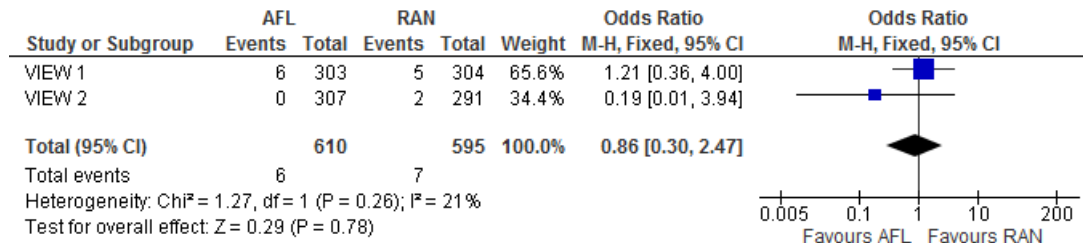
**Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 118.**

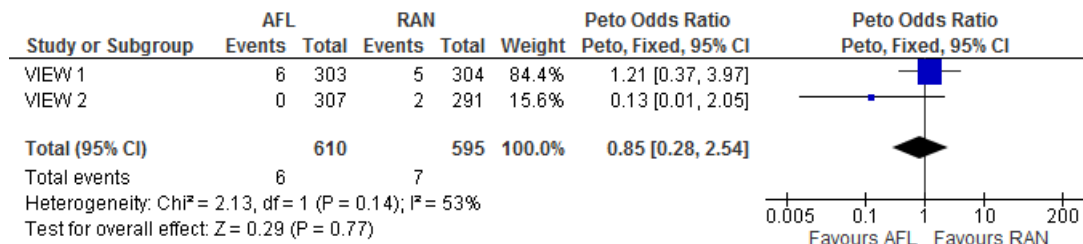
**Częstość występowania upadków w czasie 52 tygodni na podstawie badań  
 VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 119.**

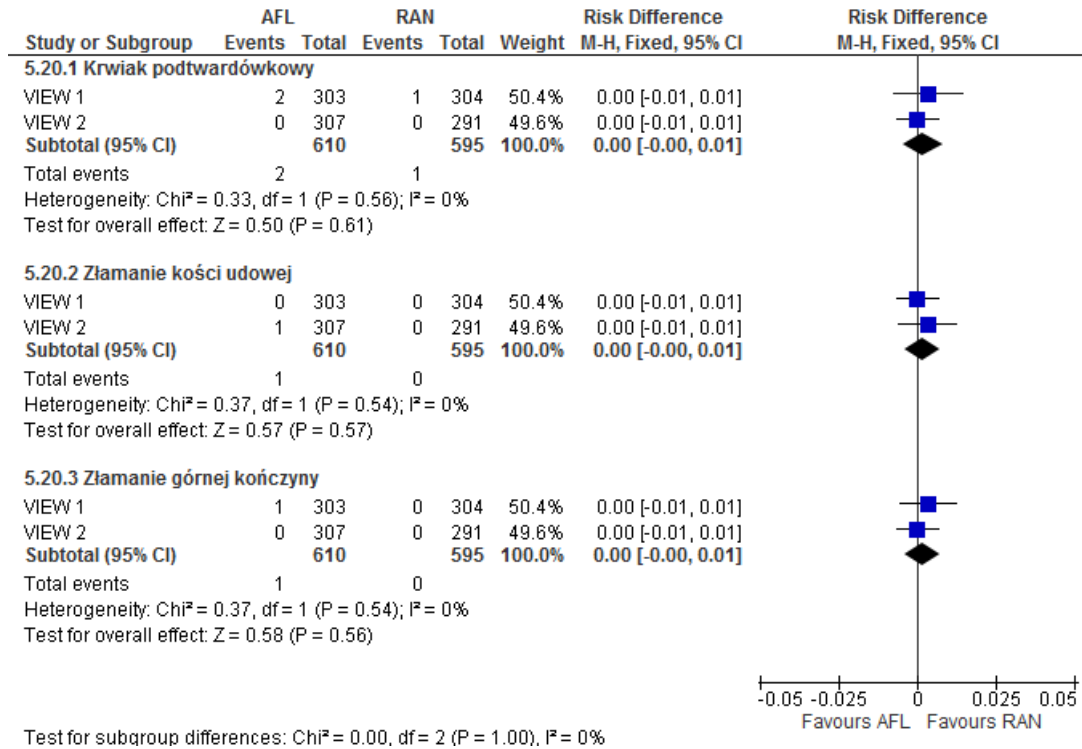
**Częstość występowania upadków w czasie 52 tygodni na podstawie badań  
 VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 120.**

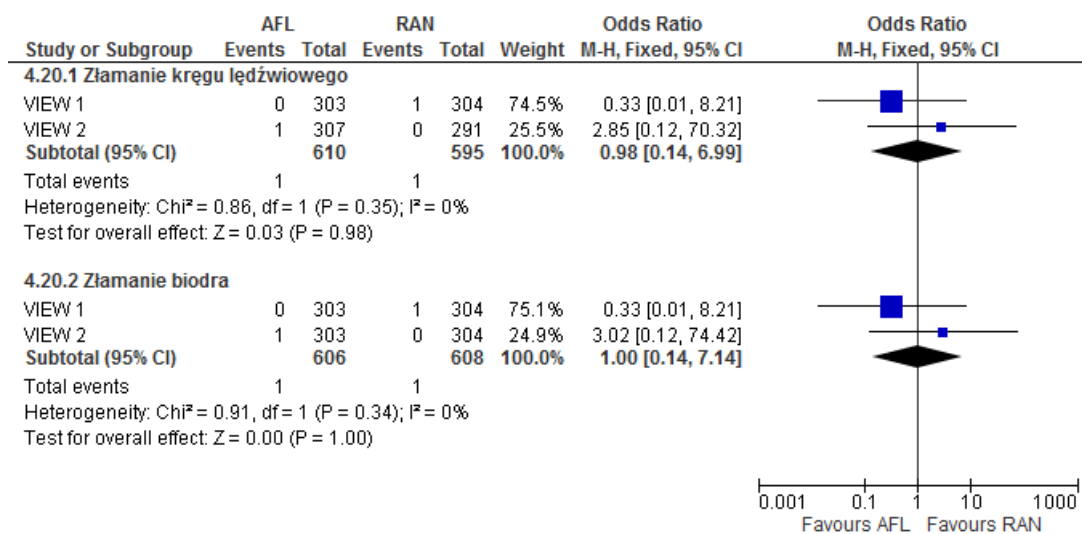
**Częstość występowania krwiaka podtwardówkowego, złamania kości udowej i złamania kończyny górnej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 121.**

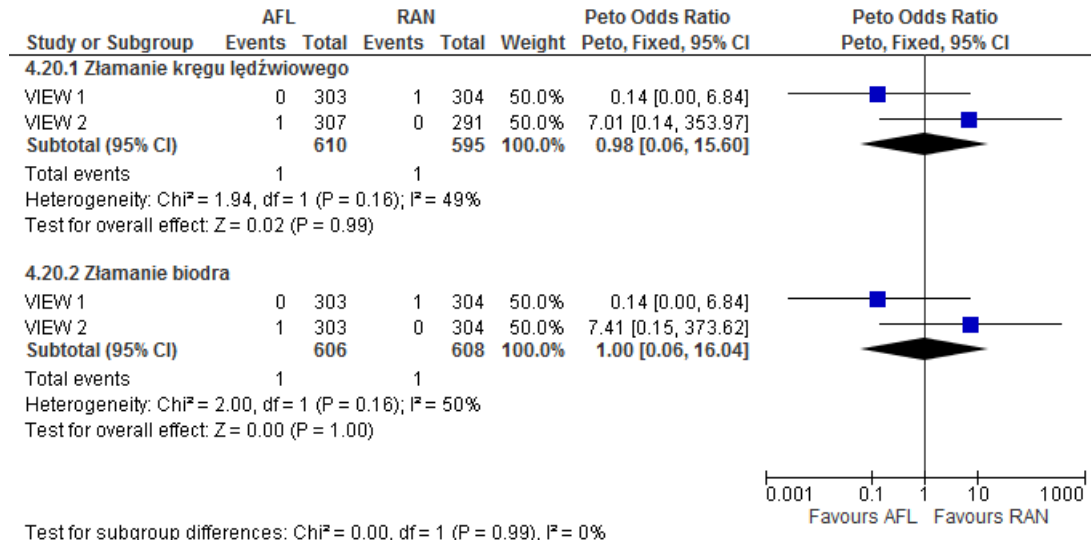
**Częstość występowania złamania kręgu lędźwiowego i złamania biodra w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 122.**

**Częstość występowania złamania kręgu lędźwiowego i złamania biodra w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012), Peto OR**



Źródło: opracowanie własne

## 12. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem zgodnie z schematem przedstawionym w badaniu o akronimie AREDS .....	20
Tabela 2. Podsumowanie zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem .....	37
Tabela 3. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem .....	47
Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych afliberceptem .....	59
Tabela 5. Częstość występowania działań niepożądanych <sup>#</sup> u chorych leczonych ranibizumabem .....	69
Tabela 6. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych werteporfiną .....	73
Tabela 7. Wycena hospitalizacji w ramach grup B01 i B02 .....	75
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	95
Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	101
Tabela 10. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej afliberceptu .....	103
Tabela 11. Ocena homogeniczności badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> .....	105
Tabela 12. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja Heier 2012).....	110

---

Tabela 13. Liczba chorych z zachowaną ostrością wzroku po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> oraz raport <i>EMA 2012</i> ) .....	112
Tabela 14. Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) oceniana za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> oraz raport <i>EMA 2012</i> ) .....	113
Tabela 15. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) wynosząca co najmniej 20/40 po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	114
Tabela 16. Zmiana liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> oraz raport <i>EMA 2012</i> ) .....	115
Tabela 17. Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV) po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	117
Tabela 18. Zmiana grubości siatkówki centralnej (CRT) po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> oraz raport <i>EMA 2012</i> ) .....	118
Tabela 19. Odsetek chorych z suchą siatkówką (brak obecności obrzęku wewnątrzsiatkówkowego oraz płynu pod siatkówkowym w badaniu OCT) po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> oraz raport <i>EMA 2012</i> ).....	119
Tabela 20. Podsumowanie skuteczności dla porównania afliberceptu względem ranibizumabu .....	124
Tabela 21. Częstość występowania zgonów w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ).....	131

Tabela 22. Liczba osób, u których wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane związane z leczeniem w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ).....	131
Tabela 23. Ocena maksymalnego nasilenia działań niepożądanych w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ).....	132
Tabela 24. Liczba osób, u których wystąpiło co najmniej 1 ciężkie działanie niepożądane związane z leczeniem w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ).....	132
Tabela 25. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z iniekcją leku w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	133
Tabela 26. Liczba osób, u których wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane związane z iniekcją leku w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ).....	133
Tabela 27. Liczba osób, u których wystąpiło co najmniej 1 ciężkie działanie niepożądane związane z iniekcją leku w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ).....	134
Tabela 28. Liczba osób, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ).....	134
Tabela 29. Ocena maksymalnego nasilenia zdarzeń niepożądanych w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ).....	134
Tabela 30. Liczba osób, u których wystąpiło co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ).....	135
Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi wg klasyfikacji APTC w czasie	

---

52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	135
Tabela 32. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego (jakiegokolwiek przypadku) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	137
Tabela 33. Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ).....	137
Tabela 34. Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ).....	138
Tabela 35. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	138
Tabela 36. Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> oraz raport <i>EMA 2012</i> ) .....	140
Tabela 37. Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> oraz raport <i>EMA 2012</i> ) .....	141
Tabela 38. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 1</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	144
Tabela 39. Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	145



---

Tabela 40. Częstość występowania ciężkich zaburzeń w obrębie oka w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	146
Tabela 41. Częstość występowania ciężkich infekcji i zakażeń w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	148
Tabela 42. Częstość występowania ciężkich zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	149
Tabela 43. Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	150
Tabela 44. Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane nie dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	151
Tabela 45. Częstość występowania infekcji i zakażeń w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	152
Tabela 46. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 1</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	153
Tabela 47. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	154
Tabela 48. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 1</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	154

Tabela 49. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie 52 tygodni i w czasie od 52 do 96 tygodnia na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> oraz raport <i>EMA 2012</i> ).....	155
Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń psychicznych w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 1</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	156
Tabela 51. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	157
Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 1</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	158
Tabela 53. Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	158
Tabela 54. Częstość występowania zaburzeń naczyńiowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	159
Tabela 55. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	160
Tabela 56. Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	161
Tabela 57. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 1</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	162
Tabela 58. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	163
Tabela 59. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 1</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	165

---

Tabela 60. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	165
Tabela 61. Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	166
Tabela 62. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	167
Tabela 63. Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane niedotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	169
Tabela 64. Częstość występowania ciężkich infekcji i zakażeń w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	169
Tabela 65. Częstość występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	172
Tabela 66. Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	174
Tabela 67. Częstość występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	175
Tabela 68. Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 1</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	176

---

Tabela 69. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	177
Tabela 70. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ucha i błędnika w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	179
Tabela 71. Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	180
Tabela 72. Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	183
Tabela 73. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	184
Tabela 74. Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	187
Tabela 75. Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	189
Tabela 76. Częstość występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	191
Tabela 77. Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	192

---

Tabela 78. Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	194
Tabela 79. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2*</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	195
Tabela 80. Częstość występowania ciężkich wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 1</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	196
Tabela 81. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	196
Tabela 82. Częstość występowania ciężkich zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	198
Tabela 83. Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	199
Tabela 84. Częstość wykonywania procedur medycznych i chirurgicznych w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	201
Tabela 85. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania afliberceptu względem ranibizumabu .....	205
Tabela 86 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Ho 2013</i> .....	223
Tabela 87 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla afliberceptu w populacji docelowej.....	231

---

Tabela 88. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i> .....	234
Tabela 89. Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap.....	235
Tabela 90. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap.....	236
Tabela 91. Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap .....	237
Tabela 92. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap .....	237
Tabela 93. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	239
Tabela 94. Kryteria Cook'a .....	253
Tabela 95. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....	253
Tabela 96. Ocena jakości danych wg skali NICE .....	254
Tabela 97. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych .....	254
Tabela 98. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE .....	255
Tabela 99. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	256
Tabela 100. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap .....	257
Tabela 101. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap .....	259

Tabela 102. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap .....	261
Tabela 103. Ocena homogeniczności badań <i>VIEW 1</i> i <i>Brown 2006</i> .....	269
Tabela 104. Ocena homogeniczności badań <i>VIEW 2</i> i <i>Brown 2006</i> .....	272

## 13. Spis rysunków

Rysunek 1. Test Amslera do wykrywania pierwszych objawów AMD.....	28
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap.....	82
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap.....	88
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap.....	92
Rysunek 5. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	275
Rysunek 6. Liczba chorych z zachowaną ostrością wzroku po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	276
Rysunek 7. Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) oceniana za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	276
Rysunek 8. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) wynosząca co najmniej 20/40 po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	277
Rysunek 9. Wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	277
Rysunek 10. Brak zmiany lub wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	278



---

Rysunek 11. Redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	278
Rysunek 12. Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyniówkowej po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> )* .....	278
Rysunek 13. Zmiana grubości siatkówki centralnej po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	279
Rysunek 14. Zmiana grubości siatkówki centralnej po 96 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ).....	279
Rysunek 15. Odsetek chorych z suchą siatkówką (brak obecności obrzęku wewnątrz siatkówkowego oraz płynu pod siatkówkowego w badaniu OCT) po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	279
Rysunek 16. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacji APTC (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	280
Rysunek 17. Częstość występowania zgonów z przyczyn naczyniowych wg klasyfikacji APTC (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	280
Rysunek 18. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem wg klasyfikacji APTC (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	280
Rysunek 19. Częstość występowania udaru niezakończonego zgonem wg klasyfikacji APTC (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	281

- Rysunek 20. Częstość występowania udaru niezakończonego zgonem wg klasyfikacji APTC (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*), *Peto OR* .....281
- Rysunek 21. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego (jakiegokolwiek przypadku) w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*) .....281
- Rysunek 22. Częstość występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*).....282
- Rysunek 23. Częstość występowania zastoinowej niewydolności serca w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*) .....282
- Rysunek 24. Częstość występowania zastoinowej niewydolności serca w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*), *Peto OR* .....282
- Rysunek 25. Częstość występowania perforacji żołądkowo-jelitowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*) .....283
- Rysunek 26. Częstość występowania epizodów krwawienia nie dotyczących oka w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*).....283
- Rysunek 27. Częstość występowania epizodów krwawienia nie dotyczących oka w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*), *Peto OR* .....283
- Rysunek 28. Liczba chorych z co najmniej 1 zdarzeniem niepożądanym dotyczącym funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*).....284

- Rysunek 29. Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*), cz.1 model efektów stałych .....285
- Rysunek 30. Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*), cz.2 model efektów losowych.....286
- Rysunek 31. Liczba chorych z co najmniej 1 ciężkim zdarzeniem niepożądanym dotyczącym funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*).....286
- Rysunek 32. Częstość występowania ciężkich zaburzeń w obrębie oka ogółem, w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*).....287
- Rysunek 33. Częstość występowania krwotoku do siatkówki, ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*) .....287
- Rysunek 34. Częstość występowania pogorszenia ostrości wzroku, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*).....287
- Rysunek 35. Częstość występowania pogorszenia ostrości wzroku, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*), *Peto OR\** .....288
- Rysunek 36. Częstość występowania ciężkiego rozdarcia nabłonka barwnikowego siatkówki, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*) .....288
- Rysunek 37. Częstość występowania ciężkiego rozdarcia nabłonka barwnikowego siatkówki, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie

---

52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	288
Rysunek 38. Częstość występowania zaćmy, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	289
Rysunek 39. Częstość występowania zwyrodnienia siatkówki, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	289
Rysunek 40. Częstość występowania odwarstwienia siatkówki, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	289
Rysunek 41. Częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	289
Rysunek 42. Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych (ogółem), ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	290
Rysunek 43. Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych (ogółem), ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	290
Rysunek 44. Częstość występowania wzrostu ciśnienia śródgałkowego, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	291
Rysunek 45. Częstość występowania wzrostu ciśnienia śródgałkowego, ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	291

Rysunek 46. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (ogółem), ciężkie zdarzenia niepożądane, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	291
Rysunek 47. Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane nie dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	292
Rysunek 48. Częstość występowania infekcji i zakażeń w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), cz.1 model efektów stałych .....	293
Rysunek 49. Częstość występowania infekcji i zakażeń w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), cz.2 model efektów losowych.....	294
Rysunek 50. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	294
Rysunek 51. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	295
Rysunek 52. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), cz. 1 model efektów stałych .....	295
Rysunek 53. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), cz. 2 model efektów losowych.....	296
Rysunek 54. Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	296

---

Rysunek 55. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	297
Rysunek 56. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	297
Rysunek 57. Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), cz. 1 model efektów losowych.....	298
Rysunek 58. Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), cz. 2 model efektów stałych .....	298
Rysunek 59. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), cz. 1 model efektów losowych ....	299
Rysunek 60. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), cz. 2 model efektów stałych.....	299
Rysunek 61. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	300
Rysunek 62. Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	300
Rysunek 63. Częstość występowania wzrostu poziomu glukozy we krwi w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	300

Rysunek 64. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), cz. 1 model efektów stałych.....	301
Rysunek 65. Częstość występowania upadków w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), cz. 2 model efektów losowych .....	301
Rysunek 66. Liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane niedotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	302
Rysunek 67. Częstość występowania infekcji i zakażeń ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	302
Rysunek 68. Częstość występowania zapalenia oskrzeli w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	303
Rysunek 69. Częstość występowania zapalenia oskrzeli w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	303
Rysunek 70. Częstość występowania zapalenia żołądka i jelit w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	303
Rysunek 71. Częstość występowania zapalenia żołądka i jelit w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	304
Rysunek 72. Częstość występowania infekcji dróg moczowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	304

---

Rysunek 73. Częstość występowania wstrząsu septycznego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	304
Rysunek 74. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	305
Rysunek 75. Częstość występowania raka płaskonabłonkowego skóry w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	305
Rysunek 76. Częstość występowania raka płaskonabłonkowego skóry w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	305
Rysunek 77. Częstość występowania raka piersi, przerzutowego raka prostaty i złośliwego raka płuc w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	306
Rysunek 78. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	306
Rysunek 79. Częstość występowania niedokrwistości w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	307
Rysunek 80. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	307
Rysunek 81. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	307
Rysunek 82. Częstość występowania odwodnienia w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	308



---

Rysunek 83. Częstość występowania odwodnienia w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	308
Rysunek 84. Częstość występowania cukrzycy w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	308
Rysunek 85. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	309
Rysunek 86. Częstość występowania epizodów mózgowo-naczyniowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	309
Rysunek 87. Częstość występowania epizodów mózgowo-naczyniowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	309
Rysunek 88. Częstość występowania przemijającego ataku niedokrwienego i omdlenia w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	310
Rysunek 89. Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	310
Rysunek 90. Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	311
Rysunek 91. Częstość występowania zawrotów głowy w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	311

---

Rysunek 92. Częstość występowania zaburzeń serca ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	311
Rysunek 93. Częstość występowania migotania przedsionków w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	312
Rysunek 94. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	312
Rysunek 95. Częstość występowania choroby wieńcowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	312
Rysunek 96. Częstość występowania ostrego zawału mięśnia sercowego, ostrego zespołu wieńcowego, zatrzymania akcji serca oraz tachykardii nadkomorowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	313
Rysunek 97. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	313
Rysunek 98. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego i tętniaka tętnicy obwodowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	314
Rysunek 99. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	314
Rysunek 100. Częstość występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	315

---

Rysunek 101. Częstość występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	315
Rysunek 102. Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	315
Rysunek 103. Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	316
Rysunek 104. Częstość występowania erozyjnego zapalenia żołądka w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	316
Rysunek 105. Częstość występowania erozyjnego zapalenia żołądka w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	316
Rysunek 106. Częstość występowania nieżytu żołądka, zaparć, wrzodów żołądka, krwotoku z dolnego odcinka układu pokarmowego i obstrukcji jelit w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	317
Rysunek 107. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zapalenia pęcherzyka żółciowego, kamicy żółciowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	318
Rysunek 108. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	318

Rysunek 109. Częstość występowania wypadnięcia dysku międzykręgowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	319
Rysunek 110. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	319
Rysunek 111. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	319
Rysunek 112. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	320
Rysunek 113. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	320
Rysunek 114. Częstość występowania bólu w klatce piersiowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	320
Rysunek 115. Częstość występowania gorączki w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	321
Rysunek 116. Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	321
Rysunek 117. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	321

---

Rysunek 118. Częstość występowania upadków w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	322
Rysunek 119. Częstość występowania upadków w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	322
Rysunek 120. Częstość występowania krwaka podtwardówkowego, złamania kości udowej i złamania kończyny górnej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	323
Rysunek 121. Częstość występowania złamania kręgu lędźwiowego i złamania biodra w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	323
Rysunek 122. Częstość występowania złamania kręgu lędźwiowego i złamania biodra w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ), <i>Peto OR</i> .....	324

## 14. Bibliografia

1. AAO, American Academy of Ophthalmology, *Age-Related Macular Degeneration*, 2008
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, <http://www.aotm.gov.pl/> (data dostępu: 06.06.2013)
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja 4/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 stycznia 2010r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „iniekcja doszkliskowa przeciwciała monoklonalnego w celu leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem (AMD)”, jako świadczenia gwarantowanego*
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 9/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem” w zakresie programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego*
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „iniekcja doszkliskowa przeciwciała monoklonalnego w celu leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem (AMD)” jako świadczenia gwarantowanego*
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 24/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r. w sprawie zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego, terapeutycznego programu zdrowotnego „leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem”*
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Uchwała 19/06/2008 z dnia 5 maja 2008r. w sprawie finansowania pegaptanibu sodu (Macugen®) w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej*
8. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Uchwała nr 05/02/2008 z dnia 19 lutego 2008 r. w sprawie finansowania ranibizumabu (Lucentis®) w leczeniu pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem*
9. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Uchwała nr 48/12/2008 z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych ranibizumabu (Lucentis®) w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci AMD (zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem)*
10. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009

11. Algvere P.V., Seregard S., *Drusen maculopathy: a risk factor for AMD. Can we prevent visual loss?* Acta Ophthalmol. Scand. 2003, 81: 427–429
12. Anderson D.H., Mullins R.F., Hageman G.S., *A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye.* Am. J. Ophthalmol. 2002, 134: 411–431
13. Baranowska M., Czaplicka E., Figurska M., i wsp., *Wytyczne leczenia wysiękowej postaci AMD lekiem Lucentis® (ranibizumab)*, Okulistyka, luty 2012, [http://www.okulistyka.com.pl/\\_okulistyka/index.php?strona=artykul&wydanie=96&artykul=1314](http://www.okulistyka.com.pl/_okulistyka/index.php?strona=artykul&wydanie=96&artykul=1314) (data dostępu: 05.06.2013)
14. Bok D., *Evidence for an inflammatory process in age-related macular degeneration gains new support.* Proc Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102: 7053–7054
15. CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation, Ranibizumab (Lucentis™ – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)*, March 2008.
16. CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation, Pegaptanib Sodium (Macugen™ – Pfizer Canada Inc.)*, May 2006
17. CEESTAHC, Central and European Society of Technology Assessment in Health Care, *Dostęp do opieki okulistycznej w Polsce. Podejście systemowe. Najważniejsze problemy związane z dostępem do świadczeń okulistycznych*, maj 2012  
[http://www.ceestahc.org/pliki/nasze\\_publicacje/raporty/Dostep\\_do\\_opieki\\_okulistycznej\\_w\\_Polsce.pdf](http://www.ceestahc.org/pliki/nasze_publicacje/raporty/Dostep_do_opieki_okulistycznej_w_Polsce.pdf), (data dostępu: 05.06.2013)
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin® (bewacyzumab)
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Eylea® (aflibercept)
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lucentis® (ranibizumab)
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Macugen® (pegaptanib)
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Visudyne® (werteporfina)
23. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
24. Curtis L.H., Hammill B.G., Schulman K.A., i in. *Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration.* Archives of Ophthalmology 2010, 128 (10) (pp 1273-1279),
25. Eghøj M.S., Sørensen T.L., *Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab*, Br J Ophthalmol 2012; 96:21e23

26. EMA, European Medicines Agency, *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, Eylea, aflibercept*, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002392/WC500135745.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002392/WC500135745.pdf) (data dostępu 06.06.2013)
27. EURETINA, European Society of Retina Specialists, *Guidance for the treatment neovascular age-related macular degeneration*, Acta Ophthalmol. Scand. 2007, 85, 486-494
28. Fryczkowski AW., *Zwyrodnienie plamki żółtej oka związane z wiekiem*, Studia Medyczne, 2008; 10: 11-15
29. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
30. Hageman G.S., Anderson Don H., Johnson L.V., et al. *A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2005, vol. 102, no 20, 7227-7232
31. HAS, Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion, *Lucentis 10 mg/ml solution for injection*, 28 March 2007
32. HAS, Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion, *Macugen 0,3 mg solution for injection*, 29 November 2006
33. HAS, Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion, *Visudyne 15 mg, powder solution for intravenous infusion*, 29 November, 2006
34. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
35. Hooper C.Y., Guymer R.H. *New treatments in age-related macular degeneration*. Clin. Exp. Ophthalmol. 2003, 31: 376–391
36. ICO, International Council of Ophthalmology, *Age-Related Macular Degeneration, Management Recommendations*, 2008
37. IMS Health, dane otrzymane od Zamawiającego
38. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
39. Kaiser P.K., Cruess A.F., Bogaert P. i in., *Balancing risk in ophthalmic prescribing: assessing the safety of anti-VEGF therapies and the risks associated with unlicensed medicines*, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2012) 250:1563–1571



40. Klettner A., Roider J., *Comparison of Bevacizumab, Ranibizumab, and Pegaptanib In Vitro: Efficiency and Possible Additional Pathways*, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49: 4523–4527
41. McConnell V., Silvestri G., *Age-related macular degeneration*. Ulster Med. J., 2005, 74: 82–92
42. Mitchell P., Korobelnik J-F., Lanzetta P., *Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials*, Br J Ophthalmol 2010;94:2–13
43. NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia, Informator o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2013 roku
44. NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia, *Statystyki JGP, Grupa B01, Leczenie wysiękowej postaci AMD werteporfiną przy zastosowaniu terapii fotodynamicznej, 2012*, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=BYdcAOcy1W0%3d> (data dostępu: 12.06.2013)
45. NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia, *Statystyki JGP, Grupa B02, Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszklistkowych przeciwciała monoklonalnego, 2012*, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=lsUGy4lqj5l%3d> (data dostępu: 12.06.2013)
46. NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia, *Statystyki JGP, Grupa B84, Małe zabiegi witreoretinalne, 2012*, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=PYaM8DGEhGg%3d> (data dostępu: 12.06.2013)
47. NICE, National Institute for Clinical Excellence, *Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration*, July 2013
48. NICE, National Institute for Clinical Excellence, *Guidance on the use of photodynamic therapy for age-related macular degeneration*, September 2003.
49. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, *Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration*, August 2008, last modified May 2012
50. Nowak J.Z., *Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy*. Pharmacol. Rep., 2006; 58: 353–363
51. Nowak J.Z., Bienias W., *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) etiopatogeneza i strategie terapeutyczne*. Postępy Hig Med. Dosw, 2007; 61: 83-94
52. Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q., i.in., *Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab*, Angiogenesis (2012) 15:171–185

53. Pascolini D., Mariotti SP., *Global estimates of visual impairment: 2010*. British Journal of Ophthalmology 2012, 96: 614-618
54. PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, *Aflibercept, Bayer Australia Pty Ltd.*, March 2012
55. PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, *Ranibizumab, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd.*, March 2007
56. PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, *Verteporfin, powder for i.v. infusion, 15 mg, Visudyne®*, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd, November 2005
57. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 28.06.2013)
58. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_pr\\_eop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_pr_eop.pdf) (data dostępu 28.06.2013r.)
59. RCO, The Royal College of Ophthalmologists, *Age-Related Macular Degeneration Guidelines for Management*, February 2009
60. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
61. Rudge J.S., Holash J., Hylton D., *VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Nov 20;104(47):18363-70
62. Schmidt-Erfurth U., Scholtzer-Schrehard U., Cursiefen C., et al. *Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3 and pigment epithelium-derived growth factor*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003, 44: 4473–4480
63. SERV, Spanish Retina and Vitreous Society, *Guidelines of Clinical Practice of the SEVR Treatment of Exudative Age-Related Macular Degeneration (AMD)*, Arch Soc Esp Oftalmol 2009; 84, 333-344
64. SMC, Scottish Medicines Consortium, *Aflibercept 40mg/mL solution for intravitreal injection (Eylea®)*, No. (857/13), 08 March 2013
65. SMC, Scottish Medicines Consortium, *Pegaptanib 0,3 mg, solution for intravitreal injection (Macugen®)*, No. (290/06), 7 July 2006

66. SMC, Scottish Medicines Consortium, *Ranibizumab 10 mg/ml solution for intravitreal injection (Lucentis®)*, No. (381/07), 4 May 2007
67. Soubrane G., Cruess A., Lotery A., i.in., *Burden and Health Care Resource Utilization in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Findings of a Multicountry Study*, Arch Ophthalmol. 2007;125(9):1249-1254
68. Sparrow J.R., Boulton M., *RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology*. Exp. Eye Res. 2005; 80: 595–606
69. Spivey B.E., *The Challenge of Vision Loss: The Need for Advocacy*, World Ophthalmology Congress 2008, Hong Kong, June 27, 2008, Advocacy Session
70. Stankiewicz A., Figurska M., *Postępy w diagnostyce i leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem*, Przewodnik Lekarza, 2011; 1, 216-220
71. Stankiewicz A., Figurska M., *Współczesna terapia AMD*, Przewodnik Lekarza, 2010; 2:153-158
72. Stankiewicz A., *Patogeneza zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem – Przewodnik diagnostyki i terapii*, Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2010, wydanie 1, s. 7-15
73. Suner I.J., Kokame G.T., Yu E., *Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials*, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Aug;50(8):3629-35
74. Tailor R., Beasley R., Yang Y., i.in., *Evaluation of patients' experiences at different stages of the intravitreal injection procedure – what can be improved?*, Clinical Ophthalmology 2011;5 1499–1502
75. The NHS North East Treatment Advisory Group, *Aflibercept (Eylea®) for neovascular age-related macular degeneration*, 2013, <http://www.netag.nhs.uk/files/recommendations/NETAG%20decision%20summary%20notice%20-%20Aflibercept%20for%20AMD%20-%20Jan2013.pdf> (06.06.2013)
76. Traboulsi E.I., *The challenges and surprises of studying the genetics of age-related macular degeneration*. Am. J. Ophthalmol., 2005; 139: 908–911
77. Tuo J., Bojanowski C.M., Chan C.C., *Genetic factors of age-related macular degeneration*. Progr. Retin. Eye Res., 2004; 23: 229–249
78. URPLW MiPB, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Ważne Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Avastin® (bewacyzumab)*, 09.02.2009
79. Warburton S., Southwick K., Hardman R.M., et al. *Examining the proteins of functional retinal lipofuscin using analysis as a guide for understanding its origin*. Mol. Vis., 2005; 11: 1122–1134

80. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., i in. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
81. Wells GA, Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu 28.06.2013r.)
82. Zagórski Z., *Dostęp do nowoczesnych procedur okulistycznych w Polsce*, Academia Ophthalmologica Internationalis Chair XLVIII, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra Okulistyki im. Prof. Krwawicza, <http://www.korektorzdrowia.pl/cms/Konferencje/Zrealizowane-seminaria/PREZEZTACJE--z-seminariow-Fundacji-WHC/Materia%C5%82y-do-pobrania/prof--Zagorski-Dostep-do-nowoczesnych-procedur-oku.aspx> (data dostępu: 06.06.2012r.)
83. Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.
84. Zarządzenie Nr 34/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, z późniejszymi zmianami z dnia 30 sierpnia 2013 r.

**Publikacje włączone do analizy I etap:**

85. Frampton J.E, *Ranibizumab: A review of its use in the treatment of neovascular age-related macular degeneration*, *Drugs and Aging* 2013, 30 (5) (pp 331-358)

**Publikacje włączone do analizy II etap:**

86. European Medicines Agency, *Assessment report, Eylea, aflibercept, Procedure No.:* EMEA/H/C/002392/, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002392/WC500135744.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002392/WC500135744.pdf) (data dostępu 28.06.2013)
87. European Medicines Agency, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Eylea®*, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002392/WC500135815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf) (data dostępu 28.06.2013)
88. Heier JS, Brown DM, Chong V, i.in., *Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration*, *Ophthalmology* 2012, Dec;119(12):2537-48 wraz z erratą

89. Ho V.Y., Yeh S., Olsen T.W., i.in., *Short-Term Outcomes of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Eyes Previously Treated With Other Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors*, Am J Ophthalmol 2013;156:23–28

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów etap I:**

90. Ahmadi M.A., Lim J.I., *Pharmacotherapy of age-related macular degeneration.*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2008, 9 (17) (pp 3045-3052)

91. Andreoli C.M., Miller J.W., *Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease.*, Current Opinion in Ophthalmology 2007, 18 (6) (pp 502-508)

92. Anonymous., *Aflibercept: AVE 0005, AVE 005, AVE0005, VEGF Trap - Regeneron, VEGF Trap (R1R2), VEGF Trap-Eye.*, Drugs in R & D 2008, 9(4):261-9

93. Beutel J., Rudolf M., Grisanti S., *Current and future therapies for age-related macular degeneration.*, Expert Opinion on Emerging Drugs 2009, 14 (2) (pp 341-362)

94. Bhisitkul R.B., Stewart J.M., *Alternative anti-VEGF treatment regimens in exudative age-related macular degeneration.*, Expert Review of Ophthalmology 2010, 5 (6) (pp 799-809)

95. Browning D.J., Kaiser P.K., Rosenfeld P.J., i.in., *Aflibercept for age-related macular degeneration: A game-changer or quiet addition?.*, American Journal of Ophthalmology 2012, 154 (2) (pp 222-226)

96. Chang J.-H., Garg N.K., Lunde E., i.in., *Corneal Neovascularization: An Anti-VEGF Therapy Review.*, Survey of Ophthalmology 2012, 57 (5) (pp 415-429)

97. Chappelow A.V., Kaiser P.K., *Neovascular age-related macular degeneration: Potential therapies.*, Drugs 2008, 68 (8) (pp 1029-1036)

98. Chiang A., Regillo C.D., *Preferred therapies for neovascular age-related macular degeneration.*, Current Opinion in Ophthalmology 2011, 22 (3) (pp 199-204)

99. Chong V., *Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors.*, Ophthalmologica 2012, 227 (SUPPL. 1) (pp 2-10)

100. Ciulla T.A., Rosenfeld P.J., *Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration.*, Current opinion in ophthalmology 2009. 20 (3) (pp 158-165)

101. Costagliola C., Agnifili L., Arcidiacono B., i.in., *Systemic thromboembolic adverse events in patients treated with intravitreal anti-VEGF drugs for*

- neovascular age-related macular degeneration.*, Expert Opinion on Biological Therapy 2012, 12 (10) (pp 1299-1313)
102. Csaky K., Do D.V., *Safety Implications of Vascular Endothelial Growth Factor Blockade for Subjects Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies.*, American Journal of Ophthalmology 2009, 148 (5) (pp 647-656)
103. Dixon J.A., Oliver S.C.N., Olson J.L., *VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration.*, Expert Opinion on Investigational Drugs 2009, 18 (10) (pp 1573-1580)
104. Fong A.H., Lai T.Y., *Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema*, Clin Interv Aging. 2013;8:467-83
105. Frampton J.E., *Aflibercept for intravitreal injection : in neovascular age-related macular degeneration.*, Drugs & Aging 2012 Oct, 29(10):839-46
106. Freund K.B., Mrejen S., Gallego-Pinazo R., *An update on the pharmacotherapy of neovascular age-related macular degeneration*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2013, 14 (8) (pp 1017-1028)
107. Hariprasad S.M., Major J.C., *Current concepts in managing wet AMD suboptimally responsive to anti-VEGF therapy*, Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2013 May 1;44(3):225-6
108. Haller J.A., *Current anti-vascular endothelial growth factor dosing regimens: Benefits and burden*, Ophthalmology 2013, 120 (5 SUPPL.) (pp S3-S7)
109. Hubschman J.P., Reddy S., Schwartz S.D., *Age-related macular degeneration: Experimental and emerging treatments.*, Clinical Ophthalmology 2009, 3 (1) (pp 167-174)
110. Kaiser P.K., *Emerging therapies for neovascular age-related macular degeneration: Drugs in the pipeline*, Ophthalmology 2013, 120 (5 SUPPL.) (pp S11-S15)
111. Lally D.R., Gerstenblith A.T., Regillo C.D., *Preferred therapies for neovascular age-related macular degeneration.*, Current Opinion in Ophthalmology 2012, 23 (3) (pp 182-188)
112. Locasale J.W., Zeskind B.J., *Maximizing the efficacy of angiogenesis inhibitors.*, Journal of Clinical Oncology 2012, 30 (3) (pp 337-338)
113. Ohr M., Kaiser P.K., *Aflibercept in wet age-related macular degeneration: a perspective review*, Ther Adv Chronic Dis (2012) 3(4) 153–161

114. Ohr M., Kaiser P.K., *Intravitreal aflibercept injection for neovascular (wet) age-related macular degeneration.*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2012, 13 (4) (pp 585-591)
115. Pieramici D.J., Rabena M.D., *Anti-VEGF therapy: Comparison of current and future agents.*, Eye 2008, 22 (10) (pp 1330-1336)
116. Renouf D.J., Velazquez-Martin J.P., Simpson R., i.in., *Ocular toxicity of targeted therapies.*, Journal of Clinical Oncology 2012, 30 (26) (pp 3277-3286)
117. Rolfsen M.L., Frisard N.E., Stern E.M., i.in., *Corneal neovascularization: A review of the molecular biology and current therapies*, Expert Review of Ophthalmology 2013, 8 (2) (pp 167-189)
118. Scott A.W., Bressler S.B., *Long-term follow-up of vascular endothelial growth factor inhibitor therapy for neovascular age-related macular degeneration*, Curr Opin Ophthalmol 2013, 24:190–196
119. Sivaprasad S., Hykin P, *What is new in the management of wet age-related macular degeneration?*, British Medical Bulletin 2013; 105: 201–211
120. Stewart M.W., *Aflibercept (VEGF Trap-Eye) for the treatment of exudative age-related macular degeneration*, Expert Rev. Clin. Pharmacol. (2013) 6(2), 103–113
121. Stewart M.W., *Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: focus on aflibercept*, Clinical Ophthalmology 2012;6 1175–1186
122. Stewart M.W., *Review of Aflibercept for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration*, Clinical Medicine Insights: Therapeutics 2013;5 81–93
123. Stewart M.W., *The Expanding Role of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors in Ophthalmology*, Mayo Clin Proc. 2012;87(1):77-88
124. Thomas M., Mousa S.S., Mousa S.A., *Comparative effectiveness of aflibercept for the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration*, Clinical Ophthalmology 2013; 7 495–501
125. Troutbeck R., Al-Qureshi S., Guymer R.H., i.in., *Therapeutic targeting of the complement system in age-related macular degeneration: A review.*, Clinical and Experimental Ophthalmology 2012, 40 (1) (pp 18-26)
126. Vedula S.S., Krzystolik M.G., *Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration.*, Cochrane Database of Systematic Reviews. (2) , 2008. Article Number: CD005139.

127. Williams M.A., Chakravarthy U., *Will VEGF Trap-Eye reduce the treatment burden in neovascular age-related macular degeneration?.*, Expert Review of Ophthalmology 2011, 6 (5) (pp 513-516)
128. Yeh S., Albin T.A., Moshfeghi A.A., i.in., *Uveitis, the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT), and intravitreal biologics for ocular inflammation.*, American Journal of Ophthalmology 2012, 154 (3) (pp 429-435.e2)
129. Zarbin M., Szirth B., *Current treatment of age-related macular degeneration.*, Optometry and Vision Science 2007, 84 (7) (pp E559-E572)

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów etap II:**

130. Bakall B., Folk J.C., Boldt H.C., i.in., *Aflibercept Therapy for Exudative Age-related Macular Degeneration Resistant to Bevacizumab and Ranibizumab*, Am J Ophthalmol. 2013 Jul;156(1):15-22
131. Brown D.M., Heier J.S., Ciulla T., i in., *Primary endpoint results of a phase II study of vascular endothelial growth factor trap-eye in wet age-related macular degeneration.*, Ophthalmology 2011. 118 (6) (pp 1089-1097)
132. Cho H., Shah C.P., Weber M., i.in., *Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab*, Br J Ophthalmol 2013 Jun 13. [Epub ahead of print]
133. Kumar N., Marsiglia M., Mrejen S., i.in., *Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration*, Retina. 2013 Mar 30., [Epub ahead of print]
134. Nguyen Q.D., Shah S.M., Browning D.J., i.in., *A Phase I Study of Intravitreal Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration.*, Ophthalmology 2009, 116 (11) (pp 2141-2148.e1)
135. Nguyen QD, Shah SM, Hafiz G, i.in., *A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration.*, Ophthalmology 2006, vol 113 no 9, 1522.e1-1522.e14
136. Penha F.M., Gregori G., Garcia Filho C.A., *Quantitative changes in retinal pigment epithelial detachments as a predictor for retreatment with anti-VEGF therapy*, Retina. 2013 Mar;33(3):459-66
137. Yonekawa Y., Andreoli C., Miller J.B., *Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration*, Am J Ophthalmol. 2013 Jul;156(1):29-35



**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów etap III:**

138. Barbazetto I., Saroj N., Shapiro H., i.in., *Dosing regimen and the frequency of macular hemorrhages in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab.*, Retina 2010, 30 (9) (pp 1376-1385)
139. Barbazetto I.A., Saroj N., Shapiro H., i.in., *Incidence of New Choroidal Neovascularization in Fellow Eyes of Patients Treated in the MARINA and ANCHOR Trials.*, American Journal of Ophthalmology 2010, 149 (6) (pp 939-946.e1)
140. Bressler N.M., Boyer D.S., Williams D.F., i.in., *Cerebrovascular accidents in patients treated for choroidal neovascularization with ranibizumab in randomized controlled trials.*, Retina 2012, 32 (9) (pp 1821-1828)
141. Bressler N.M., Chang T.S., Fine J.T., i.in., *Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: A randomized clinical trial.*, Archives of Ophthalmology 2009, 127 (1) (pp 13-21)
142. Bressler N.M., Chang T.S., Suner I.J., i.in., *Vision-Related Function after Ranibizumab Treatment by Better- or Worse-Seeing Eye. Clinical Trial Results from MARINA and ANCHOR.*, Ophthalmology 2010, 117 (4) (pp 747-756.e4)
143. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M., i.in., *Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration.*, New England Journal of Medicine 2006, 355 (14) (pp 1432-1444)
144. Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K., i.in., *Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study.*, Ophthalmology 2009, 116 (1) (pp 57-65.e5)
145. Cunningham Jr. E.T., Feiner L., Chung C., i.in., *Incidence of retinal pigment epithelial tears after intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration.*, Ophthalmology 2011, 118 (12) (pp 2447-2452)
146. Kaiser PK., Brown DM., Zhang K. , i.in., *Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results.*, American Journal of Ophthalmology 2007 Dec., 144(6):850-857
147. Rosenfeld PJ., Shapiro H., Ehrlich JS., i.in., *Cataract surgery in ranibizumab-treated patients with neovascular age-related macular degeneration from the phase 3 ANCHOR and MARINA trials.*, American Journal of Ophthalmology 2011 Nov., 152(5):793-8
148. Sadda S.R., Stoller G., Boyer D.S., i.in., *Anatomical benefit from ranibizumab treatment of predominantly classic neovascular age-related macular degeneration in the 2-year ANCHOR study.*, Retina 2010, 30 (9) (pp 1390-1399)

149. Suner I.J., Kokame G.T., Yu E., i.in., *Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials.*, Investigative ophthalmology & visual science 2009, 50 (8) (pp 3629-3635)
150. Ziemssen F., Gelissen F., *Macular translocation - a therapeutic approach for neovascular macular degeneration in the era of anti-VEGF therapy?.*, Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2009, 226 (1) (pp 31-37)
151. Zweifel S.A., Saroj N., Shapiro H., i.in., *The effect of fellow eye visual acuity on visual acuity of study eyes receiving ranibizumab for age-related macular degeneration.*, Retina 2012, 32 (7) (pp 1243-1249)