



IGNORANTIA NOCET

# LUCENTIS<sup>®</sup> (RANIBIZUMAB) W LECZENIU CHORÓB PLAMKI

ANALIZA KLINICZNA  
TOM II

LECZENIE NEOWASKULARNEJ (WYSIĘKOWEJ) POSTACI ZWYRODNIENIA PLAMKI  
ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM (AMD)

Wersja 1.0

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Novartis Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 21 marca 2014 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszek**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszek@mahta.pl](mailto:cezary.pruszek@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>9</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>9</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Źródła danych .....	11
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	12
3.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne.....	12
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	12
3.4.1. Strategia wyszukiwania .....	12
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	13
3.4.3. Badania włączone .....	17
3.5. Ocena jakości badań.....	20
3.6. Analiza statystyczna.....	20
3.7. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	23
3.7.1. Punkty końcowe .....	27
3.7.2. Ocena homogeniczności .....	31
<b>3.8. Ocena skuteczności ranibizumabu względem afliberceptu .....</b>	<b>34</b>
3.8.1. Jakość życia.....	35
3.8.2. Zachowana ostrość wzroku .....	36
3.8.3. BCVA.....	39

---

---

3.8.4. Ostrość widzenia .....	40
3.8.5. Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji.....	43
3.8.6. Grubość siatkówki .....	43
3.8.7. „Sucha” siatkówka.....	44
3.9. Podsumowanie oceny skuteczności.....	45
<b>3.10. Ocena bezpieczeństwa ranibizumabu względem afliberceptu .....</b>	<b>50</b>
3.10.1. Zgony .....	52
3.10.2. Działania niepożądane .....	52
3.10.3. Ciężkie działania niepożądane .....	53
3.10.4. Działania niepożądane związane z iniekcją leku .....	53
3.10.5. Ciężkie działania niepożądane związane z iniekcją leku .....	54
3.10.6. Zdarzenia niepożądane ogółem .....	54
3.10.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem .....	55
3.10.8. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji APTC .....	56
3.10.9. Nadciśnienie tętnicze .....	59
3.10.10. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	59
3.10.11. Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	60
3.10.12. Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku .....	62
3.10.13. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku.....	68
3.10.14. Zdarzenia niepożądane niedotyczące narządu wzroku .....	75
3.10.15. Ciężkie zdarzenia niepożądane niedotyczące narządu wzroku .....	92

---

---

3.11. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa .....	128
3.12. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa .....	143
<b>4. Ograniczenia.....</b>	<b>148</b>
<b>5. Załączniki .....</b>	<b>149</b>
5.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	150
5.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	151
5.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	152
5.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	153
5.4.1. Badania randomizowane .....	153
5.4.2. Rejestry.....	161
5.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	164
5.6. Skale oceny jakości badań.....	168
5.7. Zdarzenia niepożądane, których nie odnotowano w żadnej z grup.....	172
5.8. Wykresy <i>forest-plot</i> – ocena skuteczności.....	174
5.8.1. Jakość życia.....	174
5.8.2. Zachowana ostrość wzroku .....	174
5.8.3. BCVA .....	175
5.8.4. Ostrość widzenia.....	175
5.8.5. Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji.....	177
5.8.6. Grubość siatkówki .....	177
5.8.7. „Sucha” siatkówka.....	178

---

---

5.9. Wykresy <i>forest-plot</i> ocena bezpieczeństwa.....	178
5.9.1. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji APTC .....	178
5.9.2. Nadciśnienie tętnicze .....	180
5.9.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	180
5.9.4. Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku .....	181
5.9.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku .....	184
5.9.6. Zdarzenia niepożądane niedotyczące narządu wzroku .....	188
5.9.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane niedotyczące funkcjonowania narządu wzroku.....	199
<b>6. Spis tabel .....</b>	<b>219</b>
<b>7. Spis rysunków .....</b>	<b>228</b>
<b>8. Bibliografia.....</b>	<b>240</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AFL	aflibercept
AMD	ang. <i>age-related macular degeneration</i> – zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
anty-VEGF	ang. <i>anti-vascular endothelial growth factor</i> – inhibitory czynnika wzrostu śródbłonki naczyniowego
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APTC	ang. <i>Antiplatelet Trialists' Collaboration</i> – kryteria powikłań zakrzepowo-zatorowych
BCVA	ang. <i>best corrected visual acuity</i> – najlepsza skorygowana ostrość wzroku
BEW	bewacyzumab
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CFT	ang. <i>central foveal thickness</i> – grubość siatkówki w centrum dołka
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CNV	ang. <i>choroidal neovascularization</i> – neowaskularyzacja naczyniówkowa
DME	ang. <i>diabetic macular edema</i> – cukrzycowy obrzęk plamki
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETDRS	ang. <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> – tablica służąca do oceny ostrości wzroku
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>Good Clinical Practice</i> – Dobra Praktyka Kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
H	homogeniczność
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NEI VFQ-25	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
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

Skrót	Rozwinięcie
NNH	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
NNT	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
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OCT	ang. <i>optical coherence tomography</i> – optyczna koherentna tomografia
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PDT	ang. <i>photodynamic therapy</i> – terapia fotodynamiczna
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RAN	ranibizumab
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
PSUR	ang. <i>periodic safety update report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa



---

## 1. Cel analizy

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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Lucentis® (ranibizumab) stosowanego w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*) jest 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 sytuacji, gdyby nie 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 w sprawie minimalnych wymagań* 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 odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд 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 w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* 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 Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

Tabele ze sprawdzeniem zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przedstawiono w osobnej części dokumentu, zawierającej podsumowanie poszczególnych części analizy klinicznej.

## 3. Przegląd systematyczny

### 3.1. Źródła danych

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

- ⊗ Medline (przez Pubmed),
- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ranibizumabu 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 Leków), 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.

## **3.2. Selekcja odnalezionych badań**

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.4.2.

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

Wnioski z odnalezionych przeglądów oraz ich charakterystyki zamieszczono w oddzielnym dokumencie.

## **3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne**

### **3.4.1. Strategia wyszukiwania**

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (zwyrodnienie plamki związane z wiekiem) oraz interwencji badanej (ranibizumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już podzielone na odpowiednie kategorie pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami jak również umożliwiającej odnalezienie badań dla porównania ranibizumabu względem dowolnego komparatora, umożliwiających wykonanie porównania pośredniego (w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących ranibizumab względem komapratora). Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość

---

---

wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii.

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 [REDACTED].

Na stronach EMA, FDA oraz URPLWMIPIB zastosowano czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ranibizumabu w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Zastosowano zapytanie odnoszące się do nazwy substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem (AFL) oraz w przypadku nieodnalezienia publikacji porównujących ranibizumab względem komparatora, badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć oprócz badań eksperymentalnych również 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 5.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 5.3.

### **3.4.2. 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:** dorośli chorzy na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem;
- ⊕ **interwencja:** ranibizumab w postaci iniekcji doszkliskowych stosowany dawce zalecanej w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®* [11];
- ⊕ **komparator:**
  - ⊗ aflibercept (AFL) w postaci iniekcji doszkliskowych stosowany w schemacie dawkowania zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Eylea®* [2];
  - ⊗ w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy brak komparatora;
- ⊕ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)<sup>1</sup>, badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa)<sup>2</sup>, rejestry (ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji<sup>3</sup>), 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;
- ⊕ **komparator:** niezgodny z założonymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, inny niż wyżej wymieniony (nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych);

---

<sup>1</sup> liczba chorych w każdej z grup minimum 10;

<sup>2</sup> liczba chorych w każdej z grup minimum 10;

<sup>3</sup> Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora; badanie włączano, jeśli w jego opisie autorzy wskazali jednoznacznie, że jest to rejestr;

---

- ⊕ **punkty końcowe:** nie dotyczy<sup>4</sup>;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne: (przeglądy systematyczne, przeglądy niesystematyczne), opisy przypadków, opracowania pogładowe, badania jednoramienne nie będące rejestrami, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytycznymi AOTM, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe.

Nie wyszukiwano danych do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa dla wybranych komparatorów. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### **Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa:**

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem;
- ⊕ **interwencja:** ranibizumab w postaci iniekcji doszklstkowych stosowany w dawce zalecanej w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®* [11];
- ⊕ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** publikacje dotyczące oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim;

#### **Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa:**

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy cukrzycowy obrzęk plamki;

---

<sup>4</sup> Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

- 
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona np. ranibizumab w innej dawce niż 0,5 mg;
  - ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
  - ⊕ **metodyka:** inna niż wyżej wymieniona.
-



### 3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 420 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 15 publikacji;
- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 36 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLWMIpB, w której nie odnaleziono publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów oraz przeglądzie referencji ostatecznie do analizy włączono 8 publikacji.

Włączono 2 badania eksperymentalne, tj. *VIEW 1* i *VIEW 2*<sup>5</sup> (publikacje *Heier 2012* [17], *Schmidt-Erfurth 2014* [21] oraz raport *EMA 2012* [13] dotyczące obu badań) porównujące ranibizumab z afliberceptem<sup>6</sup>.

Ponadto do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono

- ⊕ badanie *LUMINOUS* (publikacja *Holz 2013* [19]) (retrospektywna analiza czterech wieloośrodkowych rejestrów rutynowej praktyki klinicznej) a jego wyniki uzupełniono w oparciu o publikacje dotyczące poszczególnych rejestrów, tj. publikacje *Finger 2013* [14], *Hjelmqvist 2011* [18] oraz *Rakic 2013* [20]<sup>7</sup>;
- ⊕ badanie *Gillies 2013* [16] (badanie prospektywne obserwacyjne na podstawie rejestru rutynowej praktyki klinicznej).

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIpB odnaleziono 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych

---

<sup>5</sup> w badaniach tych dawka RAN jest zgodna z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®*, jednak schemat podawania nie jest w pełni zgodny, zdecydowano jednak, że może to stanowić ograniczenie tego badania nie stanowi jednak podstawy do wykluczenia z analizy;

<sup>6</sup> badania *VIEW 1* i *VIEW 2*, zostały zaprojektowane w celu porównania afliberceptu względem ranibizumabu, jednak w nieniejszej analizie wyniki oceniano dla porównania ranibizumabu względem afliberceptu;

<sup>7</sup> nie zidentyfikowano publikacji dotyczącej rejestru holenderskiego. Aktualnie jego wyniki zawarte zostały jedynie w publikacji *Holz 2013*;

---

danych dotyczących profili bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, tj. *Charakterystykę Produktu Leczniczego Lucentis®* [11] oraz publikację wydaną przez FDA w 2013 roku [15]. Zostały one opisane w oddzielnym dokumencie (w którym przedstawiono analizę bezpieczeństwa ranibizumabu na podstawie *Charakterystyk Produktów Leczniczych* oraz Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie).

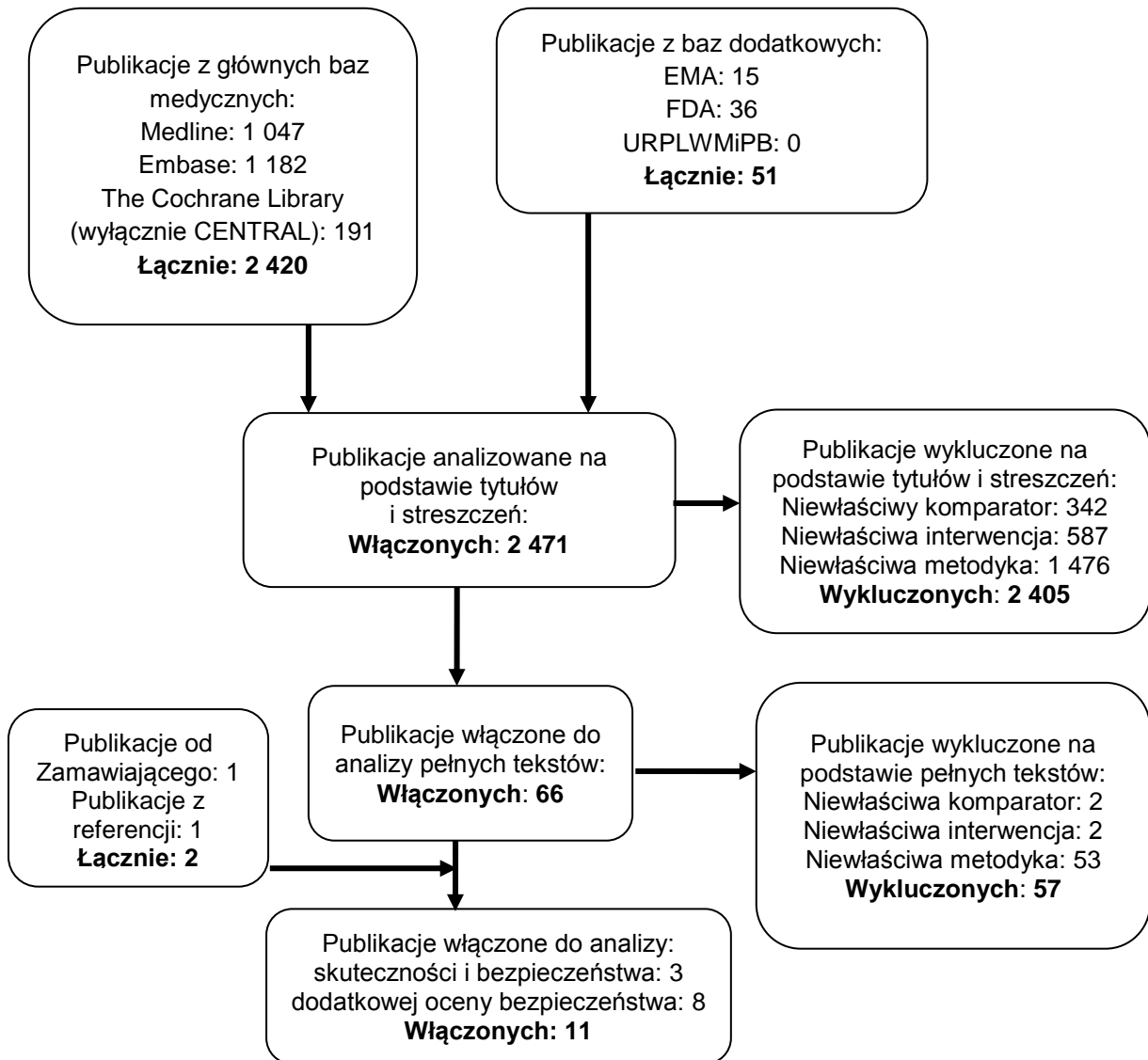
Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 1 badanie trwające, w fazie przed rekrutacją chorych oraz 1 badanie trwające, w którym aktualnie trwa rekrutacja uczestników. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 5.1.

Dodatkowo włączono dane od Zamawiającego, tj. okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa produktu Lucentis® (PSUR, ang. *periodic safety update report*) [12], które zostały przedstawione w oddzielnym dokumencie. Dane te zostaną dołączone do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). 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 5.5.

---

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [7]

### 3.5. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [5]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [9] a rejestry zarówno w skali NOS, jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [8]. W załączniku 5.6 przedstawiono wzory skali (Tabela 87, Tabela 88, Tabela 89).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [3] (Tabela 90).

### 3.6. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu w porównaniu z afliberceptem porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. odsetek chorych z zachowaną ostrością wzroku) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. 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 BCVA, ang. *best corrected visual acuity* – najlepsza skorygowana ostrość wzroku) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

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 istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0.

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 5.2 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 5.2. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość  $I^2$  przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 1.**  
**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
<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	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny 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

### 3.7. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono dwa badania randomizowane podwójnie zaślepienie (*VIEW 1* oraz *VIEW 2*), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo RAN względem AFL. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w obu badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*), jeśli dla pierwszorzędowego punktu końcowego (populacja PP) zostanie wykazana nie mniejsza skuteczność afliberceptu względem ranibizumabu (*non-inferiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na maksymalną liczbę punktów w obu badaniach.

Terapię w obu badaniach stosowano maksymalnie przez 96 tygodni (w 52 tyg. następowała zmiana schematu dawkowania). W badaniach uczestniczyli dorośli chorzy z poddołkową neowaskularyzacją naczyńkową powstałą w przebiegu AMD.

Liczebność populacji w obu badaniach była zbliżona i wynosiła w każdej z grup ok. 300 chorych.

W obu badaniach w grupie badanej stosowano ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie w postaci iniekcji doszkliskowych. W badaniach tych dawka RAN jest zgodna z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®*, jednak schemat podawania nie jest w pełni zgodny, ponieważ w praktyce klinicznej liczba stosowanych dawek RAN może być niższa, jeśli dawkowanie będzie ustalane w oparciu o ocenę maksymalnej ostrości wzroku. W badaniach nie można jednoznacznie określić, ilu chorych spełniałoby kryteria do zastosowania zmniejszonej liczby iniekcji. W grupie kontrolnej podawano aflibercept w dawce 2 mg co 4 tygodnie, w tygodniach 0; 4 i 8, a następnie co 8 tyg. w postaci iniekcji doszkliskowych. Po 52 tygodniach zmieniono schemat dawkowania. Leki stosowano nie częściej niż co 4 tygodnie i nie rzadziej niż co 3 miesiące<sup>8</sup>.

Ponadto do analizy włączono 2 badania opierające się na rejestrach praktyki klinicznej, tj. *LUMINOUS* (publikacja *Holz 2013*) i *Gillies 2013*. Publikacjom przyznano dwa punkty za dobór próby oraz trzy punkty za punkt końcowy w skali NOS. Okres obserwacji wynosił w obu przypadkach 12 miesięcy.

<sup>8</sup> W badaniu analizowano również wyniki dla dwóch innych grup, w których stosowano aflibercept jednak schemat dawkowania w tych badaniach nie był zgodny z tym opisanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Eylea®*

---

Publikacje dotyczyły leczenia dorosłych chorych z wysiękową postacią AMD. Liczebność grup w publikacjach *Holz 2013* i *Gillies 2013* była wysoka i wynosiła odpowiednio 4 444 chorych i 1 370 (oczu) chorych. W pierwszym z nich stosowano 3 dawki RAN 0,5 mg podawane co miesiąc, a następnie według potrzeby w oparciu o wyniki ostrości wzroku oraz wyniki diagnostyczne optycznej koherentnej tomografii (OCT, ang. *optical coherence tomography*), jak również ocenę lekarza prowadzącego. W drugiej publikacji 91% chorych stosowało RAN, a pozostali chorzy przyjmowali BEW<sup>9</sup>. Wszelkie decyzje dotyczące leczenia pozostawały całkowicie w gestii lekarza prowadzącego oraz chorego.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę każdego z nich zamieszczono w Załączniku (rozdział 5.4.)

---

<sup>9</sup> stanowi to ograniczenie analizy, niemniej z uwagi na liczebność próby zdecydowano o przedstawieniu danych z tej publikacji

---



**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (RAN)	Komparator (AFL)
VIEW 1	RCT, podwójnie zaślepione; IIA; <i>non-inferiority</i> dla pierwszorzędowego punktu końcowego a następnie* <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	96 tyg. (52 tyg. a następnie zmiana schematu dawkowania i kontynuacja do 96 tyg.)	Dorośli chorzy z poddołkową neowaskularyzacją naczyniówkową powstałą w przebiegu AMD	Grupa badana: N=304 Grupa kontrolna: N=301	Ranibizumab 0,5 mg co 4 tygodnie w postaci iniekcji doszklistkowych	Aflibercept 2 mg co 4 tygodnie, w tygodniach 0; 4 i 8, a następnie co 8 tyg. w postaci iniekcji doszklistkowych
						Po 52 tygodniach zmieniono schemat dawkowania. Leki stosowano nie częściej niż co 4 tygodnie i nie rzadziej niż co 3 miesiące	
VIEW 2	RCT, podwójnie zaślepione; IIA; <i>non-inferiority</i> dla pierwszorzędowego punktu końcowego a następnie* <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	96 tyg. (52 tyg. a następnie zmiana schematu dawkowania i kontynuacja do 96 tyg.)	Dorośli chorzy z poddołkową neowaskularyzacją naczyniówkową powstałą w przebiegu AMD	Grupa badana: N=291 Grupa kontrolna: N=306	Ranibizumab 0,5 mg co 4 tygodnie w postaci iniekcji doszklistkowych	Aflibercept 2 mg co 4 tygodnie, w tygodniach 0; 4 i 8, a następnie co 8 tyg. w postaci iniekcji doszklistkowych
						Po 52 tygodniach zmieniono schemat dawkowania. Leki stosowano nie częściej niż 4 tygodnie i nie rzadziej niż co 3 miesiące	
LUMINOUS	Retrospektywna analiza bezpieczeństwa na podstawie rejestrów	<p><b>Skala NOS:</b></p> <p>Dobór próby: **</p> <p>Porównywalność: n/d</p> <p>Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Skala NICE: 6/8</b></p>	12 miesięcy	Dorośli chorzy z wysiękową postacią AMD	Grupa badana: N=4 444	3 dawki RAN 0,5 mg podawane co miesiąc, następnie lek podawany wg potrzeby w oparciu o wyniki ostrości wzroku oraz wyniki diagnostyczne (OCT) oraz ocenę lekarza prowadzącego (terapię prowadzono zgodnie z lokalną praktyką oraz z protokołami badań i lokalną licencją produktu)	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (RAN)	Komparator (AFL)
<i>Gillies 2013</i>	Badanie prospektywne obserwacyjne na podstawie rejestru	<b>Skala NOS:</b> Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** <b>Skala NICE:</b> 6/8	12 miesięcy	Dorośli chorzy z wsiękową postacią AMD	Grupa badana: N=1 370	RAN (91% chorych) <sup>10</sup> , wszelkie decyzje dotyczące leczenia pozostawały całkowicie w gestii lekarza prowadzącego oraz chorego	

\*jeśli wykazano nie mniejszą skuteczność afliberceptu względem ranibizumabu pozostałe punkty końcowe analizowano przy zastosowaniu podejścia *superiority*;

Źródło: opracowanie własne

<sup>10</sup> pozostali chorzy przyjmowali iniekcje doszklistkowe BEW;

### 3.7.1. Punkty końcowe

Według Cochrane Handbook [4] 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, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu AMD.

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ zmiana jakości życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25, ang. *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire – 25*) po 52 tyg.;
- ⊕ zachowana ostrość wzroku w populacji PP po 52 tyg.;
- ⊕ zachowana ostrość wzroku w populacji ITT po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊕ zmiana BCVA po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊕ BCVA wynosząca co najmniej 20/40 po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊕ częstość występowania redukcji, poprawy lub braku zmiany liczby liter na tablicy ETDRS (ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) w podziale na zakresy liczby uzyskanych liter po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊕ zmiana neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV, ang. *choroidal neovascularization*) [mm<sup>2</sup>] po 52 tyg.;
- ⊕ zmiana grubości siatkówki w centrum dołka (CFT, ang. *central foveal thickness*) [μm] po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊕ odsetek chorych z „suchą” siatkówką po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊕ profil bezpieczeństwa w czasie 52 tyg. i 96 tyg.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 3) oraz ich definicje (Tabela 4).

**Tabela 3.**  
**Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy**

Punkt końcowy	VIEW 1	VIEW 2
Zmiana jakości życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25)	Oceniano po 52 tyg.	Oceniano po 52 tyg.
Zachowana ostrość wzroku w populacji PP	Oceniano po 52 tyg.	Oceniano po 52 tyg.
Zachowana ostrość wzroku w populacji ITT	Oceniano po 52 tyg. i 96 tyg.	Oceniano po 52 tyg. i 96 tyg.
Zmiana BCVA	Oceniano po 52 tyg. i 96 tyg.	Oceniano po 52 tyg. i 96 tyg.
BCVA wynosząca co najmniej 20/40	Oceniano po 52 tyg. i 96 tyg.	Oceniano po 52 tyg. i 96 tyg.
Częstość występowania redukcji, poprawy lub braku zmiany liczby liter na tablicy ETDRS w podziale na zakresy liczby uzyskanych liter	Oceniano po 52 tyg. i 96 tyg.	Oceniano po 52 tyg. i 96 tyg.
Zmiana CNV [mm <sup>2</sup> ]	Oceniano po 52 tyg.	Oceniano po 52 tyg.
Zmiana CFT [μm]	Oceniano po 52 tyg. i 96 tyg.	Oceniano po 52 tyg. i 96 tyg.
Odsetek chorych z „suchą” siatkówką	Oceniano po 52 tyg. i 96 tyg.	Oceniano po 52 tyg. i 96 tyg.
<b>Bezpieczeństwo</b>		
Profil bezpieczeństwa	Oceniano w czasie 52 tyg. i 96 tyg.	Oceniano w czasie 52 tyg. i 96 tyg.

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 4.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2**

Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Jakość życia</b>			
VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)	Oceniana w skali NEI VFQ-25 (nie przedstawiono definicji skali)	Im wyższy wynik tym lepsza jakość życia związana z widzeniem.	U chorych na AMD za istotną klinicznie uznaje się poprawę o 4-6 punktów odpowiadającą zmianie o co najmniej 15-liter w skali BCVA (niektóre badania w tej populacji za istotną klinicznie zmianę o 10 punktów). W publikacji przyjęto 5-punktową zmianę wyniku, aby określić odsetek chorych w każdej z grup, u których wystąpiła istotna klinicznie zmiana [10]
<b>Zachowana ostrość wzroku</b>			
VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)	Pogorszenie ostrości wzroku o mniej niż 15 liter na tablicy ETDRS	Im większy odsetek chorych, u których stwierdzono pogorszenie ostrości wzroku o mniej niż 15 liter na tablicy ETDRS tym większa skuteczność leczenia.	b/d
<b>BCVA i ostrość widzenia</b>			
VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)	Oceniana za pomocą tablic ETDRS	Wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS oznacza poprawę ostrości wzroku, natomiast ich redukcja oznacza pogorszenie ostrości wzroku.	Zmiana wyniku o co najmniej 15 liter.

Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji</b>			
<i>VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</i>	Obszary widocznej neowaskularyzacji naczyniówkowej były identyfikowane na podstawie wyników badania angiograficznego, w którym uwidaczniano przeciekanie lub gromadzenie się barwnika.	Im niższy wynik tym skuteczność leku wyższa.	b/d
<b>CFT</b>			
<i>VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</i>	Oceniana za pomocą OCT	Pogrubienie siatkówki centralnej oznacza pogorszenie ostrości wzroku, natomiast zmniejszenie jej grubości oznacza poprawę ostrości wzroku.	b/d
<i>VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</i>	Oceniana za pomocą OCT	Pogrubienie siatkówki centralnej oznacza pogorszenie ostrości wzroku, natomiast zmniejszenie jej grubości oznacza poprawę ostrości wzroku.	b/d
<b>„Sucha” siatkówka</b>			
<i>VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</i>	„Sucha” siatkówka jako brak śródsiatkówkowego obrzęku plamki oraz brak płynu podsiatkówkowego.	Obecność suchej siatkówki wskazuje na poprawę stanu zdrowia chorego.	b/d

Źródło: opracowanie własne

---

### 3.7.2. Ocena homogeniczności

Wykonano ocenę homogeniczności badań *VIEW 1* i *VIEW 2*. Badania były zaprojektowane w ten sam sposób (takie same kryteria włączenia chorych, okres obserwacji) w związku z czym ich homogeniczność pod względem metodyki należy ocenić jako wysoką. Pod względem populacji dla większości analizowanych parametrów homogeniczność badań została oceniona jako wysoka lub średnia. Jedynie dla rozmiaru CNV i średniego obszaru zmiany homogeniczność została oceniona jako niska. Pod względem stosowanych interwencji badania były wysoce homogeniczne, a sposób definiowania punktów końcowych był taki sam w obu badaniach. W związku z powyższym uznano, że zasadne jest wykonanie metaanalizy dla wspólnych punktów końcowych.

Szczegółową ocenę homogeniczności zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
**Ocena homogeniczności badań VIEW 1 i VIEW 2**

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
		VIEW 1 (publikacja Heier 2012)		VIEW 2 (publikacja Heier 2012)					
		Grupa badana (RAN)	Grupa kontrolna (AFL)	Grupa badana (RAN)	Grupa kontrolna (AFL)				
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	304	301	291	306	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Liczba mężczyzn (%)	132 (43,4)	123 (40,9)	122 (41,9)	131 (42,8)	RD=0,01 (-0,06; 0,09)	RD=-0,02 (-0,10; 0,06)	Wysoka	Wysoka
	Średni wiek (SD) [lata]	78,2 (7,6)	77,9 (8,4)	73,0 (9,0)	73,8 (8,6)	MD=5,20 (3,86; 6,54)	MD=4,10 (2,75; 5,45)	Średnia	Średnia
	Rasa biała, n (%)	296 (97,4)	287 (95,3)	213 (73,2)	217 (70,9)	RD=0,24 (0,19; 0,30)	RD=0,21 (0,15; 0,26)	Średnia	Średnia
	Podstawowe kryterium włączenia chorych	Aktywna pierwotna poddołkowa neowaskularyzacja naczyniówkowa, która powstała w przebiegu AMD				n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Średnia liczba liter przeczytanych na tablicy ETDRS (SD)	54,0 (13,4)	55,7 (12,8)	53,8 (13,5)	51,6 (13,9)	MD=0,20 (-1,96; 2,36)	MD=4,10 (1,97; 6,23)	Wysoka	Średnia
	Liczba pacjentów BCVA wynoszącą co najmniej 20/40, (%)	13 (4,3)	20 (6,6)	8 (2,7)	10 (3,3)	RD=0,02 (-0,01; 0,04)	RD=0,03 (-0,0007; 0,07)	Wysoka	Wysoka
	Typ zmiany chorobowej, n (%)	dominująco klasyczna	82 (27,0)	71 (23,6)	70 (24,1)	88 (28,8)	RD=0,03 (-0,04; 0,10)	RD=-0,05 (-0,12; 0,02)	Wysoka
minimalnie klasyczna		101 (33,2)	110 (36,5)	104 (35,7)	106 (34,6)	RD=-0,03 (-0,10; 0,05)	RD=0,02 (-0,06; 0,10)	Wysoka	Wysoka
ukryta		115 (37,8)	118 (39,2)	116 (39,9)	110 (35,9)	RD=-0,02 (-0,10; 0,06)	RD=0,03 (-0,04; 0,11)	Wysoka	Wysoka



Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
		VIEW 1 (publikacja Heier 2012)		VIEW 2 (publikacja Heier 2012)					
		Grupa badana (RAN)	Grupa kontrolna (AFL)	Grupa badana (RAN)	Grupa kontrolna (AFL)				
Średni rozmiar CNV, (SD) [mm <sup>2</sup> ]	Średni rozmiar CNV, (SD) [mm <sup>2</sup> ]	6,53 (5,2)	6,57 (5,1)	7,59 (5,3)	7,75 (5,5)	MD=-1,06 (-1,90; -0,22)	MD=-1,18 (-2,02; -0,34)	Niska	Niska
	Średni rozmiar zmiany, (SD) [mm <sup>2</sup> ]	6,99 (5,5)	6,89 (5,2)	8,01 (5,7)	8,22 (5,9)	MD=-1,02 (-1,92; -0,12)	MD=-1,33 (-2,21; -0,45)	Niska	Niska
	Średnie CFT, (SD) [µm]	315,3 (108,3)	324,4 (111,2)	325,9 (110,9)	342,6 (124,0)	MD=-10,60 (-28,22; 7,02)	MD=-18,20 (-36,93; 0,53)	Wysoka	Wysoka
Interwencja		RAN 0,5 mg co 4 tyg.	AFL 2 mg co 4 tygodnie (trzy pierwsze iniekcje) a następnie co 8 tyg.	RAN 0,5 mg co 4 tyg.	AFL 2 mg co 4 tygodnie (trzy pierwsze iniekcje) a następnie co 8 tyg.	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Wspólne punkty końcowe, definicja		Punkty końcowe były spójne pod względem sposobu ich definiowania z powodu liczby analizowanych wspólnych punktów końcowych nie przedstawiano szczegółowej analizy w niniejszej tabeli.				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

\*dla 96 tygodni w publikacjach przedstawiano łączne wyniki z badań VIEW 1 i VIEW 2;

Źródło: opracowanie własne

### 3.8. Ocena skuteczności ranibizumabu względem afliberceptu

Skuteczność ranibizumabu została oceniona na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* po 52 i 96 tygodniach względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zmiana jakości życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25) po 52 tyg.;
- ⊕ zachowana ostrość wzroku w populacji PP po 52 tyg.;
- ⊕ zachowana ostrość wzroku w populacji ITT po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊕ zmiana BCVA po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊕ BCVA wynosząca co najmniej 20/40 po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊕ częstość występowania redukcji, poprawy lub braku zmiany liczby liter na tablicy ETDRS w podziale na zakresy liczby uzyskanych liter po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊕ zmiana CNV [ $\text{mm}^2$ ] po 52 tyg.;
- ⊕ zmiana CFT [ $\mu\text{m}$ ] po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊕ odsetek chorych z „suchą” siatkówką po 52 tyg. i 96 tyg.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. BCVA wynosząca co najmniej 20/40 po 52 tyg.), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego BCVA wynoszącej co najmniej 20/40 po 52 tyg. parametr OR wyniósł 1,47 (95% CI: 1,04; 2,08), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ranibizumabem jest 1,47 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,08 (95% CI: 0,01; 0,16), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 8% większe w grupie leczonej ranibizumabem niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 13 (95% CI: 7; 100), co oznacza, że należy poddać 13 chorych leczeniu ranibizumabem zamiast zastosować leczenie afliberceptem, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek wystąpienia BCVA wynoszącej co najmniej 20/40 w czasie do 52 tygodni. Niska wartość parametru NNT świadczy o stosunkowo dużej sile interwencji.

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 MD, OR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 3.6.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 3.8.1. Jakość życia

Ocena jakości życia dla porównania ranibizumabu względem afliberceptu została przeprowadzona na podstawie metaanalizy badań *VIEW 1* oraz *VIEW 2*. Po 52 tygodniach obserwacji nie wykazano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do średniej zmiany jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza NEI VFQ-25.

Uzyskaną przez chorych poprawę w każdej z grup można natomiast uznać za klinicznie istotną (wynik bliski lub powyżej 5 punktów).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli oraz na rysunku w załączniku (rozdział 5.8.1).

**Tabela 6.**  
**Średnia zmiana jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 po 52 tygodniach na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zmiana jakości życia (wg)	4,9 (14,0)	304	5,1 (14,7)	301	-0,20 (-2,49; 2,09)	NIE

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

Źródło: opracowanie własne

### 3.8.2. Zachowana ostrość wzroku

W badaniach VIEW 1 i VIEW 2 oceniano czy różne dawki afliberceptu są nie mniej skuteczne (*non-inferior*) niż zastosowanie ranibizumabu. Przyjęto założenie, że jeśli dla pierwszorzędowego punktu końcowego (populacja PP) zostanie wykazana nie mniejsza skuteczność względem ranibizumabu pozostałe punkty końcowe będą oceniane zgodnie z hipotezą, której celem jest wykazanie przewagi terapii (*superiority*). W badaniach przyjęto dla *non-inferiority* punktem wyznaczającym dolną granicę przedziału będzie 10%. Zgodnie z zaleceniami EMA dla skumulowanych wyników badań VIEW 1 i VIEW 2 przyjęto, że punktem wyznaczającym dolną granicę przedziału ufności dla *non-inferiority* będzie 7%. Z kolei dla oceny równoważności terapii wyznaczono punkt graniczny wynoszący 5%.

W badaniu wykazano, że skuteczność afliberceptu jest nie mniejsza niż ranibizumabu w odniesieniu do odsetka chorych z zachowaną ostrością wzroku (definiowana jako redukcja liczby liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15). Dane dotyczą zarówno wyniku dla każdego z badań oddzielnie jak również dla skumulowanego wyniku z obu badań. Wykazano też równoważność obu terapii uwzględniając przyjętą granicę wynoszącą 5%.

W populacji ITT dla analizowanego punktu końcowego zarówno po 52 jak i 96 tygodniach nie wykazano znamienych statywtycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższych tabelach oraz na rysunkach (rozdział 5.8.2).

**Tabela 7.**

**Odsetek chorych z zachowaną ostrością wzroku (definiowana jako redukcja liczby liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15) po 52 tyg. na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012) – populacja PP**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Non-inferiority	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Populacja PP, wynik po 52 tyg.									
VIEW 1 (Heier 2012)	Zachowana ostrość wzroku	254 (94,4)	269	252 (95,1)	265	0,87 (0,41; 1,87)	-0,01 (-0,04; 0,03)	TAK*	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		254 (94,4)	269	258 (95,6)	270	0,79 (0,36; 1,72)	-0,01 (-0,05; 0,03)	TAK*	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>508 (94,4)</b>	<b>538</b>	<b>510 (95,3)</b>	<b>535</b>	<b>0,83 (0,48; 1,43)</b>	<b>-0,01 (-0,04; 0,02)</b>	<b>TAK**</b>	<b>NIE</b>

\*punkt graniczny dla dolnego zakresu przedziału ufności 10%;

\*\* punkt graniczny dla dolnego zakresu przedziału ufności 5%;

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 8.**

**Odsetek chorych z zachowaną ostrością wzroku (definiowana jako redukcja liczby liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15) po 52 i 96 tyg. na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacje Heier 2012 oraz Schmidt-Erfurth 2014) – populacja ITT**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Populacja ITT, wynik po 52 tyg.								
VIEW 1 (Heier 2012)	Zachowana ostrość wzroku	285 (93,8)	304	284 (94,4)	301	0,90 (0,46; 1,76)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		276 (94,8)	291	292 (95,4)	306	0,88 (0,42; 1,86)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		561 (94,3)	595	576 (94,9)	607	0,89 (0,54; 1,47)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Populacja ITT, wynik po 96 tyg.								
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Zachowana ostrość wzroku	545 (91,6)	595	561 (92,4)	607	0,89 (0,59; 1,36)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.8.3. BCVA

Ocena zmiany BCVA analizowanej za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS została przeprowadzona po 52 tygodniach na podstawie metaanalizy badań *VIEW 1* i *VIEW 2* oraz po 96 tygodniach na podstawie danych z raportu *EMA 2012*. Dla obydwu okresów obserwacji nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy RAN i AFL.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli oraz na rysunku w załączniku (rozdział 5.8.3).

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

Źródło: opracowanie własne

Analizie poddano również odsetki chorych, u których BCVA po 52 tygodniach wyniosła co najmniej 20/40. Wynik metaanalizy wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w tym okresie obserwacji. Różnicy takiej nie wykazano także na podstawie analizy wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* po 96 tygodniach, zawartych w publikacji *Schmidt-Erfurth 2014*.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku (rozdział 5.8.3).

**Tabela 10.**

**Odsetek chorych z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) wynoszącą co najmniej 20/40 po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacje Heier 2012 oraz Schmidt-Erfurth 2014)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	BCVA wynosząca co najmniej 20/40 po 52 tyg.	105 (34,5)	304	114 (37,9)	301	0,87 (0,62; 1,21)	-0,03 (-0,11; 0,04)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		104 (35,7)	291	84 (27,5)	306	1,47 (1,04; 2,08)	0,08 (0,01; 0,16)	13 (7; 100)	TAK
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		209 (35,1)	595	198 (32,6)	607	1,13 (0,67; 1,89)	0,03 (-0,09; 0,14)	n/d	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)		BCVA wynosząca co najmniej 20/40 po 96 tyg.	205 (34,5)	595	205 (33,8)	607	1,03 (0,81; 1,31)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d

Źródło: opracowanie własne

### 3.8.4. Ostrość widzenia

Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ranibizumabem i afliberceptem stwierdzono dla wyniku analizy częstości występowania redukcji, poprawy lub braku zmiany liczby liter na tablicy ETDRS w każdym z ocenianych zakresów uzyskanych liter, zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 52, jak i 96 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli oraz na rysunkach w załączniku (rozdział 5.8.4).



**Tabela 11.**

**Częstość występowania redukcji, poprawy lub braku zmiany liczby liter na tablicy ETDRS w podziale na zakresy liczby uzyskanych liter po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacje Heier 2012 oraz Schmidt-Erfurth 2014)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)</i>	<b>Poprawa o co najmniej 10 po 96 tyg.</b>	<b>303 (50,9)</b>	<b>595</b>	<b>297 (48,9)</b>	<b>607</b>	<b>1,08 (0,86; 1,36)</b>	<b>0,02 (-0,04; 0,08)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1 (Heier 2012)</i>	<b>Poprawa o co najmniej 15 po 52 tyg.</b>	94 (30,9)	304	92 (30,6)	301	1,02 (0,72; 1,44)	0,00 (-0,07; 0,08)	NIE
<i>VIEW 2 (Heier 2012)</i>		99 (34,0)	291	96 (31,4)	306	1,13 (0,80; 1,59)	0,03 (-0,05; 0,10)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</i>		<b>193 (32,4)</b>	<b>595</b>	<b>188 (31,0)</b>	<b>607</b>	<b>1,07 (0,84; 1,37)</b>	<b>0,01 (-0,04; 0,07)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)</i>	<b>Poprawa o co najmniej 15 po 96 tyg.</b>	188 (31,6)	595	203 (33,4)	607	0,92 (0,72; 1,17)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
<i>VIEW 1 (Heier 2012)</i>	<b>Poprawa o co najmniej 30 po 52 tyg.</b>	17 (5,6)	304	21 (7,0)	301	0,79 (0,41; 1,53)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
<i>VIEW 2 (Heier 2012)</i>		16 (5,5)	291	15 (4,9)	306	1,13 (0,55; 2,33)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</i>		<b>33 (5,5)</b>	<b>595</b>	<b>36 (5,9)</b>	<b>607</b>	<b>0,93 (0,57; 1,51)</b>	<b>-0,00 (-0,03; 0,02)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)</i>	<b>Poprawa o co najmniej 30 po 96 tyg.</b>	<b>38 (6,4)</b>	<b>595</b>	<b>44 (7,2)</b>	<b>607</b>	<b>0,87 (0,56; 1,37)</b>	<b>-0,01 (-0,04; 0,02)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1 (Heier 2012)</i>	<b>Brak zmiany lub poprawa po 52 tyg.</b>	240 (78,9)	304	240 (79,7)	301	0,95 (0,64; 1,41)	-0,01 (-0,07; 0,06)	NIE
<i>VIEW 2 (Heier 2012)</i>		230 (79,0)	291	250 (81,7)	306	0,84 (0,56; 1,27)	-0,03 (-0,09; 0,04)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)</i>		<b>470 (78,7)</b>	<b>597</b>	<b>490 (80,7)</b>	<b>607</b>	<b>0,90 (0,68; 1,19)</b>	<b>-0,02 (-0,06; 0,03)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)</i>	<b>Brak zmiany lub poprawa po 96 tyg.</b>	<b>452 (76,0)</b>	<b>595</b>	<b>455 (75,0)</b>	<b>607</b>	<b>1,06 (0,81; 1,37)</b>	<b>0,01 (-0,04; 0,06)</b>	<b>NIE</b>

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>VIEW 1 (Heier 2012)</i>	<b>Redukcja o co najmniej 30 po 52 tyg.</b>	9 (3,0)	304	9 (3,0)	301	0,99 (0,39; 2,53)	-0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>VIEW 2 (Heier 2012)</i>		2 (0,7)	291	5 (1,6)	306	0,42 (0,08; 2,16)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2 (Heier 2012)</i>		<b>11 (1,8)</b>	<b>595</b>	<b>14 (2,3)</b>	<b>607</b>	<b>0,79 (0,35; 1,75)</b>	<b>-0,00 (-0,02; 0,01)</b>	<b>NIE</b>

Źródło: opracowanie własne

### 3.8.5. Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji

Zmianę wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyniówkowej analizowano na podstawie wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2*, które poddano metaanalizie. W jej wyniku zaobserwowano istnienie heterogeniczności wyników, która mogła być związana z brakiem pełnej homogeniczności badań pod względem wyjściowej wielkości obszaru neowaskularyzacji. W związku z tym należy wykonać analizę wrażliwości i najbardziej zasadnym wydaje się być niezależne analizowanie wyników obu badań dla wskazanego punktu końcowego.

Wyniki badania *VIEW 1* wskazują na brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, przy czym należy zwrócić uwagę, że u chorych poddanych terapii RAN redukcja tego obszaru była większa niż u chorych leczonych iniekcjami AFL.

Z kolei wyniki badania *VIEW 2* świadczą o istotnej statystycznie różnicy pomiędzy RAN i AFL na korzyść AFL (redukcja obszaru neowaskularyzacji była w tej grupie chorych większa).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku (rozdział 5.8.5).

**Tabela 12.**

**Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyniówkowej po 52 tygodniach na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

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

Źródło: opracowanie własne

### 3.8.6. Grubość siatkówki

Ewaluacja zmiany grubości siatkówki została przeprowadzona na podstawie wyników dotyczących 52 i 96 tygodni obserwacji.

W odniesieniu do zmiany CFT po 52 tygodniach wynik metaanalizy wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy RAN i AFL. Metaanaliza wykonana dla wyników dotyczących

96 tygodni wskazuje natomiast na znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść AFL.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku (rozdział 5.8.6).

**Tabela 13.**

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

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

Źródło: opracowanie własne

### 3.8.7. „Sucha” siatkówka

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stosunku do odsetków chorych, u których stwierdzono obecność suchej siatkówki, zarówno na podstawie metaanalizy wyników uzyskanych po 52 tygodniach, jak również na podstawie wyników obydwu badań łącznie przedstawionych w publikacji Schmidt-Erfurth 2014 po 96 tygodniach.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku (rozdział 5.8.7).

**Tabela 14.**

**Odsetek chorych z „suchą” siatkówką (definiowana jako brak obecności obrzęku wewnątrzsiatkówkowego oraz płynu podsiatkówkowego w badaniu OCT) po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacje Heier 2012 oraz Schmidt-Erfurth 2014)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Odsetek chorych z „suchą” siatkówką po 52 tyg.	171 (63,6)	269	168 (63,4)	265	1,01 (0,71; 1,43)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		162 (60,4)	268	197 (71,9)	274	0,60 (0,42; 0,86)	-0,11 (-0,04; -0,19)	10 (6; 25)	TAK
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		333 (62,0)	537	365 (67,7)	539	0,78 (0,47; 1,30)	-0,06 (-0,17; 0,06)	n/d	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Odsetek chorych z „suchą” siatkówką po 96 tyg.	231 (45,5)	508	253 (50,1)	505	0,83 (0,65; 1,06)	-0,05 (-0,11; 0,02)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.9. Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność ranibizumabu względem afliberceptu porównano na podstawie wyników dwóch badań randomizowanych: VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012, publikacja Schmidt-Erfurth 2014 oraz raport EMA 2012). Analiza została przeprowadzona dla 52 i 96 tygodni obserwacji.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania ranibizumabu w porównaniu z afliberceptem oceniono według zaleceń GRADE [3].

Analiza metodyki obydwu badań nie wykazała istnienia ograniczeń mogących znacząco wpływać na jakość wyników tych badań. Obydwa są badaniami randomizowanymi, w których szczegółowy opis randomizacji wskazuje na jej prawidłowość. Ponadto badania te są podwójnie zaślepienie a utrata chorych dobrze udokumentowana. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że raportowano wyniki dla wszystkich założonych w tych badaniach punktów końcowych.

W związku z powyższym jakość danych z tych badań oceniono jako wysoką. W przypadku, kiedy stwierdzona została heterogeniczność wyników, której przyczyny nie zidentyfikowano, jakość danych obniżano do średniej (np. odsetek chorych z BCVA wynoszącą co najmniej 20/40 po 52 tygodniach). Z kolei w przypadku stwierdzenia heterogeniczności a następnie

---

stwierdzenia przyczyny jej zaistnienia nie obniżano oceny (np. zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyńkowej po 52 tygodniach). Jeżeli w publikacji przedstawiono wynik skumulowany dla obydwu badań i nie było możliwe poddanie ocenie jego homogeniczności, również jakość danych oceniano jako średnią.

Wagę punktów końcowych, w których oceniano jakość życia oraz zmianę w najlepszej skorygowanej ostrości wzroku i zmianę liczby liter na tablicy ETDRS o co najmniej 15 liter 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.

Wyniki analizy w odniesieniu do większości punktów końcowych wskazują na brak różnic w skuteczności pomiędzy ranibizumabem i afliberceptem w obydwu poddanych ocenie okresach obserwacji. Zaobserwowano natomiast istotne klinicznie różnice dla zmiany jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 oraz dla odsetków chorych, u których poprawa BCVA wyniosła co najmniej 15 liter względem wartości wyjściowych.

Jedynie pod względem zmiany grubości siatkówki w centrum dołka stwierdzono wyższą skuteczność afliberceptu w czasie 96 tygodni.

Szczegółowe podsumowanie wyników skuteczności dla porównania RAN względem AFL przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 15.**  
**Podsumowanie skuteczności dla porównania ranibizumabu względem afliberceptu**

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)	MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Średnia zmiana jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 po 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=0,57 (-1,07; 2,22)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Odsetek chorych z zachowaną ostrością wzroku (definiowana jako redukcja liczby liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15) po 52 tyg. – populacja PP	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,01 (-0,04; 0,02)^	Wysoka	Wysoka
Odsetek chorych z zachowaną ostrością wzroku (definiowana jako redukcja liczby liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15) po 52 tyg. – populacja ITT	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,01 (-0,03; 0,02)	Wysoka	Wysoka
Odsetek chorych z zachowaną ostrością wzroku (definiowana jako redukcja liczby liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15) po 96 tyg. – populacja ITT	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,01 (-0,04; 0,02)	Średnia	Wysoka
Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) oceniana za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS po 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=0,36 (-1,28; 2,00)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) oceniana za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS po	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=0,30 (-1,53; 2,13)	n/d	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)	MD (95% CI)	RD (95% CI)		
96 tyg.									
Odsetek chorych z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) wynoszącą co najmniej 20/40 po 52 tyg.	2 (nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,03 (-0,09; 0,14)	Średnia	Krytyczna
Odsetek chorych z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) wynoszącą co najmniej 20/40 po 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,01 (-0,05; 0,06)	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania poprawy o co najmniej 10 liter na tablicy ETDRS po 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,02 (-0,04; 0,08)	Średnia	Wysoka
Częstość występowania poprawy o co najmniej 15 liter na tablicy ETDRS po 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,01 (-0,04; 0,07)	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania poprawy o co najmniej 15 liter na tablicy ETDRS po 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,02 (-0,07; 0,03)	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania poprawy o co najmniej 30 liter na tablicy ETDRS po 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,00 (-0,03; 0,02)	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania poprawy o co najmniej 30 liter na tablicy ETDRS po 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,01 (-0,04; 0,02)	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania braku zmiany lub poprawy na tablicy ETDRS po 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,02 (-0,06; 0,03)	Wysoka	Wysoka
Częstość występowania braku zmiany lub poprawy na tablicy ETDRS po 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,01 (-0,04; 0,06)	Średnia	Wysoka
Częstość występowania redukcji o co najmniej 30 liter	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,00 (-0,02; 0,01)	Wysoka	Krytyczna



Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)	MD (95% CI)	RD (95% CI)		
na tablicy ETDRS po 96 tyg.									
Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyńkowej po 52 tyg.	2 (nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=0,08 (-0,58; 0,74)	n/d	Wysoka	Wysoka
Zmiana grubości siatkówki centralnej po 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=11,26 (-1,67; 24,19)	n/d	Wysoka	Wysoka
Zmiana grubości siatkówki centralnej po 96 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	MD=14,64 (1,27; 28,01)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Odsetek chorych z „suchą” siatkówką po 52 tyg.	2 (nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,06 (-0,17; 0,06)	Średnia	Wysoka
Odsetek chorych z „suchą” siatkówką po 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,05 (-0,11; 0,02)	Średnia	Wysoka

\*H oznacza homogeniczność wyników, nH oznacza brak homogeniczności wyników; ^spełnione podejście *non-inferiority*;

Źródło: opracowanie własne

### 3.10. Ocena bezpieczeństwa ranibizumabu względem afliberceptu

Ocena bezpieczeństwa ranibizumabu została wykonana na podstawie badań *VIEW 1* oraz *VIEW 2* dla okresów obserwacji wynoszących 52 i 96 tyg. względem następujących kategorii:

- ⊕ zgony w czasie 52 i 96 tyg.;
- ⊕ działania niepożądane ogółem w czasie 96 tyg.;
- ⊕ ciężkie działania niepożądane w czasie 96 tyg.;
- ⊕ działania niepożądane związane z iniekcją leku w czasie 96 tyg.;
- ⊕ ciężkie działania niepożądane związane z iniekcją leku w czasie 96 tyg.;
- ⊕ zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 96 tyg.;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 96 tyg.;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi wg klasyfikacji APTC (*ang. Antiplatelet Trialists' Collaboration* – kryteria powikłań zakrzepowo-zatorowych) w czasie 52 i 96 tyg.;
- ⊕ nadciśnienie tętnicze w czasie 52 tyg.;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w czasie 52 i 96 tyg.;
- ⊕ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania ogółem w czasie 96 tyg.;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku w czasie 52 i 96 tyg.;
- ⊕ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku w czasie 52 i 96 tyg.;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie dotyczących narządu wzroku w czasie 52 tyg.;

- ⊕ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nie dotyczących narządu wzroku w czasie 52 tyg.

Według Cochrane Handbook [4] terminologia stosowana do opisu działań lub 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, 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 i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

Szczegółowy opis interpretacji wyników przedstawiono w rozdziale 3.8., przy czym ze względu na fakt, że żaden z ocenianych w skuteczności punktów końcowych nie był negatywny poniżej przedstawiono szczegółową interpretację również dla takiego punktu końcowego.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. zgon z przyczyn naczyniowych) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego zgon z przyczyn naczyniowych w czasie 96 tyg. parametr OR wyniósł 0,28 (95% CI: 0,08; 0,99) oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ranibizumabem stanowi 28% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,01 (95% CI: -0,02; -0,001), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 1% niższe w grupie leczonej ranibizumabem niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 100 (95% CI: 50; 1000), co oznacza, że należy poddać 100 chorych leczeniu ranibizumabem zamiast zastosować leczenie AFL, aby uniknąć wystąpienia jednego zgonu z przyczyn naczyniowych w czasie 96 tygodni.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 3.6.

### 3.10.1. Zgony

Analiza wyników badań *VIEW 1* oraz *VIEW 2* zawartych w publikacji *Schmidt-Erfurth 2014* nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zgonów po 52 i 96 tygodniach obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 16.**  
Częstość występowania zgonów w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Schmidt-Erfurth 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Schmidt-Erfurth 2014)	Zgony w czasie 52 tyg.	7 (1,2)	595	9 (1,5)	610	0,79 (0,29; 2,15)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
	Zgony w czasie 96 tyg.	16 (2,7)	595	20 (3,3)	610	0,82 (0,42; 1,59)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.2. Działania niepożądane

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy RAN i AFL w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych w ujęciu ogólnym w czasie 96 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 17.**  
Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 96 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (raport *EMA 2012*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> )	Działania niepożądane ogółem	52 (8,7)	595	55 (9,0)	610	0,97 (0,65; 1,44)	-0,003 (-0,03; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

W raporcie *EMA 2012* przedstawiono ponadto dane dotyczące oceny maksymalnego nasilenia działań niepożądanych w czasie 96 tygodni. Wykazano, że w każdym z analizowanych punktów końcowych odsetki chorych w porównywanych grupach były

zbliżone, w związku z czym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ranibizumabem i afliberceptem.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 18.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Maksymalne nasilenie działania niepożądanego</b>								
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Łagodne	33 (5,5)	595	32 (5,2)	610	1,06 (0,64; 1,75)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
	Umiarkowane	17 (2,9)	595	16 (2,6)	610	1,09 (0,55; 2,18)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Ciężkie	2 (0,3)	595	7 (1,1)	610	0,29 (0,06; 1,40)	-0,01 (-0,02; 0,002)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.3. Ciężkie działania niepożądane

Analiza statystyczna wyników zawartych w raporcie EMA 2012 wykazała brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem w czasie 96 tygodni.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 19.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Ciężkie działania niepożądane ogółem	3 (0,5)	595	7 (1,1)	610	0,44 (0,11; 1,70)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.4. Działania niepożądane związane z iniekcją leku

Ocena częstości występowania działań niepożądanych związanych z iniekcją leku przeprowadzona została na podstawie raportu EMA 2012. Przedstawione w nim dane wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy RAN i AFL w czasie 96 tygodni.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20.**

**Częstość występowania działań niepożądanych związanych z iniekcją leku w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Działania niepożądane związane z iniekcją leku	297 (49,9)	595	287 (47,0)	610	1,12 (0,89; 1,41)	0,03 (-0,03; 0,09)	NIE

Źródło: opracowanie własne

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

Różnica w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z iniekcją leku została przeanalizowana na podstawie danych pochodzących z raportu EMA 2012. Na podstawie uzyskanych danych wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy RAN i AFL. Działania te występowały częściej w grupie chorych przyjmujących iniekcje RAN.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 21.**

**Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z iniekcją leku w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Ciężkie działania niepożądane związane z iniekcją leku	12 (2,0)	595	3 (0,5)	610	4,16 (1,17; 14,83)	0,02 (0,003; 0,03)	50 (33; 333)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.6. Zdarzenia niepożądane ogółem

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy ranibizumabem i afliberceptem w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 96 tygodni obserwacji, analizowanej na podstawie danych zawartych w publikacji EMA 2012.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 22.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Zdarzenia niepożądane ogółem	567 (95,3)	595	591 (96,9)	610	0,65 (0,36; 1,18)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

W raporcie EMA zamieszczono ponadto wyniki dotyczące oceny maksymalnego nasilenia zdarzeń niepożądanych w czasie 96 tygodni. Również analiza danych w takim ujęciu nie wykazała istnienia znamienych statystycznie różnic pomiędzy ranibizumabem i afliberceptem.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 23.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Maksymalne nasilenie zdarzenia niepożądanego</b>								
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Łagodne	152 (25,5)	595	163 (26,7)	610	0,94 (0,73; 1,22)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
	Umiarkowane	286 (48,1)	595	299 (49,0)	610	0,96 (0,77; 1,21)	-0,01 (-0,07; 0,05)	NIE
	Ciężkie	129 (21,7)	595	129 (21,1)	610	1,03 (0,78; 1,36)	0,01 (-0,04; 0,05)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Analiza częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem została przeprowadzona na podstawie danych zawartych w raporcie EMA 2012. Uzyskane wyniki świadczą o braku znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania tych zdarzeń w czasie 96 tygodni.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	170 (28,6)	595	177 (29,0)	610	0,98 (0,76; 1,26)	-0,004 (-0,06; 0,05)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.8. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji APTC

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych według klasyfikacji APTC przeanalizowano na podstawie wyników badań VIEW 1 i VIEW 2, które zostały przedstawione dla 52 oraz 96 tygodni obserwacji.

W odniesieniu do większości analizowanych zdarzeń nie wykazano znamiennej różnicy statystycznej pomiędzy RAN i AFL, przy czym dla części z nich zaobserwowano wyższą częstość ich występowania w grupie AFL. W raporcie EMA 2012 wskazano, że uwzględniając dane dla wszystkich grup stosujących AFL (łącznie z tymi nie spełniającymi kryteriów włączenia do niniejszej analizy) częstość występowania zdarzeń mózgowo-naczyniowych w pierwszym roku trwania badania była znamiennej wyższa w grupach AFL, w szczególności w podgrupie chorych w wieku wynoszącym co najmniej 85 lat. Również w drugim roku trwania badania w grupach AFL obserwowano podwyższoną częstość występowania tych zdarzeń.

Analiza częstości występowania zgonów z przyczyn naczyniowych po 96 tygodniach wykazała natomiast, że występowały one istotnie statystycznie częściej w grupie chorych, którzy zostali poddani terapii afliberceptem.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunkach w załączniku (rozdział 5.9.1).



**Tabela 25.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi wg klasyfikacji APTC w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Zdarzenia niepożądane ogółem wg klasyfikacji APTC w czasie 52 tyg.	5 (1,6)	304	6 (2,0)	303	0,83 (0,25; 2,74)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		5 (1,7)	291	8 (2,6)	307	0,65 (0,21; 2,02)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>10 (1,7)</b>	<b>595</b>	<b>14 (2,3)</b>	<b>610</b>	<b>0,73 (0,32; 1,66)</b>	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Zdarzenia niepożądane ogółem wg klasyfikacji APTC w czasie 96 tyg.	<b>19 (3,2)</b>	<b>595</b>	<b>22 (3,6)</b>	<b>610</b>	<b>0,88 (0,47; 1,65)</b>	<b>-0,004 (-0,02; 0,02)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zgon z przyczyn naczyniowych w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	4 (1,3)	303	0,25 (0,03; 2,22)	-0,01 (-0,02; 0,005)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	1 (0,3)	307	1,06 (0,07; 16,95)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>2 (0,3)</b>	<b>595</b>	<b>5 (0,8)</b>	<b>610</b>	<b>0,40 (0,08; 2,09)</b>	<b>-0,001 (-0,01; 0,005)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Zgon z przyczyn naczyniowych w czasie 96 tyg.	<b>3 (0,5)</b>	<b>595</b>	<b>11 (1,8)</b>	<b>610</b>	<b>0,28 (0,08; 0,99)</b>	<b>-0,01 (-0,02; -0,001)</b>	<b>100 (50; 1 000)</b>	<b>TAK</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem w czasie 52 tyg.	4 (1,3)	304	1 (0,3)	303	4,03 (0,45; 36,24)	0,01 (-0,005; 0,02)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,7)	291	5 (1,6)	307	0,42 (0,08; 2,17)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>6 (1,0)</b>	<b>595</b>	<b>6 (1,0)</b>	<b>610</b>	<b>1,15 (0,13; 10,53)</b>	<b>0,00 (-0,02; 0,02)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem w czasie 96 tyg.	<b>12 (2,0)</b>	<b>595</b>	<b>7 (1,1)</b>	<b>610</b>	<b>1,77 (0,69; 4,53)</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,02)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Udar niezakończony zgonem w	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003;	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	czasie 52 tyg.					6,80)			
VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,7)	291	2 (0,7)	307	1,06 (0,15; 7,54)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>2 (0,3)</b>	<b>595</b>	<b>3 (0,5)</b>	<b>610</b>	<b>0,74 (0,15; 3,75)</b> <i>Peto OR</i> <b>0,70 (0,12; 4,05)</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,01)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Udar niezakończony zgonem w czasie 96 tyg.	5 (0,8)	595	5 (0,8)	610	1,03 (0,30; 3,56)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.9. Nadciśnienie tętnicze

Na podstawie metaanalizy wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy RAN i AFL w stosunku do częstości występowania nadciśnienia tętniczego w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku w załączniku (rozdział 5.9.2).

**Tabela 26.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>VIEW 1</i> ( <i>Heier 2012</i> )	Nadciśnienie tętnicze	29 (9,5)	304	31 (10,2)	303	0,93 (0,54; 1,58)	-0,01 (-0,05; 0,04)	NIE
<i>VIEW 2</i> ( <i>Heier 2012</i> )		29 (10,0)	291	28 (9,1)	307	1,10 (0,64; 1,90)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> ( <i>Heier 2012</i> )		58 (9,7)	595	59 (9,7)	610	1,01 (0,69; 1,48)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.10. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania ogółem, jak również każdego ze zdarzeń analizowanych w ramach tej kategorii była porównywalna pomiędzy RAN i AFL. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 27.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (raport *EMA 2012* oraz publikacji *Schmidt-Erfurth 2014*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> )	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ogółem w czasie 96 tyg.	353 (59,3)	595	354 (58,0)	610	1,05 (0,84; 1,33)	0,01 (-0,04; 0,07)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Wewnątrzgałkowa odpowiedź zapalna w czasie 52 tyg.	5 (0,8)	595	1 (0,2)	610	5,16 (0,60; 44,31)	0,01 (-0,001; 0,01)	NIE
	Wewnątrzgałkowa odpowiedź zapalna w czasie 96 tyg.	9 (1,5)	595	3 (0,5)	610	3,11 (0,84; 11,53)	0,01 (-0,001; 0,02)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.11. Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ranibizumabem i afliberceptem wykazano w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania ogółem w czasie 96 tygodni analizowanych na podstawie raportu EMA 2012.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 28.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania ogółem w czasie 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ogółem	40 (6,7)	595	42 (6,9)	610	0,97 (0,62; 1,53)	-0,002 (-0,03; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

Nie wykazano również znamiennych statystycznie różnic dla porównania RAN względem AFL w stosunku do częstości poszczególnych zdarzeń analizowanych w obrębie ciężkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunkach w załączniku (rozdział 5.9.3).

**Tabela 29.**

**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002(-0,003; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zastoinowa niewydolność serca	2 (0,7)	304	3 (1,0)	303	0,66 (0,11; 3,99)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	1 (0,3)	307	1,06 (0,07; 16,95)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>3 (0,5)</b>	<b>595</b>	<b>4 (0,7)</b>	<b>610</b>	<b>0,76 (0,17; 3,40)</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Perforacja żołądkowo-jelitowa lub przetoka	0 (0,0)	304	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Epizod krwawienia nietoczący oka	1 (0,3)	304	3 (1,0)	303	0,33 (0,03; 3,19)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>4 (0,7)</b>	<b>610</b>	<b>0,34 (0,05; 2,15); Peto OR 0,30 (0,05; 1,75)</b>	<b>-0,005 (-0,01; 0,002)</b>	<b>NIE</b>

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.12. Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku

#### 3.10.12.1. Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku ogółem

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku została przeprowadzona na podstawie wyników badań *VIEW 1* oraz *VIEW 2* w czasie 52 i 96 tygodni. W żadnym z okresów obserwacji nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy RAN i AFL.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku w załączniku (rozdział 5.9.4.1).

**Tabela 30.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących 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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>VIEW 1</i> ( <i>Heier 2012</i> )	Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku w czasie 52 tyg.	246 (80,9)	304	238 (78,5)	303	1,16 (0,78; 1,72)	0,02 (-0,04; 0,09)	NIE
<i>VIEW 2</i> ( <i>Heier 2012</i> )		187 (64,3)	291	198 (64,5)	307	0,99 (0,71; 1,38)	-0,002 (-0,08; 0,07)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> ( <i>Heier 2012</i> )		<b>433 (72,8)</b>	<b>595</b>	<b>436 (71,5)</b>	<b>610</b>	<b>1,06 (0,82; 1,36)</b>	<b>0,01 (-0,04; 0,06)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> )	Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku w czasie 96 tyg.	486 (81,7)	595	483 (79,2)	610	1,17 (0,88; 1,56)	0,03 (-0,02; 0,07)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 3.10.12.2. Zaburzenia w obrębie oka

W wyniku analizy częstości występowania poszczególnych zaburzeń w obrębie oka w odniesieniu do większości z nich nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania RAN względem AFL.

Znamiennie statystycznie częściej w grupie chorych poddanych terapii AFL odnotowywano wystąpienie obrzęku siatkówki w czasie 96 tygodni. Z kolei istotnie statystycznie częściej w grupie chorych przyjmujących iniekcje RAN raportowano makulopatię w czasie 52 tygodni oraz męty ciała szklistego i przekrwienie oka w czasie 96 tygodni.

---

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunkach w załączniku (rozdział 5.9.4.2).

---

Tabela 31.

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	RAN		AFL		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.	238 (78,3)	304	233 (76,9)	303	1,08 (0,74; 1,59)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		181 (62,2)	291	190 (61,9)	307	1,01 (0,73; 1,41)	0,00 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>419 (70,4)</b>	<b>595</b>	<b>423 (69,3)</b>	<b>610</b>	<b>1,04 (0,81; 1,34)</b>	<b>0,01 (-0,04; 0,06)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Wylew podspojówkowy w czasie 52 tyg.	144 (47,4)	304	131 (43,2)	303	1,18 (0,86; 1,63)	0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		23 (7,9)	291	30 (9,8)	307	0,79 (0,45; 1,40)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>167 (28,1)</b>	<b>595</b>	<b>161 (26,4)</b>	<b>610</b>	<b>1,07 (0,81; 1,42)</b>	<b>0,00 (-0,06; 0,07)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Wylew podspojówkowy w czasie 96 tyg.	178 (29,9)	595	171 (28,0)	610	1,10 (0,85; 1,41)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Ból oka w czasie 52 tyg.	26 (8,6)	304	22 (7,3)	303	1,19 (0,66; 2,16)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		27 (9,3)	291	21 (6,8)	307	1,39 (0,77; 2,52)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>53 (8,9)</b>	<b>595</b>	<b>43 (7,0)</b>	<b>610</b>	<b>1,29 (0,85; 1,96)</b>	<b>0,02 (-0,01; 0,05)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Ból oka w czasie 96 tyg.	62 (10,4)	595	54 (8,9)	610	1,20 (0,82; 1,76)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Odłączenie ciała szklistego w czasie 52 tyg.	24 (7,9)	304	19 (6,3)	303	1,28 (0,69; 2,39)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		9 (3,1)	291	15 (4,9)	307	0,62 (0,27; 1,44)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>33 (5,5)</b>	<b>595</b>	<b>34 (5,6)</b>	<b>610</b>	<b>0,99 (0,60; 1,62)</b>	<b>-0,0003 (-0,03; 0,03)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Odłączenie ciała szklistego w czasie 96 tyg.	48 (8,1)	595	47 (7,7)	610	1,05 (0,69; 1,60)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Pogorszenie ostrości wzroku w czasie 52 tyg.	20 (6,6)	304	20 (6,6)	303	1,00 (0,52; 1,89)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		20 (6,9)	291	33 (10,7)	307	0,61 (0,34; 1,09)	-0,04 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>40 (6,7)</b>	<b>595</b>	<b>53 (8,7)</b>	<b>610</b>	<b>0,76 (0,50; 1,17)</b>	<b>-0,02 (-0,05; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Pogorszenie ostrości wzroku w czasie 96 tyg.	67 (11,3)	595	79 (13,0)	610	0,85 (0,60; 1,21)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Krwotok do siatkówki w czasie 52 tyg.	19 (6,3)	304	23 (7,6)	303	0,81 (0,43; 1,52)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		29 (10,0)	291	27 (8,8)	307	1,15 (0,66; 1,99)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>48 (8,1)</b>	<b>595</b>	<b>50 (8,2)</b>	<b>610</b>	<b>0,99 (0,65; 1,49)</b>	<b>-0,00 (-0,03; 0,03)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Krwotok do siatkówki w czasie 96 tyg.	85 (14,3)	595	99 (16,2)	610	0,86 (0,63; 1,18)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Wzrost ciśnienia śródgałkowego w czasie 52 tyg.	22 (7,2)	304	15 (5,0)	303	1,50 (0,76; 2,95)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		19 (6,5)	291	15 (4,9)	307	1,36 (0,68; 2,73)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>41 (6,9)</b>	<b>595</b>	<b>30 (4,9)</b>	<b>610</b>	<b>1,43 (0,88; 2,32)</b>	<b>0,02 (-0,01; 0,05)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Wzrost ciśnienia śródgałkowego w czasie 96 tyg.	64 (10,8)	595	47 (7,7)	610	1,44 (0,97; 2,14)	0,03 (-0,002; 0,06)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zwyrodnienie plamki w czasie 52 tyg.	16 (5,3)	304	10 (3,3)	303	1,63 (0,73; 3,65)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		23 (7,9)	291	30 (9,8)	307	0,79 (0,45; 1,40)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>39 (6,6)</b>	<b>595</b>	<b>40 (6,6)</b>	<b>610</b>	<b>1,07 (0,53; 2,15)</b>	<b>0,00 (-0,04; 0,04)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Zwyrodnienie plamki w czasie 96 tyg.	49 (8,2)	595	57 (9,3)	610	0,87 (0,58; 1,30)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Męty ciała szklonego w czasie 52 tyg.	33 (10,9)	304	21 (6,9)	303	1,64 (0,92; 2,90)	0,04 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Męty ciała szklonego w czasie 96 tyg.	58 (9,7)	595	39 (6,4)	610	1,58 (1,04; 2,41)	0,03 (0,003; 0,06)	NNH=33 (16; 333)	TAK
VIEW 1 (Heier 2012)	Epiteliopatia nabłonka barwnikowego siatkówki w czasie 52 tyg.	11 (3,6)	304	13 (4,3)	303	0,84 (0,37; 1,90)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	Podrażnienie oka w czasie 52 tyg.	16 (5,3)	304	12 (4,0)	303	1,35 (0,63; 2,90)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	Makulopatia w czasie 52 tyg.	19 (6,3)	304	8 (2,6)	303	2,46 (1,06; 5,71)	0,04 (0,003; 0,07)	NNH=25 (14; 333)	TAK
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Makulopatia w czasie 96 tyg.	32 (5,4)	595	19 (3,1)	610	1,77 (0,99; 3,16)	0,02 (-0,0001; 0,05)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Uczucie ciała obcego w oku w czasie 52 tyg.	9 (3,0)	304	16 (5,3)	303	0,55 (0,24; 1,26)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Zwyrodnienie siatkówki w czasie 52 tyg.	11 (3,8)	291	7 (2,3)	307	1,68 (0,64; 4,40)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Zwyrodnienie siatkówki w czasie 96 tyg.	27 (4,5)	595	23 (3,8)	610	1,21 (0,69; 2,14)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki w czasie 52 tyg.	15 (5,2)	291	12 (3,9)	307	1,34 (0,61; 2,90)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	Zaćma w czasie 52 tyg.	15 (5,2)	291	12 (3,9)	307	1,34 (0,61; 2,90)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Zaćma w czasie 96 tyg.	37 (6,2)	595	40 (6,5)	610	0,94 (0,60; 1,50)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Przekrwienie oka w czasie 52 tyg.	18 (6,2)	291	9 (2,9)	307	2,18 (0,96; 4,94)	0,03 (-0,001; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	<b>Przekrwienie oka w czasie 96 tyg.</b>	31 (5,2)	595	14 (2,3)	610	2,34 (1,23; 4,44)	0,03 (0,01; 0,05)	NNH=33 (20; 100)	TAK
	<b>Obrzęk siatkówki w czasie 96 tyg.</b>	23 (3,9)	595	42 (6,9)	610	0,54 (0,32; 0,92)	-0,03 (-0,06; -0,005)	NNT=34 (17; 200)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.12.3. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic dla porównania RAN względem AFL w odniesieniu do zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych ogółem	23 (7,6)	304	16 (5,3)	303	1,47 (0,76; 2,84)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
	Wzrost ciśnienia śródgałkowego	22 (7,2)	304	15 (5,0)	303	1,50 (0,76; 2,95)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.13. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku

#### 3.10.13.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku

Analiza częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku została przeprowadzona w czasie 52 i 96 tygodni obserwacji.

Zarówno na podstawie metaanalizy wyników badań VIEW 1 i VIEW 2 w czasie 52 tygodni, jak również na podstawie wyników tych badań przedstawionych łącznie w publikacji Schmidt-Erfurth 2014 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy RAN i AFL.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku w załączniku (rozdział 5.9.5.1).

**Tabela 33.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacji Heier 2012 oraz publikacji Schmidt-Erfurth 2014)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku w czasie 52 tyg.	10 (3,3)	304	3 (1,0)	303	3,40 (0,93; 12,48)	0,02 (0,0001; 0,05)	50 (20; 10 000)	TAK
VIEW 2 (Heier 2012)		9 (3,1)	291	9 (2,9)	307	1,06 (0,41; 2,70)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		19 (3,2)	595	12 (2,0)	610	1,73 (0,56; 5,40)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)		Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku w czasie 96 tyg.	26 (4,4)	595	24 (3,9)	610	1,12 (0,63; 1,97)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.13.2. Ciężkie zaburzenia w obrębie oka

Odnotowano brak znamienych statystycznie różnic dla porównania RAN względem AFL w stosunku do ciężkich zaburzeń w obrębie oka ogółem, jak również w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych zaburzeń analizowanych w ramach tej kategorii w obydwu okresach obserwacji, tj. w czasie 52 oraz 96 tygodni.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunkach w załączniku (rozdział 5.9.5.2).

Tabela 34.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń w obrębie oka w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacje Heier 2012 oraz Schmidt-Erfurth 2014)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia w obrębie oka ogółem w czasie 52 tyg.	6 (2,0)	304	3 (1,0)	303	2,01 (0,50; 8,13)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		9 (3,1)	291	8 (2,6)	307	1,19 (0,45; 3,13)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>15 (2,5)</b>	<b>595</b>	<b>11 (1,8)</b>	<b>610</b>	<b>1,42 (0,65; 3,13)</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,02)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Krwotok do siatkówki* w czasie 52 tyg.	2 (0,7)	304	2 (0,7)	303	1,00 (0,14; 7,12)	-0,000 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	1 (0,3)	307	1,06 (0,07; 16,95)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>3 (0,5)</b>	<b>595</b>	<b>3 (0,5)</b>	<b>610</b>	<b>1,02 (0,20; 5,06)</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Krwotok do siatkówki w czasie 96 tyg.	4 (0,7)	595	5 (0,8)	610	0,82 (0,22; 3,06)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Pogorszenie ostrości wzroku* w czasie 52 tyg.	2 (0,7)	304	0 (0,0)	303	7,39 (0,46; 118,41)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	5 (1,6)	307	0,21 (0,02; 1,79)	-0,01 (-0,03; 0,003)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>3 (0,5)</b>	<b>595</b>	<b>5 (0,8)</b>	<b>610</b>	<b>0,85 (0,04; 18,82); Peto OR 0,63 (0,16; 2,53)</b>	<b>-0,003 (-0,02; 0,02)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Pogorszenie ostrości wzroku w czasie 96 tyg.	5 (0,8)	595	7 (1,1)	610	0,73 (0,23; 2,31)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	1 (0,3)	307	1,06 (0,07; 16,95)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>2 (0,3)</b>	<b>610</b>	<b>0,62 (0,08; 4,66); Peto OR 0,53 (0,06; 5,11)</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,004)</b>	<b>NIE</b>

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>VIEW 1 i VIEW 2</i> (Schmidt-Erfurth 2014)	Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki w czasie 96 tyg.	1 (0,2)	595	3 (0,5)	610	0,34 (0,04; 3,28)	-0,003 (-0,01; 0,003)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zaćma w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		1 (0,3)	291	1 (0,3)	307	1,06 (0,07; 16,95)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1 i VIEW 2</i> (Heier 2012)		1 (0,2)	595	1 (0,2)	610	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>VIEW 1 i VIEW 2</i> (Schmidt-Erfurth 2014)	Zaćma w czasie 96 tyg.	1 (0,2)	595	4 (0,7)	610	0,26 (0,03; 2,29)	-0,00 (-0,01; 0,002)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zwyrodnienie siatkówki w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1 i VIEW 2</i> (Heier 2012)		1 (0,2)	595	0 (0,0)	610	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,01)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Odwartwienie siatkówki w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1 i VIEW 2</i> (Heier 2012)		1 (0,2)	595	0 (0,0)	610	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,01)	NIE
<i>VIEW 1 i VIEW 2</i> (Schmidt-Erfurth 2014)	Odwartwienie siatkówki w czasie 96 tyg.	3 (5,0)	595	0 (0,0)	610	7,60 (0,79; 73,24)	0,01 (-0,002; 0,01)	NIE
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Obrzęk siatkówki w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Zaćma wtórna* w czasie 52 tyg.	2 (0,7)	291	0 (0,0)	307	7,83 (0,49; 125,66)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
<i>VIEW 1 i VIEW 2</i> (Schmidt-Erfurth 2014)	Zaćma wtórna w czasie 96 tyg.	2 (0,3)	595	0 (0,0)	610	7,59 (0,47; 121,52)	0,00 (-0,002; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>VIEW 2 (Heier 2012)</i>	<b>Zwyrodnienie plamki w czasie 52 tyg.</b>	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)</i>	<b>Zwyrodnienie plamki w czasie 96 tyg.</b>	0 (0,0)	595	2 (0,3)	610	0,14 (0,01; 2,22)	-0,003 (-0,01; 0,002)	NIE
<i>VIEW 1 (Heier 2012)</i>	<b>Rozerwanie siatkówki w czasie 52 tyg.</b>	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>VIEW 2 (Heier 2012)</i>	<b>Zaćma korowa w czasie 52 tyg.</b>	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	<b>Krwawienie do komory przedniej oka w czasie 52 tyg.</b>	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	<b>Torbiel plamki w czasie 52 tyg.</b>	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

\*w badaniach oceniane w ramach kategorii zdarzenia niepożądane, odnotowane u co najmniej 0,5% chorych

Źródło: opracowanie własne



### 3.10.13.3. Ciężkie infekcje i zakażenia

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RAN i AFL w odniesieniu do częstości występowania ciężkich infekcji i zakażeń ogółem w czasie 52 tygodni. W tym okresie obserwacji nie stwierdzono również takiej różnicy w stosunku do częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej. Wykazano natomiast, że w czasie 96 tygodni znamienne statystycznie częściej obserwowano to zdarzenie w grupie chorych poddanych terapii RAN w porównaniu do tych, którzy byli leczeni AFL.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku w załączniku (rozdział 5.9.5.4).

**Tabela 35.**

**Częstość występowania ciężkich infekcji i zakażeń w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacje Heier 2012 i Schmidt-Erfurth 2014)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie infekcje i zakażenia ogółem w czasie 52 tyg.	3 (1,0)	304	0 (0,0)	303	7,41 (0,77; 71,54)	0,01 (-0,003; 0,02)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie wnętrza gałki ocznej* w czasie 52 tyg.	3 (1,0)	304	0 (0,0)	303	7,41 (0,77; 71,54)	0,01 (-0,003; 0,02)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		3 (0,5)	595	0 (0,0)	610	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Zapalenie wnętrza gałki ocznej w czasie 96 tyg.	5 (0,8)	595	0 (0,0)	610	7,63 (1,32; 44,17)	0,01 (0,0004; 0,02)	100 (50; 2 500)	TAK

\*w badaniach oceniane w ramach kategorii zdarzenia niepożądane, odnotowane u co najmniej 0,5% chorych

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.13.4. Ciężkie zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

W odniesieniu do częstości występowania ciężkich zaburzeń wyników badań laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy RAN i AFL, zarówno dla zdarzeń w ujęciu ogólnym, jak również dla wzrostu ciśnienia śródgałkowego.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunkach w załączniku (rozdział 5.9.5.4).

**Tabela 36.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacje Heier 2012 oraz Schmidt-Erfurth 2014)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia wyników badań laboratoryjnych ogółem w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,2)	595	1 (0,2)	610	1,03 (0,14; 7,35); Peto OR 1,03 (0,06; 16,40)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Wzrost ciśnienia śródgałkowego w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,2)	595	1 (0,2)	610	1,03 (0,14; 7,35); Peto OR 1,03 (0,06; 16,40)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Wzrost ciśnienia śródgałkowego w czasie 96 tyg.	1 (0,2)	595	2 (0,3)	610	0,51 (0,05; 5,66)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.13.5. Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania proceduralne

Analiza częstości występowania ciężkich urazów, zatruc oraz powikłań proceduralnych nie wykazała istnienia znamienych statystycznie różnic dla porównania RAN względem AFL w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 5.9.5.5.

**Tabela 37.**

**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie urazy, zatrucia, powikłania proceduralne ogółem	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>Niemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zastosowanie niewłaściwej dawki leku	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.14. Zdarzenia niepożądane niedotyczące narządu wzroku

#### 3.10.14.1. Zdarzenia niepożądane niedotyczące narządu wzroku

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ranibizumabem a afliberceptem w stosunku do częstości występowania zdarzeń niepożądanych niedotyczących narządu wzroku na podstawie metaanalizy wyników badań VIEW 1 i VIEW 2 w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 5.9.6.1.

**Tabela 38.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych niedotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Zdarzenia niepożądane niedotyczące narządu wzroku	234 (77,0)	304	223 (73,6)	303	1,20 (0,83; 1,74)	0,03 (-0,03; 0,10)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		181 (62,2)	291	213 (69,4)	307	0,73 (0,52; 1,02)	-0,07 (-0,15; 0,004)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>415 (69,7)</b>	<b>595</b>	<b>436 (71,5)</b>	<b>610</b>	<b>0,93 (0,57; 1,52)</b>	<b>-0,02 (-0,12; 0,09)</b>	<b>NIE</b>

Źródło: opracowanie własne

---

### **3.10.14.2. Infekcje i zakażenia**

W wyniku analizy statystycznej częstości występowania infekcji i zakażeń nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami zarówno w odniesieniu do częstości występowania tych zdarzeń ogółem, jak również w stosunku do poszczególnych zaburzeń analizowanych w ramach tej kategorii w czasie 52 tygodni.

Na podstawie wyników jednego badania (*VIEW 2*) wykazano, że grypa występowała znamienne statystycznie rzadziej w grupie chorych poddanych terapii ranibizumabem w porównaniu z chorymi, którzy poddani zostali terapii afliberceptem.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.6.2.

**Tabela 39.**  
**Częstość występowania infekcji i zakażeń w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Infekcje i zakażenia ogółem	123 (40,5)	304	104 (34,3)	303	1,30 (0,94; 1,81)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		77 (26,5)	291	73 (23,8)	307	1,15 (0,80; 1,67)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>200 (33,6)</b>	<b>595</b>	<b>177 (29,0)</b>	<b>610</b>	<b>1,23 (0,96; 1,58)</b>	<b>0,04 (-0,01; 0,10)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie nosogardzieli	23 (7,6)	304	26 (8,6)	303	0,87 (0,49; 1,57)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		25 (8,6)	291	19 (6,2)	307	1,42 (0,77; 2,65)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>48 (8,1)</b>	<b>595</b>	<b>45 (7,4)</b>	<b>610</b>	<b>1,10 (0,72; 1,68)</b>	<b>0,01 (-0,02; 0,04)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie górnych dróg oddechowych	13 (4,3)	304	18 (5,9)	303	0,71 (0,34; 1,47)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		6 (2,1)	291	5 (1,6)	307	1,27 (0,38; 4,21)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>19 (3,2)</b>	<b>595</b>	<b>23 (3,8)</b>	<b>610</b>	<b>0,83 (0,45; 1,54)</b>	<b>-0,01 (-0,03; 0,01)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie dróg moczowych	17 (5,6)	304	13 (4,3)	303	1,32 (0,63; 2,77)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		9 (3,1)	291	5 (1,6)	307	1,93 (0,64; 5,82)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>26 (4,4)</b>	<b>595</b>	<b>18 (3,0)</b>	<b>610</b>	<b>1,49 (0,81; 2,75)</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,03)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie oskrzeli	16 (5,3)	304	17 (5,6)	303	0,93 (0,46; 1,89)	-0,004 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		7 (2,4)	291	9 (2,9)	307	0,82 (0,30; 2,22)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>23 (3,9)</b>	<b>595</b>	<b>26 (4,3)</b>	<b>610</b>	<b>0,89 (0,50; 1,59)</b>	<b>-0,004 (-0,03; 0,02)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie pęcherza moczowego	6 (2,0)	304	3 (1,0)	303	2,01 (0,50; 8,13)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		3 (1,0)	291	2 (0,7)	307	1,59 (0,26; 9,58)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>9 (1,5)</b>	<b>595</b>	<b>5 (0,8)</b>	<b>610</b>	<b>1,85 (0,61; 5,54)</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,02)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	<b>Grypa</b>	9 (3,0)	304	7 (2,3)	303	1,29 (0,47; 3,51)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		7 (2,4)	291	17 (5,5)	307	0,42 (0,17; 1,03)	-0,03 (-0,06; -0,0003)	34 (17; 3 334)	TAK
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>16 (2,7)</b>	<b>595</b>	<b>24 (3,9)</b>	<b>610</b>	<b>0,72 (0,24; 2,16)</b>	<b>-0,01 (-0,05; 0,03)</b>	n/d	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	<b>Zapalenie tkanki łącznej</b>	7 (2,3)	304	2 (0,7)	303	3,55 (0,73; 17,21)	0,02 (-0,003; 0,04)	n/d	NIE
	<b>Zapalenie zatok</b>	8 (2,6)	304	11 (3,6)	303	0,72 (0,28; 1,81)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	<b>Zapalenie płuc</b>	14 (4,6)	304	6 (2,0)	303	2,39 (0,91; 6,30)	0,03 (-0,002; 0,05)	n/d	NIE
	<b>Wirusowe zapalenie żołądka i jelit</b>	3 (1,0)	304	3 (1,0)	303	1,00 (0,20; 4,98)	-0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

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

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RAN i AFL w odniesieniu do częstości występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym polipów i torbieli) oraz w odniesieniu do częstości występowania raka podstawnokomórkowego w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 40.**

**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	22 (7,2)	304	22 (7,3)	303	1,00 (0,54; 1,84)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	NIE
	Rak podstawnokomórkowy	4 (1,3)	304	8 (2,6)	303	0,49 (0,15; 1,65)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.14.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Analiza statystyczna wyników dotyczących zaburzeń krwi i układu chłonnego wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy RAN i AFL w odniesieniu do częstości występowania tych zaburzeń ogółem, jak również w odniesieniu do częstości występowania niedokrwistości w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.6.3.

**Tabela 41.**

**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	10 (3,3)	304	9 (3,0)	303	1,11 (0,45; 2,77)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		11 (3,8)	291	10 (3,3)	307	1,17 (0,49; 2,79)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		21 (3,5)	595	19 (3,1)	610	1,14 (0,61; 2,14)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Niedokrwistość	6 (2,0)	304	6 (2,0)	303	1,00 (0,32; 3,13)	-0,0001 (-0,02; 0,02)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		6 (2,1)	291	7 (2,3)	307	0,90 (0,30; 2,72)	-0,002 (-0,03; 0,02)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		12 (2,0)	595	13 (2,1)	610	0,95 (0,43; 2,09)	-0,001 (-0,02; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.14.5. Zaburzenia układu immunologicznego

Na podstawie analizy wyników badania VIEW 1 nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania RAN względem AFL w stosunku do częstości występowania zaburzeń układu immunologicznego w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 42.

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia układu immunologicznego ogółem	8 (2,6)	304	16 (5,3)	303	0,48 (0,20; 1,15)	-0,03 (-0,06; 0,005)	NIE
	Alergia sezonowa	4 (1,3)	304	9 (3,0)	303	0,44 (0,13; 1,43)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.14.6. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania analizowano w czasie 52 tygodni oraz w czasie od 52 do 96 tygodnia. Dla żadnego z analizowanych w obrębie niniejszej kategorii zdarzeń nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi grupami chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.6.4.



**Tabela 43.**
**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem w czasie 52 tyg.	29 (9,5)	304	24 (7,9)	303	1,23 (0,70; 2,16)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		12 (4,1)	291	23 (7,5)	307	0,53 (0,26; 1,09)	-0,03 (-0,07; 0,004)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>41 (6,9)</b>	<b>595</b>	<b>47 (7,7)</b>	<b>610</b>	<b>0,83 (0,37; 1,88)</b>	<b>-0,01 (-0,06; 0,04)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 2 (Heier 2012)	Hiperglikemia w czasie 52 tyg.	2 (0,7)	291	2 (0,7)	307	1,06 (0,15; 7,54)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Hipercholesterolemia w czasie 52 tyg.	5 (1,6)	304	7 (2,3)	303	0,71 (0,22; 2,25)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)	Hipercholesterolemia w czasie od 52. do 96. tyg.	13 (2,2)	595	17 (2,8)	610	0,78 (0,38; 1,62)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Hipokalemia w czasie 52 tyg.	3 (1,0)	304	6 (2,0)	303	0,49 (0,12; 1,99)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
	Odwodnienie w czasie 52 tyg.	3 (1,0)	304	6 (2,0)	303	0,49 (0,12; 1,99)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Cukrzyca w czasie 52 tyg.	4 (1,4)	291	7 (2,3)	307	0,60 (0,17; 2,06)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.14.7. Zaburzenia psychiczne

Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RAN i AFL w czasie 52 tygodni wykazano w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń psychicznych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń analizowanych w ramach tej kategorii.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 44.**
**Częstość występowania zaburzeń psychicznych w czasie 52 tygodni na podstawie badania VIEW 1 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia psychiczne ogółem	21 (6,9)	304	14 (4,6)	303	1,53 (0,76; 3,07)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
	<b>Bezsennaść</b>	6 (2,0)	304	3 (1,0)	303	2,01 (0,50; 8,13)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
	<b>Depresja</b>	6 (2,0)	304	5 (1,7)	303	1,20 (0,36; 3,97)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	<b>Lęk</b>	7 (2,3)	304	4 (1,3)	303	1,76 (0,51; 6,08)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.14.8. Zaburzenia układu nerwowego

Przeprowadzono analizę statystyczną dotyczącą częstości występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 tygodni. W jej wyniku wykazano, że w odniesieniu do żadnego z analizowanych w tej kategorii zdarzeń nie stwierdzono istotnie statystycznie wyższej częstości jego występowania w żadnej z ocenianych grup.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.6.5.

**Tabela 45.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	<b>Zaburzenia układu nerwowego ogółem</b>	35 (11,5)	304	47 (15,5)	303	0,71 (0,44; 1,13)	-0,04 (-0,09; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		27 (9,3)	291	35 (11,4)	307	0,79 (0,47; 1,35)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>62 (10,4)</b>	<b>595</b>	<b>82 (13,4)</b>	<b>610</b>	<b>0,75 (0,52; 1,06)</b>	<b>-0,03 (-0,07; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	<b>Ból głowy</b>	19 (6,3)	304	12 (4,0)	303	1,62 (0,77; 3,39)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		11 (3,8)	291	17 (5,5)	307	0,67 (0,31; 1,46)	-0,02 (-0,05; 0,02)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>30 (5,0)</b>	<b>595</b>	<b>29 (4,8)</b>	<b>610</b>	<b>1,05 (0,44; 2,49)</b>	<b>0,00 (-0,04; 0,04)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	<b>Zawroty głowy</b>	5 (1,6)	304	7 (2,3)	303	0,71 (0,22; 2,25)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		9 (3,1)	291	3 (1,0)	307	3,23 (0,87; 12,07)	0,02 (-0,002; 0,04)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>14 (2,4)</b>	<b>595</b>	<b>10 (1,6)</b>	<b>610</b>	<b>1,46 (0,33; 6,50)</b>	<b>0,01 (-0,02; 0,03)</b>	<b>NIE</b>

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.14.9. Zaburzenia ucha i błędnika

Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RAN i AFL wykazano w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń ucha i błędnika ogółem oraz analizowanych w ramach tej kategorii zaburzeń zawrotów głowy. Obydwa punkty końcowe analizowane były w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 46.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia ucha i błędnika ogółem	7 (2,3)	304	11 (3,6)	303	0,63 (0,24; 1,64)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
	Zawroty głowy	4 (1,3)	304	8 (2,6)	303	0,49 (0,15; 1,65)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.14.10. Zaburzenia serca

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ranibizumabem i afliberceptem w zakresie częstości występowania zaburzeń serca ogółem, jak również w odniesieniu do zdarzeń analizowanych w ramach niniejszej kategorii w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.6.6.

**Tabela 47.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia serca ogółem	41 (13,5)	304	32 (10,6)	303	1,32 (0,81; 2,16)	0,03 (-0,02; 0,08)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		32 (11,0)	291	40 (13,0)	307	0,82 (0,50; 1,35)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>73 (12,3)</b>	<b>595</b>	<b>72 (11,8)</b>	<b>610</b>	<b>1,04 (0,74; 1,48)</b>	<b>0,00 (-0,03; 0,04)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Migotanie przedsionków	11 (3,6)	304	6 (2,0)	303	1,86 (0,68; 5,09)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
VIEW 2		3 (1,0)	291	5 (1,6)	307	0,63	-0,01	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
(Heier 2012)						(0,15; 2,66)	(-0,02; 0,01)	
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>14 (2,4)</b>	<b>595</b>	<b>11 (1,8)</b>	<b>610</b>	<b>1,30 (0,58; 2,89)</b>	<b>0,00 (-0,02; 0,03)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 2 (Heier 2012)	<b>Blok przedsiolkowo-komorowy i stopnia</b>	10 (3,4)	291	9 (2,9)	307	1,18 (0,47; 2,94)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	<b>Choroba wieńcowa</b>	6 (2,0)	304	3 (1,0)	303	2,01 (0,50; 8,13)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.14.11. Zaburzenia naczyniowe

Analiza częstości występowania zaburzeń naczyniowych oraz poszczególnych zdarzeń analizowanych w ramach tej kategorii w czasie 52 tygodni wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RAN i AFL.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.6.7.

Tabela 48.

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	<b>Zaburzenia naczyniowe ogółem</b>	34 (11,2)	304	28 (9,2)	303	1,24 (0,73; 2,10)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		27 (9,3)	291	23 (7,5)	307	1,26 (0,71; 2,26)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>61 (10,3)</b>	<b>595</b>	<b>51 (8,4)</b>	<b>610</b>	<b>1,25 (0,84; 1,84)</b>	<b>0,02 (-0,01; 0,05)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	<b>Nadciśnienie tętnicze</b>	25 (8,2)	304	20 (6,6)	303	1,27 (0,69; 2,34)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		22 (7,6)	291	16 (5,2)	307	1,49 (0,76; 2,89)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>47 (7,9)</b>	<b>595</b>	<b>36 (5,9)</b>	<b>610</b>	<b>1,36 (0,87; 2,14)</b>	<b>0,02 (-0,01; 0,05)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	<b>Przemijający atak niedokrwienny</b>	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

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

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem oraz dla poszczególnych zdarzeń analizowanych w ramach tej kategorii w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.6.8.

**Tabela 49.**

**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	47 (15,5)	304	36 (11,9)	303	1,36 (0,85; 2,16)	0,04 (-0,02; 0,09)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		24 (8,2)	291	24 (7,8)	307	1,06 (0,59; 1,91)	0,00 (-0,04; 0,05)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>71 (11,9)</b>	<b>595</b>	<b>60 (9,8)</b>	<b>610</b>	<b>1,23 (0,86; 1,78)</b>	<b>0,02 (-0,01; 0,06)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Kaszel	11 (3,6)	304	10 (3,3)	303	1,10 (0,46; 2,63)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		7 (2,4)	291	3 (1,0)	307	2,50 (0,64; 9,75)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>18 (3,0)</b>	<b>595</b>	<b>13 (2,1)</b>	<b>610</b>	<b>1,42 (0,69; 2,92)</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,03)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Duszność	8 (2,6)	304	3 (1,0)	303	2,70 (0,71; 10,29)	0,02 (-0,005; 0,04)	NIE
	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	6 (2,0)	304	7 (2,3)	303	0,85 (0,28; 2,56)	-0,003 (-0,03; 0,02)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.14.13. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Przeprowadzona dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie analiza częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy RAN i AFL zarówno w odniesieniu do występowania tych zaburzeń ogółem, jak również w stosunku do częstości występowania poszczególnych zdarzeń analizowanych w ramach tej kategorii.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.6.9.

**Tabela 50.**
**Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	52 (17,1)	304	40 (13,2)	303	1,36 (0,87; 2,12)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		30 (10,3)	291	45 (14,7)	307	0,67 (0,41; 1,10)	-0,04 (-0,10; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>82 (13,8)</b>	<b>595</b>	<b>85 (13,9)</b>	<b>610</b>	<b>0,96 (0,48; 1,92)</b>	<b>-0,002 (-0,08; 0,08)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Wymioty	3 (1,0)	304	6 (2,0)	303	0,49 (0,12; 1,99)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		6 (2,1)	291	2 (0,7)	307	3,21 (0,64; 16,04)	0,01 (-0,005; 0,03)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>9 (1,5)</b>	<b>595</b>	<b>8 (1,3)</b>	<b>610</b>	<b>1,20 (0,19; 7,55)</b>	<b>0,00 (-0,02; 0,03)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Biegunka	9 (3,0)	304	5 (1,7)	303	1,82 (0,60; 5,49)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		10 (3,4)	291	14 (4,6)	307	0,74 (0,33; 1,70)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>19 (3,2)</b>	<b>595</b>	<b>19 (3,1)</b>	<b>610</b>	<b>1,03 (0,54; 1,98)</b>	<b>0,00 (-0,02; 0,02)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Nudności	13 (4,3)	304	7 (2,3)	303	1,89 (0,74; 4,80)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
	Zaparcia	12 (3,9)	304	6 (2,0)	303	2,03 (0,75; 5,49)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
	Refluks żołądkowo-przełykowy	6 (2,0)	304	6 (2,0)	303	1,00 (0,32; 3,13)	-0,0001 (-0,02; 0,02)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.14.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Odnotowano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami pod względem częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem oraz częstości występowania wysypki w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 51.**  
**Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 52 tygodni na podstawie badania VIEW 1 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	22 (7,2)	304	20 (6,6)	303	1,10 (0,59; 2,07)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
	Wysypka	4 (1,3)	304	0 (0,0)	303	7,44 (1,04; 53,06)	0,01 (-0,001; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

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

W wyniku analizy częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w odniesieniu do większości punktów końcowych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy RAN i AFL.

Wykazano natomiast, że istotnie statystycznie częściej w grupie RAN w czasie 52 tygodni występowały takie zaburzenia jak ból oraz zapalenie stawów.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.6.10.

Tabela 52.

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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	54 (17,8)	304	41 (13,5)	303	1,38 (0,89; 2,15)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		31 (10,7)	291	39 (12,7)	307	0,82 (0,50; 1,35)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>85 (14,3)</b>	<b>595</b>	<b>80 (13,1)</b>	<b>610</b>	<b>1,08 (0,65; 1,80)</b>	<b>0,01 (-0,05; 0,07)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Ból stawów	11 (3,6)	304	5 (1,7)	303	2,24 (0,77; 6,52)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		8 (2,7)	291	3 (1,0)	307	2,86 (0,75; 10,90)	0,02 (-0,004; 0,04)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>19 (3,2)</b>	<b>595</b>	<b>8 (1,3)</b>	<b>610</b>	<b>2,47 (1,07; 5,69)</b>	<b>0,02 (0,002; 0,04)</b>	<b>50 (25; 500)</b>	<b>TAK</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Ból pleców	9 (3,0)	304	9 (3,0)	303	1,00 (0,39; 2,55)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		13 (4,5)	291	11 (3,6)	307	1,26 (0,55; 2,86)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>22 (3,7)</b>	<b>595</b>	<b>20 (3,3)</b>	<b>610</b>	<b>1,14 (0,61; 2,11)</b>	<b>0,00 (-0,02; 0,03)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Choroba zwyrodnieniowa stawów	5 (1,6)	304	7 (2,3)	303	0,71 (0,22; 2,25)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		4 (1,4)	291	6 (2,0)	307	0,70 (0,20; 2,50)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>9 (1,5)</b>	<b>595</b>	<b>13 (2,1)</b>	<b>610</b>	<b>0,70 (0,30; 1,66)</b>	<b>-0,01 (-0,02; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie stawów	9 (3,0)	304	2 (0,7)	303	4,59 (0,98; 21,43)	0,02 (0,002; 0,04)	50 (25; 500)	TAK

Źródło: opracowanie własne



### 3.10.14.16. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w ujęciu ogólnym, jak również w odniesieniu do częstości występowania kamicy nerkowej. Obydwa punkty końcowe analizowane były w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 53.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	19 (6,3)	304	15 (5,0)	303	1,28 (0,64; 2,57)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
	Kamica nerkowa	3 (1,0)	304	6 (2,0)	303	0,49 (0,12; 1,99)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

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

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oceniano w czasie 52 tygodni na podstawie wyników badań VIEW 1 i VIEW 2. W odniesieniu do żadnego z analizowanych w ramach tej kategorii punktów końcowych nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy RAN i AFL.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 5.9.6.11.

**Tabela 54.**

**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	19 (6,3)	304	22 (7,3)	303	0,85 (0,45; 1,61)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		18 (6,2)	291	13 (4,2)	307	1,49 (0,72; 3,10)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		37 (6,2)	595	35 (5,7)	610	1,08 (0,67; 1,75)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Gorączka	8 (2,7)	291	5 (1,6)	307	1,71 (0,55; 5,28)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Obrzęk obwodowy	2 (0,7)	304	6 (2,0)	303	0,33 (0,07; 1,64)	-0,01 (-0,03; 0,005)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.14.18. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

Ocena częstości występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych wykazała w odniesieniu do większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ranibizumabem i afliberceptem.

Należy natomiast podkreślić, że znamienne statystycznie rzadziej w grupie RAN odnotowywano zaburzenia wyników laboratoryjnych ogółem w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.6.12.

Tabela 55.

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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych ogółem	48 (15,8)	304	60 (19,8)	303	0,76 (0,50; 1,15)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		43 (14,8)	291	61 (19,9)	307	0,70 (0,46; 1,07)	-0,05 (-0,11; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>91 (15,3)</b>	<b>595</b>	<b>121 (19,8)</b>	<b>610</b>	<b>0,73 (0,54; 0,98)</b>	<b>-0,05 (-0,09; -0,003)</b>	<b>20 (12; 334)</b>	<b>TAK</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Wzrost stężenia glukozy we krwi	8 (2,6)	304	7 (2,3)	303	1,14 (0,41; 3,19)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	8 (2,6)	307	0,13 (0,02; 1,04)	-0,02 (-0,04; -0,004)	50 (25; 250)	TAK
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>9 (1,5)</b>	<b>595</b>	<b>15 (2,5)</b>	<b>610</b>	<b>0,46 (0,05; 4,05)</b>	<b>-0,01 (-0,04; 0,02)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Obecność białka w moczu	7 (2,3)	304	10 (3,3)	303	0,69 (0,26; 1,84)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Inwersja załamka T w elektrokardiogramie	5 (1,7)	291	7 (2,3)	307	0,75 (0,24; 2,39)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Wzrost wskaźnika białkowo-kreatyninowego w moczu	3 (1,0)	304	6 (2,0)	303	0,49 (0,12; 1,99)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	Obecność krwi w moczu	4 (1,3)	304	6 (2,0)	303	0,66 (0,18; 2,36)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	Wzrost ciśnienia krwi	4 (1,3)	304	9 (3,0)	303	0,44 (0,13; 1,43)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.14.19. Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne

Na podstawie analizy statystycznej wyników badań *VIEW 1* oraz *VIEW 2* wykazano, że częstość występowania urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 52 tygodni jest porównywalna pomiędzy grupami.

W badaniu *VIEW 2* wykazano natomiast, że upadki odnotowywano istotnie statystycznie rzadziej w grupie RAN w porównaniu z AFL. Dla metaanalizy wyników obydwu badań dla tego punktu końcowego, jak również dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.6.13.

**Tabela 56.**

**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Urazy, zatrucia, powikłania proceduralne ogółem	42 (13,8)	304	45 (14,9)	303	0,92 (0,58; 1,45)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		19 (6,5)	291	27 (8,8)	307	0,72 (0,39; 1,33)	-0,02 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>61 (10,3)</b>	<b>595</b>	<b>72 (11,8)</b>	<b>610</b>	<b>0,84 (0,59; 1,21)</b>	<b>-0,02 (-0,05; 0,02)</b>	n/d	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Upadek	15 (4,9)	304	16 (5,3)	303	0,93 (0,45; 1,92)	-0,004 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		9 (3,1)	291	2 (0,7)	307	4,87 (1,04; 22,72)	0,02 (0,003; 0,05)	50 (20; 333)	TAK
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>24 (4,0)</b>	<b>595</b>	<b>18 (3,0)</b>	<b>610</b>	<b>1,84 (0,37; 9,23)</b>	<b>0,01 (-0,02; 0,04)</b>	n/d	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Kontuzja	4 (1,3)	304	3 (1,0)	303	1,33 (0,30; 6,01)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15. Ciężkie zdarzenia niepożądane niedotyczące narządu wzroku

### 3.10.15.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane niedotyczące narządu wzroku

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy RAN i AFL pod względem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych niedotyczących narządu wzroku w czasie 52 i 96 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 5.9.7

**Tabela 57.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych niedotyczących narządu wzroku w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacje Heier 2012 oraz Schmidt-Erfurth 2014)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zdarzenia niepożądane niedotyczące narządu wzroku w czasie 52 tyg.	57 (18,8)	304	51 (16,8)	303	1,14 (0,75; 1,73)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		26 (8,9)	291	38 (12,4)	307	0,69 (0,41; 1,18)	-0,03 (-0,08; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		83 (13,9)	595	89 (14,6)	610	0,91 (0,56; 1,48)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)		146	595	154	610	0,96 (0,74; 1,25)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.2. Ciężkie infekcje i zakażenia

Analiza częstości występowania ciężkich infekcji i zakażeń w czasie 52 i 96 tygodni nie wskazała na znamienne statystycznie wyższą częstość występowania któregośkolwiek ze zdarzeń analizowanych w ramach tej kategorii zaburzeń.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w 5.9.7.2.

Tabela 58.

Częstość występowania ciężkich infekcji i zakażeń w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacje Heier 2012 oraz Schmidt-Erfurth 2014)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie Infekcje i zakażenia ogółem w czasie 52 tyg.	15 (4,9)	304	12 (4,0)	303	1,26 (0,58; 2,74)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		6 (2,1)	291	8 (2,6)	307	0,79 (0,27; 2,30)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>21 (3,5)</b>	<b>595</b>	<b>20 (3,3)</b>	<b>610</b>	<b>1,07 (0,57; 2,00)</b>	<b>0,00 (-0,02; 0,02)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie oskrzeli w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	1 (0,3)	307	1,06 (0,07; 16,95)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>2 (0,3)</b>	<b>610</b>	<b>0,62 (0,08; 4,66); Peto OR 0,53 (0,06; 5,11)</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,004)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie żołądka i jelit w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	2 (0,7)	303	0,50 (0,04; 5,51)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>3 (0,5)</b>	<b>610</b>	<b>0,44 (0,06; 2,96); Peto OR 0,37 (0,05; 2,64)</b>	<b>0,00 (-0,002; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Infekcja dróg moczowych w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>2 (0,3)</b>	<b>595</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>7,58 (0,47; 121,28)</b>	<b>0,00 (-0,002; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Wstrząs septyczny w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>2 (0,3)</b>	<b>610</b>	<b>0,14 (0,01; 2,22)</b>	<b>-0,00 (-0,01; 0,002)</b>	<b>NIE</b>

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Bakteryjne zapalenie stawów w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Infekcja wywołana przez bakterie <i>Clostridium</i> w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie wsierdza w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie dróg moczowych spowodowany bakterią <i>Escherichia</i> w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Płątowe zapalenie płuc w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie płuc w czasie 52 tyg.	7 (2,3)	304	5 (1,7)	303	1,40 (0,44; 4,48)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Zapalenie płuc w czasie 96 tyg.	15 (2,5)	595	14 (2,3)	610	0,96 (0,46; 2,00)	-0,001 (-0,02; 0,02)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie tkanki łącznej w czasie 52 tyg.	2 (0,7)	304	0 (0,0)	303	7,39 (0,46; 118,41)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
	Zakażenie bakteriami gronkowca w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Ropień moszny w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Wirusowe zapalenie osierdza w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zakażenie pochodzące od urządzeń medycznych w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zapalenie uchyłków jelita w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Infekcja płuc w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zapalenie gardła w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 2 (Heier 2012)	Zapalenie wyrostka robaczkowego w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Czerwonka w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Posocznica wywołana przez bakterię <i>Escherichia</i> w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Pooperacyjna infekcja rany w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zapalenie żołądka i jelit wywołane przez <i>Norovirus</i> w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Infekcja układu oddechowego w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne



---

### **3.10.15.3. Ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RAN i AFL w zakresie częstości występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipów) w ujęciu ogólnym oraz dla każdego zdarzenia analizowanego w tej kategorii w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.7.3

Tabela 59.

Częstość występowania ciężkich 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)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone ogółem (w tym torbiele i polipy)	10 (3,3)	304	9 (3,0)	303	1,11 (0,45; 2,77)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		3 (1,0)	291	5 (1,6)	307	0,63 (0,15; 2,66)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>13 (2,2)</b>	<b>595</b>	<b>14 (2,3)</b>	<b>610</b>	<b>0,94 (0,44; 2,02)</b>	<b>-0,001 (-0,02; 0,02)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Rak płaskonabłonkowy skóry	3 (1,0)	304	3 (1,0)	303	1,00 (0,20; 4,98)	-0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>3 (0,5)</b>	<b>595</b>	<b>4 (0,7)</b>	<b>610</b>	<b>0,78 (0,19; 3,19); Peto OR 0,75 (0,17; 3,33)</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Rak piersi	0 (0,0)	304	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	1 (0,3)	307	1,06 (0,07; 16,95)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Przerzutowy rak prostaty	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Złośliwy rak płuc	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>Niemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Rak prostaty	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Białaczka	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Czerniak złośliwy	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Atypowy żółtak włóknisty	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Złośliwy rak wątroby	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Rak odbytnicy i esicy	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Rak nerkowokomórkowy	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Rak tarczycy	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Rak przejściowoko-mórkowy	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Gruzołakorak przełyku	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Perforacja guza	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
VIEW 2 (Heier 2012)	Ostra białaczka szpikowa	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Rak płuc typ niespecyficzny, stadium IV	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Rak przełyku	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Rak podstawnoko-mórkowy	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Przerzutowy rak płuc	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.4. Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego

Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego okazały się występować z porównywalną częstością w obydwu grupach chorych. W odniesieniu do żadnego z analizowanych w niniejszym rozdziale punktów końcowych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy RAN i AFL w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 5.9.7.4.

**Tabela 60.**

**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>2 (0,3)</b>	<b>610</b>	<b>0,14 (0,01; 2,22)</b>	-0,003 (-0,01; 0,002)	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Niedokrwistość	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	307	0 (0,0)	291	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 2 (Heier 2012)	Gorączka neutropeniczna	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.5. Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Na podstawie wyników badań VIEW 1 oraz VIEW 2 przeprowadzono analizę częstości występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania, w wyniku której w odniesieniu do żadnego z analizowanych punktów końcowych nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy RAN i AFL w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.7.5.

**Tabela 61.**

**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	2 (0,7)	304	3 (1,0)	303	0,66 (0,11; 3,99)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,7)	291	0 (0,0)	307	7,83 (0,49; 125,66)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>4 (0,7)</b>	<b>595</b>	<b>3 (0,5)</b>	<b>610</b>	<b>1,31 (0,32; 5,29); Peto OR 1,35 (0,31; 5,96)</b>	0,00 (-0,01; 0,01)	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Odwodnienie	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>1,03 (0,15; 7,25); Peto OR 1,03 (0,06; 16,40)</b>	0,00 (-0,01; 0,01)	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Cukrzyca	0 (0,0)	304	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 2 (Heier 2012)	Hiperglikemia	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Hiponatremia (niedobór sodu w organizmie)	1 (0,3)	304	1 (0,3)	303	1,00 (0,06; 15,97)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
	Hipokalemia	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Niewystarczająca kontrola cukrzycy	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.6. Ciężkie zaburzenia psychiczne

Brak istotnych statystycznie różnic dla porównania RAN względem AFL w czasie 52 tygodni wykazano w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zaburzeń psychicznych ogółem oraz w odniesieniu do poszczególnych zaburzeń analizowanych w ramach tej kategorii.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 62.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia psychiczne ogółem	2 (0,7)	304	2 (0,7)	303	1,00 (0,14; 7,12)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zmiany stanu psychicznego	2 (0,7)	304	0 (0,0)	303	7,39 (0,46; 118,41)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
	Splątanie	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zaburzenia psychotyczne	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.7. Ciężkie zaburzenia układu nerwowego

Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 i 96 tygodni była porównywalna pomiędzy RAN i AFL. Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami wykazano zarówno w odniesieniu do częstości występowania tych zdarzeń ogółem, jak również w stosunku do poszczególnych zdarzeń analizowanych w obrębie tej kategorii.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.7.6.

**Tabela 63.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacje Heier 2012 oraz Schmidt-Erfurth 2014)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	6 (2,0)	303	0,16 (0,02; 1,37)	-0,02 (-0,03; 0,0004)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,7)	291	3 (1,0)	307	0,70 (0,12; 4,23)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>3 (0,5)</b>	<b>595</b>	<b>9 (1,5)</b>	<b>610</b>	<b>0,34 (0,09; 1,25)</b>	<b>-0,01 (-0,02; 0,001)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Epizod mózgowo-naczyniowy w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	3 (1,0)	303	0,13 (0,01; 1,29)	-0,01 (-0,02; 0,003)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	2 (0,7)	307	0,53 (0,05; 5,83)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,2)	595	5 (0,8)	610	0,28 (0,05; 1,69); Peto OR 0,27 (0,05; 1,34)	-0,01 (-0,02; 0,001)	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Epizod mózgowo-naczyniowy w czasie 96 tyg.	4 (0,7)	595	7 (1,1)	610	0,58 (0,17; 2,00)	-0,005 (-0,02; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Przemijający atak niedokrwienny w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	595	1 (0,2)	610	Nieemożliwe do obliczenia	-0,002 (-0,01; 0,003)	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Przemijający atak niedokrwienny w czasie 96 tyg.	1 (0,2)	595	5 (0,8)	610	0,20 (0,02; 1,75)	-0,01 (-0,01; 0,001)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Omdlenie w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,2)	595	0 (0,0)	610	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaburzenia równowagi w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Krwotok podjączynówkowy w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Kompresja korzenia nerwowego w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Encefalopatia nadciśnieniowa w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.8. Ciężkie zaburzenia ucha i błędnika

Wykazano, że częstość występowania ciężkich zaburzeń ucha i błędnika w czasie 52 tygodni jest zbliżona dla RAN i AFL. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy

grupami zarówno dla tych zaburzeń w ujęciu ogólnym, jak również dla poszczególnych zdarzeń analizowanych w ramach tej kategorii.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.7.7.

**Tabela 64.**

**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia ucha i błędnika ogółem	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>1,03 (0,15; 7,25); Peto OR 1,03 (0,06; 16,40)</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zawroty głowy	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,00 (-0,01; 0,003)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 2 (Heier 2012)	Zaburzenia błony bębenkowej	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.9. Ciężkie zaburzenia serca

Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca analizowano w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie wyników badań VIEW 1 oraz VIEW 2. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego z punktów końcowych analizowanych w ramach niniejszej kategorii.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.7.8.



Tabela 65.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacje Heier 2012 oraz Schmidt-Erfurth 2014)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia serca ogółem w czasie 52 tyg.	14 (4,6)	304	11 (3,6)	303	1,28 (0,57; 2,87)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		5 (1,7)	291	11 (3,6)	307	0,47 (0,16; 1,37)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>19 (3,2)</b>	<b>595</b>	<b>22 (3,6)</b>	<b>610</b>	<b>0,83 (0,31; 2,19)</b>	<b>-0,004 (-0,02; 0,02)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Migotanie przedsionków w czasie 52 tyg.	2 (0,7)	304	3 (1,0)	303	0,66 (0,11; 3,99)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,7)	291	3 (1,0)	307	0,70 (0,12; 4,23)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>4 (0,7)</b>	<b>595</b>	<b>6 (1,0)</b>	<b>610</b>	<b>0,68 (0,19; 2,43)</b>	<b>-0,003 (-0,01; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Migotanie przedsionków w czasie 96 tyg.	<b>5 (0,8)</b>	<b>595</b>	<b>10 (1,6)</b>	<b>610</b>	<b>0,51 (0,17; 1,50)</b>	<b>-0,01 (-0,02; 0,005)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zawał mięśnia sercowego w czasie 52 tyg.	3 (1,0)	304	2 (0,7)	303	1,50 (0,25; 9,04)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,7)	291	3 (1,0)	307	0,70 (0,12; 4,23)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>5 (0,8)</b>	<b>595</b>	<b>5 (0,8)</b>	<b>610</b>	<b>1,03 (0,29; 3,57)</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Zawał mięśnia sercowego w czasie 96 tyg.	<b>10 (1,7)</b>	<b>595</b>	<b>6 (0,9)</b>	<b>610</b>	<b>1,72 (0,62; 4,76)</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,02)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Choroba wieńcowa w czasie 52 tyg.	4 (1,3)	304	0 (0,0)	303	7,44 (1,04; 53,06)	0,01 (-0,001; 0,03)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>4 (0,7)</b>	<b>595</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,02)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Choroba wieńcowa w czasie 96 tyg.	<b>5 (0,8)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>5,16 (0,60; 44,31)</b>	<b>0,01 (-0,001; 0,01)</b>	<b>NIE</b>

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ostry zawał mięśnia sercowego w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	1 (0,3)	307	1,06 (0,07; 16,95)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Ostry zespół wieńcowy w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zatrzymanie akcji serca w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Tachykardia nadkomorowa w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zastoinowa niewydolność serca w czasie 52 tyg.	2 (0,7)	304	3 (1,0)	303	0,66 (0,11; 3,99)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Zastoinowa niewydolność serca w czasie 96 tyg.	5 (0,8)	595	9 (1,5)	610	0,57 (0,19; 1,70)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zwężenie zastawki aorty w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Bradykardia w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
	Zamknięcie tętnicy wieńcowej w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Skrzeplina w tętnicy w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zespół chorego węzła zatokowego w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Tachykardia w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Dusznicza bolesna w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Miażdżycza tętnic wieńcowych w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Niestabilna dusznicza bolesna w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Przewlekła niewydolność serca w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Niewydolność sercowo-naczyniowa w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Trzepotanie przedsionków w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Niewydolność serca w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

---

### **3.10.15.10. Ciężkie zaburzenia naczyniowe**

W odniesieniu do częstości występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych ogółem oraz poszczególnych zaburzeń rozpatrywanych w ramach tej kategorii nie odnotowano w czasie 52 tygodni istotnych statystycznie różnic pomiędzy ranibizumabem i afliberceptem.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.7.9.

Tabela 66.

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia naczyniowe ogółem	5 (1,6)	304	4 (1,3)	303	1,25 (0,33; 4,70)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		2 (0,7)	291	2 (0,7)	307	1,06 (0,15; 7,54)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>7 (1,2)</b>	<b>595</b>	<b>6 (1,0)</b>	<b>610</b>	<b>1,19 (0,40; 3,55)</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Nadciśnienie tętnicze	2 (0,7)	304	0 (0,0)	303	7,39 (0,46; 118,41)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>2 (0,3)</b>	<b>595</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,002; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Tętniak tętnicy obwodowej	0 (0,0)	304	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zakrzepica żył głębokich	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Tętniak aorty	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Wstrząs krwotoczny	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Pęknięcie tętniaka aorty	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zwężenie aorty	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Arterioskleroza	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Hipotonia ortostatyczna	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Żylaki	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
	<b>Krwak</b>	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	<b>Przełom nadciśnieniowy</b>	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.11. Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Analiza statystyczna danych pochodzących z badań *VIEW 1* oraz *VIEW 2* nie wykazała znamiennej statystycznie wyższej częstości występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem oraz poszczególnych zaburzeń analizowanych w ramach tej kategorii w żadnej z poddanych ocenie grup.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.7.10.

Tabela 67.

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacje *Heier 2012* oraz *Schmidt-Erfurth 2014*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem w czasie 52 tyg.	4 (1,3)	304	4 (1,3)	303	1,00 (0,25; 4,02)	-0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		1 (0,3)	291	2 (0,7)	307	0,53 (0,05; 5,83)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>5 (0,8)</b>	<b>595</b>	<b>6 (1,0)</b>	<b>610</b>	<b>0,84 (0,25; 2,78)</b>	<b>-0,001 (-0,01; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Przewlekła obturacyjna choroba płuc w czasie 52 tyg.	2 (0,7)	304	2 (0,7)	303	1,00 (0,14; 7,12)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Heier 2012)		<b>2 (0,3)</b>	<b>595</b>	<b>3 (0,5)</b>	<b>610</b>	<b>0,72 (0,14; 3,69)</b> <b>Peto OR 0,67 (0,12; 3,91)</b>	-0,002 (-0,01; 0,01)	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (Schmidt-Erfurth 2014)	Przewlekła obturacyjna choroba płuc w czasie 96 tyg.	<b>3 (0,5)</b>	<b>595</b>	<b>7 (1,1)</b>	<b>610</b>	<b>0,44 (0,11; 1,70)</b>	<b>-0,01 (-0,02; 0,004)</b>	<b>NIE</b>
<i>VIEW 1</i> (Heier 2012)	Zachyłstowe zapalenie płuc w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	1 (0,3)	303	1,00 (0,06; 16,01)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zapalenie mięszu płucnego ( <i>pneumonitis</i> ) w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Niewydolność oddechowa w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
	Atak bezdechu w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Ostry obrzęk płuc w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Duszność w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.12. Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe

W oparciu o dane dotyczące 52 tygodniowego okresu obserwacji wykonano ocenę częstości występowania ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Uzyskane w wyniku analizy wyniki wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RAN i AFL w stosunku do tych zaburzeń w ujęciu ogólnym, jak również w odniesieniu do poszczególnych zdarzeń analizowanych w ramach tej kategorii. Wykazano natomiast na podstawie wyników badania VIEW 2, że ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem raportowano istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych poddanych terapii RAN niż w grupie AFL.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.7.11.



Tabela 68.

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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	5 (1,6)	304	3 (1,0)	303	1,67 (0,40; 7,06)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	6 (2,0)	307	0,14 (0,03; 0,70)	-0,02 (-0,04; -0,003)	50 (25; 334)	TAK
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>5 (0,8)</b>	<b>595</b>	<b>9 (1,5)</b>	<b>610</b>	<b>0,46 (0,02; 10,59); Peto OR 0,57 (0,20; 1,64)</b>	<b>-0,01 (-0,03; 0,02)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Erozyjne zapalenie żołądka	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>1,03 (0,14; 7,35); Peto OR 1,03 (0,06; 16,40)</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Nieżyt żołądka	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	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>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Zaparcia	0 (0,0)	304	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Wrzód żołądka	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	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>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Krwotok z dolnego odcinka układu pokarmowego	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	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>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Niedrożność jelit	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	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>595</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,002 (-0,003; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Przepuklina roztworu przełykowego	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Polip okrężnicy	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Krwotok z wrzodu dwunastnicy	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Hemoroidy	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VIEW 2	Uchylek jelita	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
(Heier 2012)	<b>Przepuklina pachwinowa</b>	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	<b>Perforacja jelita grubego</b>	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	<b>Ostre zapalenie trzustki</b>	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.13. Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Analiza częstości występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg moczowych nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla porównania RAN względem AFL w stosunku do częstości występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.7.12.

**Tabela 69.**

**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	3 (1,0)	304	1 (0,3)	303	3,01 (0,31; 29,10)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>3 (0,5)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zapalenie pęcherzyka żółciowego	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Kamica żółciowa	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Obecność kamienia w drogach żółciowych	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zakrzepica żyły wrotnej	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.14. Ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W odniesieniu do częstości występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, analizowanych w czasie 52 tygodni na podstawie badania *VIEW 2* nie wykazano znamienych statystycznie różnic dla porównania RAN względem AFL.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 70.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 52 tygodni na podstawie badania *VIEW 2* (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>VIEW 2</i> (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	2 (0,7)	291	1 (0,3)	307	2,12 (0,19; 23,48)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
	Owrzodzenie skóry	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Alergiczne zapalenie skóry	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Martwica skóry	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.15. Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Ocena częstości występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 52 i 96 tygodni przeprowadzona na podstawie wyników badań *VIEW 1* i *VIEW 2* nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy RAN i AFL.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.7.13.

Tabela 71.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012 oraz Schmidt-Erfurth 2014)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem w czasie 52 tyg.	5 (1,6)	304	3 (1,0)	303	1,67 (0,40; 7,06)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,7)	291	2 (0,7)	307	1,06 (0,15; 7,54)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>7 (1,2)</b>	<b>595</b>	<b>5 (0,8)</b>	<b>610</b>	<b>1,43 (0,45; 4,53)</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Wypadnięcie dysku międzykręgowego w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,003; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Ból pleców w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zwyrodnienie dysku międzykręgowego w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zwężenie kanału kręgowego w okolicy lędźwiowej w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	1 (0,3)	303	1,00 (0,06; 16,01)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
	Choroba zwyrodnieniowa stawów w czasie 52 tyg.	3 (1,0)	304	0 (0,0)	303	7,41 (0,77; 71,54)	0,01 (-0,003; 0,02)	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Choroba zwyrodnieniowa stawów w czasie 96 tyg.	4 (0,7)	595	2 (0,3)	610	2,06 (0,38; 11,28)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Zwężenie kanału kręgowego w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
	<b>Kręgozmyk (przemieszczenie się sąsiednich kręgów względem siebie) w czasie 52 tyg.</b>	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>VIEW 2 (Heier 2012)</i>	<b>Przykurcz Dupuytren'a w czasie 52 tyg.</b>	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	<b>Zapalenie stawów w czasie 52 tyg.</b>	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	<b>Zespół Sjogrena w czasie 52 tyg.</b>	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	<b>Zapalenie błony maziowej w czasie 52 tyg.</b>	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.16. Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 5.9.7.14.

**Tabela 72.**

**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	1 (0,3)	304	1 (0,3)	303	1,00 (0,06; 16,01)	-0,000 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	2 (0,7)	307	0,14 (0,01; 2,28)	-0,01 (-0,02; 0,005)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>3 (0,5)</b>	<b>610</b>	<b>0,44 (0,06; 3,00); Peto OR 0,38 (0,05; 2,68)</b>	<b>-0,003 (-0,01; 0,003)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Kamień moczowodowy	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Ostra niewydolność nerek	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Niewydolność nerek	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Niedrożność dróg moczowych	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.17. Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnotowano w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 5.9.7.15.



**Tabela 73.**
**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	0 (0,0)	304	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,00; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 2 (Heier 2012)	Łagodny przerost prostaty	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.18. Ciężkie wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne

W wyniku analizy statystycznej wyników badania VIEW 1 nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy RAN i AFL w stosunku do częstości występowania ciężkich wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 74.**
**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne ogółem	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Malformacje tętniczo-żylny	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.19. Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.7.16

**Tabela 75.**
**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	1 (0,3)	304	2 (0,7)	303	0,50 (0,04; 5,51)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		3 (1,0)	291	1 (0,3)	307	3,19 (0,33; 30,82)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>4 (0,7)</b>	<b>595</b>	<b>3 (0,5)</b>	<b>610</b>	<b>1,37 (0,31; 6,13)</b>	0,00 (-0,01; 0,01)	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Ból w klatce piersiowej	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>2 (0,3)</b>	<b>595</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>610</b>	<b>7,58 (0,47; 121,28)</b>	0,00 (-0,002; 0,01)	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Gorączka	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Niemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Krwiak w miejscu wprowadzania cewnika	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Obrzęk obwodowy	1 (0,3)	291	1 (0,3)	307	1,06 (0,07; 16,95)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Przemieszczenie się urządzenia (medycznego)	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.20. Ciężkie zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

Analiza częstości występowania ciężkich zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni wykazała, że żadne z analizowanych zdarzeń nie wystąpiło w żadnej z grup z istotnie statystycznie wyższą częstością.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 5.9.7.17.

**Tabela 76.**

**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	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie zaburzenia wyników badań laboratoryjnych ogółem	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Wzrost ciśnienia krwi	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.21. Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania proceduralne

Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnotowano w odniesieniu do częstości występowania wszystkich zdarzeń analizowanych w ramach ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 52 i 96 tygodni obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 5.9.7.18.

Tabela 77.

Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacje Heier 2012 oraz Schmidt-Erfurth 2014)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 1 (Heier 2012)	Ciężkie urazy, zatrucia, powikłania proceduralne ogółem w czasie 52 tyg.	5 (1,6)	304	8 (2,6)	303	0,62 (0,20; 1,91)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,7)	291	6 (2,0)	307	0,35 (0,07; 1,73)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>7 (1,2)</b>	<b>595</b>	<b>14 (2,3)</b>	<b>610</b>	<b>0,50 (0,20; 1,26)</b>	-0,01 (-0,03; 0,004)	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Upadek w czasie 52 tyg.	5 (1,6)	304	6 (2,0)	303	0,83 (0,25; 2,74)	-0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		2 (0,7)	291	0 (0,0)	307	7,83 (0,49; 125,66)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>7 (1,2)</b>	<b>595</b>	<b>6 (1,0)</b>	<b>610</b>	<b>1,17 (0,41; 3,35); Peto OR 1,18 (0,39; 3,51)</b>	0,00 (-0,01; 0,01)	<b>NIE</b>
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Upadek w czasie 96 tyg.	<b>10 (1,7)</b>	<b>595</b>	<b>19 (3,1)</b>	<b>610</b>	<b>0,53 (0,25; 1,15)</b>	<b>-0,01 (-0,03; 0,003)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Krwiak podtwardówkowy w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	2 (0,7)	303	0,50 (0,04; 5,51)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>2 (0,3)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,004)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Złamanie kości udowej w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Złamanie kończyny górnej	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 2 (Heier 2012)	w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	291	0 (0,0)	307	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>0 (0,0)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>-0,002 (-0,01; 0,003)</b>	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Złamanie kręgu lędźwiowego w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)		0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)		<b>1 (0,2)</b>	<b>595</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>610</b>	<b>1,03 (0,14; 7,35); Peto OR 1,03 (0,06; 16,40)</b>	0,00 (-0,01; 0,01)	<b>NIE</b>
VIEW 1 (Heier 2012)	Złamanie biodra w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 1 i VIEW 2 (Schmidt-Erfurth 2014)	Złamanie zebra w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,00; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 1 (Heier 2012)	Pooperacyjna obstrukcyjna przepuklina w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Złamanie kręgosłupa w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Złamanie kości łonowej w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	303	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Ukąszenie przez węża w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Krwiak podskórny w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	304	1 (0,3)	303	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VIEW 2 (Heier 2012)	Uraz stawu w czasie 52 tyg.	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Złamanie kostki w czasie 52 tyg.	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
	<b>Złamanie obojczyka w czasie 52 tyg.</b>	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	<b>Wstrząs w czasie 52 tyg.</b>	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	<b>Zakrzepica przeszczepu w czasie 52 tyg.</b>	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	<b>Uszkodzenie łąkotki w czasie 52 tyg.</b>	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	<b>Wypadek drogowy w czasie 52 tyg.</b>	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	<b>Krwotok z rany w czasie 52 tyg.</b>	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.10.15.22. Ciężkie procedury medyczne i chirurgiczne

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ranibizumabem i afliberceptem w stosunku do częstości wykonywania ciężkich procedur medycznych i chirurgicznych w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 78.**

**Częstość wykonywania ciężkich procedur medycznych i chirurgicznych w czasie 52 tygodni na podstawie badania VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAN		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
VIEW 2 (Heier 2012)	Ciężkie procedury chirurgiczne lub medyczne ogółem	2 (0,7)	291	1 (0,3)	307	2,12 (0,19; 23,48)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
	Operacja pochwy	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Usunięcie krwika	1 (0,3)	291	0 (0,0)	307	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Operacja biodra	0 (0,0)	291	1 (0,3)	307	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 3.11. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo ranibizumabu względem afliberceptu porównano na podstawie wyników dwóch badań randomizowanych, tj. *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*, publikacja *Schmidt-Erfurth 2014* oraz raport *EMA 2012*). Analiza została przeprowadzona dla 52 i 96 tygodni obserwacji.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania ranibizumabu w porównaniu z afliberceptem oceniono według zaleceń GRADE [3]. Szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale dotyczącym podsumowania oceny skuteczności (rozdział 3.9).

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA [6].

Waga wszystkich punktów końcowych analizowanych w ramach oceny bezpieczeństwa, które jednocześnie są również istotne klinicznie, została określona jako krytyczna, ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

Przeprowadzona na podstawie danych z badań *VIEW 1* i *VIEW 2* analiza bezpieczeństwa dla porównania RAN względem AFL w odniesieniu do większości punktów końcowych nie wykazała różnic pomiędzy grupami.

Znamiennie statystycznie rzadziej odnotowywano w grupie chorych poddanych terapii RAN występowanie zaburzeń wyników laboratoryjnych ogółem w czasie 52 tygodni oraz zgonów z przyczyn naczyniowych i obrzęku siatkówki w czasie 96 tygodni. Siłę interwencji można natomiast określić jako niską, gdyż uzyskane wartości parametru NNT wynoszą powyżej 20.

Z kolei wśród chorych otrzymujących iniekcje doszklistkowe AFL istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie makulopatii oraz bólu i zapalenia stawów w czasie 52 tygodni oraz ciężkich działań niepożądanych związanych z iniekcją leku ogółem, mętów ciała szklстого, przekrwienia oka i ciężkiego zapalenia wnętrza gałki ocznej w czasie 96 tygodni.

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze zestawienie wyników dotyczących porównania bezpieczeństwa RAN względem AFL. Ze względu na fakt, iż w badaniu 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 79.**  
**Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania ranibizumabu względem afliberceptu**

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu badanej (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zgony w czasie 52 i 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Średnia	Krytyczna
Działania niepożądane ogółem w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Średnia	Krytyczna
Ocena maksymalnego nasilenia działań niepożądanych w czasie 96 tyg. – łagodne, umiarkowane, ciężkie	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Średnia	Krytyczna
Ciężkie działania niepożądane w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Średnia	Krytyczna
Działania niepożądane związane z iniekcją w czasie 96 tyg	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Średnia	Krytyczna
Ciężkie działania niepożądane związane z iniekcją leku w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	RD=0,02 (0,003; 0,03)	NNH=50 (33; 333)	n/d	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu badanej (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Średnia	Krytyczna
Ocena maksymalnego nasilenia zdarzeń niepożądanych w czasie 96 tyg. – łagodne, umiarkowane, ciężkie	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Średnia	Krytyczna
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z powikłaniami zakrzepowozatorowymi wg klasyfikacji APTC w czasie 52 i 96 tyg.	2 (b/d) lub 2 (H)**	Zgon z przyczyn naczyniowych w czasie 96 tyg. RD=-0,01 (-0,02; -0,001)	Zgon z przyczyn naczyniowych w czasie 96 tyg. NNT=100 (50; 1 000)	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka (dla zgonu z przyczyn naczyniowych średnia)	Krytyczna
Nadciśnienie tętnicze w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu badanej (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w czasie 52 i 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania ogółem w czasie 96 tyg.	2 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących funkcjonowania wzroku w czasie 52 i 96 tyg.	2 (b/d) lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka (średnia dla 96 tyg.)	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu badanej (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 52 i 96 tyg.	2 (b/d) lub 2 (H)***	Obrzęk siatkówki w czasie 96 tyg. RD=-0,03 (-0,06; -0,005)	Obrzęk siatkówki w czasie 96 tyg. NNT=34 (17; 200)	Męty ciała szklistego w czasie 96 tyg. RD=0,03 (0,003; 0,06) Makulopatia w czasie 52 tyg. RD=0,04 (0,003; 0,07) Przekrwienie oka w czasie 96 tyg. RD=0,03 (0,01; 0,05)	Męty ciała szklistego w czasie 96 tyg. NNH=33 (16; 333) Makulopatia w czasie 52 tyg. NNH=25 (14; 333) Przekrwienie oka w czasie 96 tyg. NNH=33 (20; 100)	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka (dla zaburzeń, dla których różnica istotna statystycznie w czasie 96 tyg.–średnia)	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku w czasie 52 i 96 tyg.	2 (b/d) lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka (średnia dla 96 tyg.)	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu badanej (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania ciężkich zaburzeń w obrębie oka w czasie 52 i 96 tyg.	1 lub 2 (H)^	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich infekcji i zakażeń w czasie 52 i 96 tyg.	2 (b/d) lub 2 (nH)	n/d	n/d	Zapalenie wnętrza gałki ocznej w czasie 96 tyg. RD=0,01 (0,0004; 0,02)	Zapalenie wnętrza gałki ocznej w czasie 96 tyg. NNH=100 (50; 2 500)	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 i 96 tyg.	2 (b/d) lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka (średnia dla 96 tyg.)	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich urazów, zatruć i powikłań proceduralnych w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych niedotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tyg.	2 (nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania infekcji i zakażeń w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)^^^	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie 52 tyg.	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie 52 tyg. i w czasie od 52 do 96 tyg.	2 (b/d) lub 2 (nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń psychicznych w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 tyg.	2 (H) <sup>***</sup>	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H) <sup>#</sup>	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (nH) <sup>##</sup>	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna



Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu badanej (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H) ###	n/d	n/d	Ból stawów RD=0,02 (0,002; 0,04) Zapalenie stawów RD=0,02 (0,002; 0,04)	Ból stawów NNH=50 (25; 500) Zapalenie stawów NNH=50 (25; 500)	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 52 tygodni	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych ogółem RD=-0,05 (-0,09; -0,003)	Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych ogółem NNT=20 (12; 334)	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H) <sup>†</sup>	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych niedotyczących narządu wzroku w czasie 52 i 96 tyg.	2 (b/d) lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka (średnia dla 96 tyg.)	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich infekcji i zakażeń w czasie 52 i 96 tyg.	2 (b/d) lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka (średnia dla 96 tyg.)	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 i 96 tyg.	2 (b/d) lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka (średnia dla 96 tyg.)	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zaburzeń ucha i błędnika w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca w czasie 52 i 96 tyg.	2 (b/d) lub 2 (H) <sup>††</sup>	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka (średnia dla 96 tyg.)	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 52 i 96 tyg.	2 (b/d) lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka (średnia dla 96 tyg.)	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H) <sup>†††</sup>	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 52 i 96 tyg.	2 (b/d) lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka (średnia dla 96 tyg.)	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tyg.	1 lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 52 i 96 tyg.	2 (b/d) lub 2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka (średnia dla 96 tyg.)	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ranibizumabu badanej (przewaga ranibizumabu)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ranibizumabu (przewaga afliberceptu)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość wykonywania ciężkich procedur medycznych i chirurgicznych w czasie 52 tyg.	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna

\*H oznacza homogeniczność wyników, nH oznacza brak homogeniczności wyników; \*\*nH: zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem; \*\*\*nH: krwotok spojówkowy, zwyrodnienie plamki w czasie 52 tyg.; ^nH: ciężkie pogorszenie ostrości wzroku w czasie 52 tyg.; ^^nH: grypa w czasie 52 tyg.; ^^nH: ból głowy, zawroty głowy w czasie 52 tyg.; # nH: migotanie przedsionków w czasie 52 tyg.; ## H: biegunka w czasie 52 tyg.; ### nH: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem w czasie 52 tyg.; † nH: upadki w czasie 52 tyg.; †† nH: choroba wieńcowa w czasie 52 tyg.; ††† nH: zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem w czasie 52 tyg.; Źródło: opracowanie własne

### 3.12. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa RAN została wykonana na podstawie danych z 4 europejskich rejestrów dotyczących zastosowania ranibizumabu w ramach rutynowej praktyki klinicznej u chorych na wysiękową postać AMD, których roczne wyniki przedstawiono w zbiorczej retrospektywnej analizie badania *LUMINOUS* (publikacja *Holz 2013* [19]) oraz na podstawie rejestru powstałego w ramach projektu „*Fight Retinal Blindness*”, który dotyczy zastosowania ranibizumabu<sup>11</sup> w ramach rutynowej praktyki klinicznej dotyczącej leczenia wysiękowej postaci AMD, a którego wyniki zaprezentowano w publikacji *Gillies 2013* [16].

#### **Badanie LUMINOUS**

Przedstawione dane odnoszą się do częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dotyczących oraz nie dotyczących narządu wzroku u 4 444 chorych z rejestrów w Niemczech, Holandii, Belgii i Szwecji.

W ramach wspomnianych rejestrów odnotowano 73 zdarzenia dotyczące narządu wzroku, z czego najczęstszymi zdarzeniem były: uszkodzenie komórek warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki, które wystąpiło u 27 chorych (0,61%) oraz zdarzenia związane z ciśnieniem wewnątrzgałkowym, które odnotowano u 12 chorych (0,27%).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 80).

W ramach zdarzeń nie dotyczących narządu wzroku odnotowano 55 zdarzeń. Wśród nich najczęściej zarejestrowanymi były niekardiologiczne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic, szczególnie udar mózgu (w tym: krwotok mózgowy, zawał mózgu, zdarzenie mózgowo-naczyniowe i krwotok śródczaszkowy), który wystąpił u 19 chorych (0,43%).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 81).

Dodatkowo, przeanalizowano dostępne badania dotyczące poszczególnych rejestrów (oprócz holenderskiego<sup>12</sup>): *Finger 2013* (Niemcy) [14], *Hjelmqvist 2011* (Szwecja) [18] oraz *Rakic 2013* (Belgia) [20], pod kątem zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych.

<sup>11</sup> ranibizumab został zastosowany u 91% oczu chorych biorących udział w badaniu;

<sup>12</sup> nie zidentyfikowano osobnej publikacji zawierającej dane z rejestru holenderskiego (HELIOS Belgia), w związku z czym przedstawiono je jedynie na podstawie publikacji *Holz 2013*

W ramach rejestru niemieckiego, który obejmował 3470 chorych odnotowano 505 zdarzeń niepożądanych u 225 chorych (6,5%), w tym u 137 chorych (3,9%) nastąpiły 320 ciężkie zdarzenia niepożądane. Ponadto odnotowano 42 (1,2%) zgony. U 133 (3,8%) z 225 chorych zdarzenie niepożądane dotyczyło narządu wzroku, z których 51 (1,5%) uznano za działania niepożądane (w tym 28 z 51 uznano za ciężkie). Ponadto z 86 przypadków obniżenia ostrości wzroku 28 uznano za działania niepożądane (w tym 21 z 28 uznano za ciężkie). Natomiast, w ramach 14 odnotowanych zdarzeń niepożądanych nie dotyczących narządu wzroku 6 uznano za ciężkie działania niepożądane.

W rejestrze szwedzkim, który dotyczył 471 chorych, zarejestrowano łącznie 17 zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 16 chorych (3,4%). Z tych zdarzeń 12 zaklasyfikowano jako łagodne lub umiarkowane, a nasilenie 4 określono jako ciężkie. W 2 przypadkach uznano, że zdarzenie miało prawdopodobny związek z ranibizumabem (łagodny wylew podspojówkowy oraz uszkodzenie komórek warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki), natomiast w pięciu przypadkach przypuszczalny związek z ranibizumabem, w tym: łagodny ból (2 chorych), udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny oraz uszkodzenie komórek warstwy nabłonka barwnikowego. Dodatkowo odnotowano cztery zgony, które uznano za niezwiązane z zastosowaniem RAN.

W rejestrze z Belgii obejmującym 260 chorych odnotowano 78 ciężkich zdarzeń niepożądanych u 40 chorych oraz 77 zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie u 34 chorych. Łącznie, w przypadku 18 zdarzeń (w tym 9 ciężkich) u 14 chorych podejrzewano związek z leczeniem ranibizumabem. Z kolei 9 z 13 zdarzeń dotyczących narządu wzroku uznano za znane i wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®. Cztery z tych zdarzeń podejrzewano o związek z zastosowaniem RAN. Ponadto, 2 zdarzenia systemowe uznano za działania niepożądane. Natomiast wszystkie 5 z 78 ciężkich zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem uznano za niezwiązane z leczeniem.

### **Projekt „Fight Retinal Blindness”**

Badanie objęło 1 370 chorych, wśród których odnotowano łącznie 82 zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku, z czego 5 uznano za ciężkie (odwarstwienie siatkówki (1), nieinfekcyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej (2) oraz infekcyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej(2)).

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był ból oka po iniekcji, który wystąpił w 45 przypadkach, zdarzenie to uznano za łagodne. Dodatkowo oceniono, iż liczba odnotowanych



---

przypadków tego zdarzenia musi być zaniżona z powodu nieodpowiedniego śledzenia wyników, które lekarze prowadzący uznali za zdarzenie klinicznie nieistotne.

W publikacji tej przedstawiono również dla analizowanych zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku liczbę iniekcji przypadających na wystąpienie jednego zdarzenia. Biorąc pod uwagę te dane stwierdzić można, że takie zdarzenia jak odwarstwienie siatkówki czy zapalenie wnętrza gałki ocznej występuje bardzo rzadko, tj. liczba wykonanych dopiero po wykonaniu ponad 9 tysięcy oraz ponad 4,5 tysiąca iniekcji, odnotowywano wystąpienie tych zdarzeń. .

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 82).

W oddzielnym dokumencie zamieszczono uzupełniającą analizę bezpieczeństwa ranibizumabu ogólnie dla wszystkich wskazań analizowanych w ramach analizy klinicznej przeprowadzoną w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Lucentis®* [11], PSUR (ang. *periodic safety update report* – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa) [12] oraz dokument wydany przez FDA w 2013 roku [15].

Tabela 80.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dotyczących narządu wzroku na podstawie programu badań *LUMINOUS* (publikacja *Holz 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Łącznie		WAVE Niemcy		HELIOS Holandia		HELIOS Belgia		Szwecja	
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<i>LUMINOUS</i> ( <i>Holz 2013</i> )	Jakikolwiek epizod zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania	73 (1,6)	4 444	-							
	Uszkodzenie komórek warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki	27 (0,6)	4 444	16 (0,5)	3470	7 (2,9)	243	3 (1,2)	260	1 (0,2)	471
	Zdarzenia niepożądane związane z ciśnieniem wewnątrzgałkowym	12 (0,3)	4 444	9 (0,3)	3470	2 (0,8)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471
	Zaćma urazowa	10 (0,2)	4 444	5 (0,1)	3470	4 (1,7)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471
	Krwotok do ciała szklonego	8 (0,2)	4 444	7 (0,2)	3470	1 (0,4)	243	0 (0,0)	260	0 (0,0)	471
	Pogorszenie ukrwienia siatkówki	6 (0,1)	4 444	3 (0,1)	3470	2 (0,8)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471
	Zapalenie wnętrza gałki ocznej	5 (0,1)	4 444	4 (0,1)	3470	0 (0,0)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471
	Zapalenie w obrębie oka	3 (0,07)	4 444	1 (0,03)	3470	1 (0,4)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471
	Rozdarcie siatkówki	1 (0,02)	4 444	1 (0,03)	3470	0 (0,0)	243	0 (0,0)	260	0 (0,0)	471
	Odwarstwienie siatkówki	1 (0,02)	4 444	0 (0,0)	3470	0 (0,0)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471

Źródło: opracowanie własne

Tabela 81.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania nie dotyczących narządu wzroku na podstawie programu badań LUMINOUS (publikacja Holz 2013)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Łącznie		WAVE Niemcy		HELIOS Holandia		HELIOS Belgia		Szwecja	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
LUMINOUS (Holz 2013)	Jakikolwiek epizod zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania		55 (1,2)	4 444	-							
	Niekardiologiczne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic	Udar mózgu*^	19 (0,4)	4 444	17 (0,5)	3470	1 (0,4)	243	0 (0,0)	260	1 (0,2)	471
		Przemijający atak niedokrwieny	5 (0,1)	4 444	2 (0,1)	3470	0 (0,0)	243	2 (0,8)	260	1 (0,2)	471
		Inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic^^	2 (0,1)	4 444	1 (0,03)	3470	0 (0,0)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471
	Nadwrażliwość		8 (0,2)	4 444	4 (0,1)	3470	2 (0,8)	243	2 (0,8)	260	0 (0,0)	471
	Nadciśnienie		7 (0,2)	4 444	4 (0,1)	3470	0 (0,0)	243	3 (1,2)	260	0 (0,0)	471
	Zawał mięśnia sercowego		5 (0,1)	4 444	4 (0,1)	3470	1 (0,4)	243	0 (0,0)	260	0 (0,0)	471
	Krwotok nie dotyczący narządu wzroku^		5 (0,1)	4 444	3 (0,1)	3470	1 (0,4)	243	0 (0,0)	260	1 (0,2)	471
	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe żył		4 (0,1)	4 444	3 (0,1)	3470	0 (0,0)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471

\*obejmuje zdarzenia: krwotok mózgowy, zawał mózgu, zdarzenie mózgowo-naczyniowe i krwotok śródczaszkowy;

^chory z krwotokiem mózgowym i chory z krwotokiem śródczaszkowym zostali odnotowani dwa razy (w rubryce punktów końcowych: udar mózgu i krwotok nie dotyczący narządu wzroku);

^^ w tym: zaniewidzenie (nagła utrata wzroku) oraz zwężenie tętnicy szyjnej;

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 82.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku na podstawie publikacji Gillies 2013<sup>^</sup>**

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N	Liczba iniekcji/zdarzenie
Gillies 2013	Ból oka po iniekcji	45 (3,3)	1 370	204
	Krwotok obniżający ostrość wzroku > 15 liter	5 (0,4)	1 370	b/d
	Odwartwienie siatkówki*	1 (0,07)	1 370	9 162
	Nieinfekcyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej*	2 (0,1)	1 370	4 581
	Infekcyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej*	2 (0,1)	1 370	4 581
	Przedarcie warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki	12 (0,9)	1 370	764
	Wydobycie zaćmy / inne zabiegi chirurgiczne	15 (1,1)	1 370	611

<sup>^</sup>w publikacji wyniki bezpieczeństwa dla RAN i BEW przedstawiono łącznie;

\*uznane za ciężkie zdarzenie niepożądane;

Źródło: opracowanie własne

## 4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ wyniki uzupełniającej analizy bezpieczeństwa opisane na podstawie publikacji Gillies 2013 obejmują 9% chorych, którzy zostali poddani terapii BEW;
- ⊕ część wyników została przedstawiona wyłącznie wspólnie dla badań VIEW 1 i VIEW 2, w związku z czym nie było dla nich możliwe przeprowadzenie oceny homogeniczności;
- ⊕ część wyników metaanaliz okazała się być heterogeniczna, przy czym heterogeniczność ta nie wynikała z braku homogeniczności analizowanych badań;
- ⊕ schemat dawkowania ranibizumabu nie był w pełni zgodny z tym zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®.

---

## 5. Załączniki

---

## 5.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 83

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla ranibizumabu względem afliberceptu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A 3 Months, patient- and Rater Blinded, Randomized, Prospective Study Comparing Systemic Anti-VEGF Effects Between Ranibizumab and Aflibercept in Treatment naïve Neovascular Age-related Macular Degeneration (nAMD) Patients	NCT01988662	Przed rekrutacją chorych	Novartis Pharmaceuticals	RCT	Ocena poziomu VEGF u chorych na AMD leczonych RAN i AFL	13 listopada 2013	n/d
Evaluation of Post Injection Inflammation and Pain After Ranibizumab vs Aflibercept Intravitreal Injections	NCT01926977	W trakcie rekrutacji	Arshad Khanani	Nierandomizowane z grupą kontrolną	Ocena częstości występowania odczynu zapalnego oraz bólu po iniekcji doszklistkowej RAN vs AFL	19 sierpnia 2013	n/d

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 05.02.2014 r

## 5.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 84.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, tw, kw] dla #1 dodatkowo tn, dla #9 dodatkowo pt**
#1	(Ranibizumab OR "rhuFab V2" OR Lucentis)	1738	245	2673
#2	(AMD OR ARMD)	7444	956	9646
#3	(degeneration* OR "age related" OR "age-related" OR dystroph* OR atrophy OR sclerosis OR senile OR neovascular*)	454925	12324	460539
#4	(maculopath* OR macula* OR choroid* OR retina*)	215806	5991	212555
#5	(#3 AND #4)	43259	1865	43306
#6	"tay choroiditis" OR "tays choroiditis" OR "tay's choroiditis"	5	0	3
#7	#2 OR #5 OR #6	45113	2064	46156
#8	#1 AND #7	1320	191	1571
#9	study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask*	10133879	n/d	10017941
#10	#8 AND #9	1047	n/d	1182

\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL 144 (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 47 (Cochrane Reviews 14, Other Reviews 5, Methods Studies 1, Technology Assessments 12, Economic Evaluations 15 (I etap)

\*\*ti-tytuł, ot-tytuł oryginalny, ab-abstrakt, kw-słowa kluczowe, tn-nazwa handlowa leku, pt-typ publikacji;

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 10.01.2014 r

### 5.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 85.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA<sup>^</sup></b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/document_library_search.jsp&amp;mid=">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/document_library_search.jsp&amp;mid=</a>	Ranibizumab	2
	Lucentis	13
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Ranibizumab OR Lucentis	36
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	Ranibizumab OR Lucentis	376
<b>Current Controlled Trials Register</b> <a href="http://www.controlled-trials.com/">http://www.controlled-trials.com/</a>	Ranibizumab OR Lucentis	11
<b>URPLWMI<sup>PB</sup>**</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Ranibizumab	0
	Lucentis	0

\*\*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

<sup>^</sup>wyszukiwarka uniemożliwia wyszukiwanie z wykorzystaniem operatorów Boole'a, w związku z czym konieczne było ograniczenie słów kluczowych do jednego, wyszukiwanie przeprowadzono za pomocą opcji *Document Search*;

Źródło: opracowanie własne



## 5.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 5.4.1. Badania randomizowane

VIEW 1 (publikacje Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014, raport EMA 2012) [17, 21, 13]	
METODYKA	
<p><b>Badanie</b> randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe (w analizie uwzględniono jedynie dane dla grupy chorych leczonych AFL, dla której dawkowanie było zgodne z zalecanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Eylea</i>®)</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizacja 1:1:1:1, centralny ośrodek randomizacji, interaktywny systemem głosowy;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> Chorzy nie byli świadomi przydziału do grup. Badacz przygotowujący leki lub pozorowane iniekcje był świadomy przydziału chorych do grup, jego zadanie było ponadto odbiór, przygotowanie, podawanie oraz zniszczenie pozostałego leku oraz ocenę bezpieczeństwa przed i po podaniu dawki leki. Badacz, nie będący świadomy przydziału chorych do grup oceniał bezpieczeństwo oraz nadzrowość ocenę skuteczności leków. Cały pozostały personel uczestniczący w badaniu nie był świadomy przydziału chorych do grup. Technicy wykonujący optyczną koherentną tomografię oraz osoby oceniające ostrość wzroku również nie były świadome przydziału chorych do grup. Ranibizumab był nabywany komercyjnie, następnie przygotowany oraz dostarczony przez personel z odpowiedniego ośrodka, który był świadomy przydziału chorych do grup. Aflibercept oraz pozorowane zestawy były pakowane identycznie;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania (w czasie 96 tyg., dane łączne dla badań VIEW 1 i VIEW 2):</b></p> <p><b>Grupa badana:</b> łącznie 90 chorych (14,8%), w tym: 32 (5,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (0,8%) z powodu naruszenia protokołu, 16 (2,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 11 (1,8%) z powodu zgonu, 14 (2,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji; 1 (0,2%) z powodu braku skuteczności, 11 (1,8%) z innych przyczyn;</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> łącznie 103 chorych (16,7%), w tym: 35 (5,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,2%) z powodu naruszenia protokołu, 25 (4,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 15 (2,4%) z powodu zgonu, 15 (2,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji; 3 (0,5%) z powodu braku skuteczności, 9 (1,5%) z innych przyczyn;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak/nie (większość wyników dla populacji ITT), ITT definiowana jako: zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, u których wykonano ocenę BCVA na początku badania i co najmniej raz w trakcie trwania badania; część danych przedstawiano dla analizy PP lub 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 zmiana schematu dawkowania i kontynuacja do 96 tygodni);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> analiza <i>non-inferiority</i> punkt wyznaczający dolną granicę przedziału ufności wynosił 10%, analiza <i>superiority</i> <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> dla pierwszorzędnego punktu końcowego zastosowano podejście <i>non-inferiority</i>, w przypadku wykazania dla wszystkich grup stosujących AFL co najmniej takiej samej skuteczności jak RAN dla pozostałych punktów końcowych zastosowano podejście <i>superiority</i>.</p>	
POPULACJA	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wiek co najmniej 50 lat;</li> <li>⊕ aktywna pierwotna poddołkowa neowaskularyzacja naczyńiówkowa powstała w przebiegu AMD, w tym również potwierdzone angiografią fluoresceinową zmiany okołodołkowe w obrębie dołka w oku badanym;</li> </ul>	

**VIEW 1 (publikacje Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014, raport EMA 2012) [17, 21, 13]**

- ⊗ neowaskularyzacja naczyńwkowa stanowiąca 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 jak również procedurach związanych z uczestnictwem w badaniu;
- ⊗ umiejętność czytania (lub jeśli chorych nie zdolny do czytania z powodu upośledzenia wzroku, przeczytanie warunków udziału w badaniu przez osobę odpowiedzialną za podpisanie zgody na udział w badaniu lub członka rodziny), zrozumienie oraz chęć do podpisania formularza świadomej zgody na udział w badaniu;
- podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu;

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ wcześniejsze leczenie wysiękowej postaci AMD w tym: terapie w obrębie oka badanego, terapie systemowe oraz zabiegi, z wykluczeniem suplementów diety i witamin;
- ⊗ stosowanie w przeszłości lub obecnie leku będącego w fazie badań w leczeniu wysiękowej postaci AMD z wykluczeniem suplementów diety i witamin;
- ⊗ wcześniejsza terapia przy zastosowaniu leków z grupy anty-VEGF (inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyńwkowego):
  - \* nie była dozwolona do oka włączonego do badania;
  - \* dozwolone było stosowanie leków z grupy anty-VEGF będących w fazie badań (np. bewacyzumabu) do oka nie włączonego do badania jednak terapia musiała zostać zakończona co najmniej 3 m-ce przed podaniem pierwszej dawki leku w ramach badania, nie było dozwolone stosowanie tych leków w czasie trwania badania; dopuszczalne było stosowanie do drugiego oka przed rozpoczęciem badania leków dopuszczonych do obrotu przez FDA/Health Canada;
  - \* wcześniejsza systemowa terapia lekami z grupy anty-VEGF (leki w fazie badań lub dopuszczone do obrotu przez FDA/Health Canada) była dozwolona o ile została zakończona co najmniej 3 m-ce przez pierwszą dawką leku stosowanego w badaniu; w czasie trwania badania leki te nie mogły być stosowane;
- ⊗ całkowity obszar zmian przekraczający powierzchnię 12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego (30,5 mm<sup>2</sup>), w tym krew, blizny i neowaskularyzacja (ocena oka badanego za pomocą angiografii fluoresceinowej)
- ⊗ krwotok podsiatkówkowy obejmujący co najmniej 50% całkowitej powierzchni zmiany lub krew pod dołkiem a obszar krwawienia wynosi co najmniej 1 powierzchnię tarczy nerwu wzrokowego w oku badanym;
- ⊗ blizny lub zwłóknienia na obszarze przekraczającym 50% całkowitej powierzchni zmiany;
- ⊗ blizny, zwłóknienia lub atrofia obejmujące centrum dołka w oku badanym;
- ⊗ przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki lub rozdarcia obejmujące plamkę w oku badanym;
- ⊗ krwotok do ciała szklanego w czasie 4 tyg. przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
- ⊗ obecność innych przyczyn neowaskularyzacji naczyńwkowej w tym: patologicznej krótkowzroczności, zespołu histoplazmozy ocznej, pasm naczyńwkowych, pęknięć naczyńwkowej lub wieloogniskowego zapalenia naczyńwkowej w oku badanym;
- ⊗ występujące obecnie lub odnotowane w wywiadzie: retinopatia cukrzycowa, cukrzycowy obrzęk plamki lub inne niż AMD schorzenia naczyńwkowe obejmujące siatkówkę w oku badanym;
- ⊗ wcześniejsza witrektomia w oku badanym;
- ⊗ odwarstwienie siatkówki jego terapia lub operacja związana z odwarstwieniem siatkówki w oku badanym w wywiadzie;
- ⊗ otwór w plamce w co najmniej 2. stadium w oku badanym w wywiadzie;
- ⊗ operacja wewnątrzgałkowa lub okołogałkowa w czasie 3 m-cy przed rozpoczęciem udziału w badaniu z wykluczeniem operacji powiek (możliwość wykonania w czasie 1 m-ca przed rozpoczęciem udziału w badaniu), operacje nie mogły być przeprowadzane tak długo jak długo kolidowało to z iniekcjami 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;
- ⊗ infekcja gałkowa lub okołogałkowa w czasie 2 tyg. przed włączeniem do badania w drugim oku;
- ⊗ zapalenie naczyńwkowej oka w drugim oku;
- ⊗ występująca obecnie lub stwierdzona w wywiadzie skleromalacja w drugim oku;
- ⊗ 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, mogące mieć

**VIEW 1 (publikacje Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014, raport EMA 2012) [17, 21, 13]**

- wpływ na ostrość wzroku, ocenę bezpieczeństwa i wyniki badania obrazowego oka;
- ⊗ współistniejące schorzenia wewnątrzgałkowe w obrębie oka badanego (np. zaćma), które w opinii badacza mogą wymagać interwencji farmakologicznej lub chirurgicznej w czasie 96 tygodni trwania badania;
  - ⊗ 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;
  - ⊗ 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;
  - ⊗ uczestnictwo w jakimkolwiek badaniu klinicznym w czasie 12 tyg. przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
  - ⊗ leczenie systemowe lub w obrębie oka za pomocą leku badanego w czasie 12 tyg. przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
  - ⊗ stosowanie długodziałających steroidów, podawanych systemowo lub wewnątrzgałkowo w czasie 6 m-cy przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
  - ⊗ alergia na jodowany powidon w wywiadzie;
  - ⊗ wiadoma ciężka alergia na sól sodową fluoresceiny stosowanej w angiografii;
  - ⊗ obecność przeciwwskazań do stosowania ranibizumabu (wskazanych przez FDA);
  - ⊗ kobiety w ciąży, karmiące piersią lub w wieku rozrodczym, nie chcące stosować odpowiedniej metody antykoncepcji; stosowanie odpowiedniej antykoncepcji definiowano jako: doustne środki antykoncepcyjne, implanty, obustronne podwiązanie jajowodów, wazektomia, prezerwatywy lub diafragma z gąbką, pianką lub żelem antykoncepcyjnym.

**Dane demograficzne**

Parametr		Grupa badana (RAN)	Grupa kontrolna (AFL)
Liczba chorych		304	301
Liczba mężczyzn, (%)		132 (43,4)	123 (40,9)
Średni wiek (SD) [lata]		78,2 (7,6)	77,9 (8,4)
Rasa, n (%)	biała	296 (97,4)	287 (95,3)
	czarna	1 (0,3)	1 (0,3)
	azjatycka	0 (0,0)	4 (1,3)
	inna	7 (2,3)	(9 (3,0)
Średnia liczba liter przeczytanych na tablicy ETDRS (SD)		54,0 (13,4)	55,7 (12,8)
Liczba chorych z BCVA wynoszącą co najmniej 20/40, (%)		13 (4,3)	20 (6,6)
Typ zmiany chorobowej, n (%)	dominująco klasyczna	82 (27,0)	71 (23,6)
	minimalnie klasyczna	101 (33,2)	110 (36,5)
	ukryta	115 (37,8)	118 (39,2)
Średni rozmiar CNV, (SD) [mm <sup>2</sup> ]		6,53 (5,2)	6,57 (5,1)
Liczba chorych z okołodołkową postacią CNV, (%)		15 (4,9)	17 (5,6)
Średni rozmiar zmiany, (SD) [mm <sup>2</sup> ]		6,99 (5,5)	6,89 (5,2)
Średnia grubość siatkówki centralnej, (SD) [µm]		315,3 (108,3)	324,4 (111,2)

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:** ranibizumab 0,5 mg co 4 tygodnie w postaci iniekcji doszkliskowych

**VIEW 1 (publikacje Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014, raport EMA 2012) [17, 21, 13]**

**Interwencja kontrolna:** aflibercept 2 mg co 4 tygodnie, w tygodniach 0; 4 i 8, a następnie co 8 tyg. w postaci iniekcji dożłkistkowych

Po 52 tygodniach zmieniono schemat dawkowania. Leki stosowano nie częściej niż 4 tygodnie i nie rzadziej niż co 3 miesiące.

Kryteriami na podstawie kwalifikowano chorych do podania kolejnej dawki leku były (konieczność spełniania co najmniej 1 kryterium):

- ⊗ zwiększenie CFT o co najmniej 100  $\mu\text{m}$ ,
- ⊗ redukcja liczby liter na tablicy ETDRS co najmniej 5 (względem z najlepszego uzyskanego wcześniej wyniku) wraz z nawracającym wysiękiem w badaniu OCT,
- ⊗ odnotowanie nowego lub utrzymującego się wysięku,
- ⊗ stwierdzenie nowej neowaskularyzacji (w postaci klasycznej),
- ⊗ stwierdzenie nowego lub utrzymującego się wycieku w angiografii fluoresceinowej,
- ⊗ stwierdzenie nowego wylewu krwi do plamki,
- ⊗ czas od ostatniego podania leku wynoszący 3 miesiące.

Średnia liczba iniekcji (SD) w czasie 96 tyg.: 16,5 (3,7) w grupie RAN i 11,2 (2,9) w grupie AFL;

Średnia liczba iniekcji (SD) w czasie od 52 do 96 tyg.: 4,7 (2,4) w grupie RAN i 4,2 (1,7) w grupie AFL.

**PUNKTY KOŃCOWE**

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ zmiana jakości życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25, ang. National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire – 25) po 52 tyg.;
- ⊗ zachowana ostrość wzroku w populacji PP po 52 tyg.;
- ⊗ zachowana ostrość wzroku w populacji ITT po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊗ zmiana BCVA po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊗ BCVA wynosząca co najmniej 20/40 po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊗ częstość występowania redukcji, poprawy lub braku zmiany liczby liter na tablicy ETDRS (ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) w podziale na zakresy liczby uzyskanych liter po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊗ zmiana neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV, ang. *choroidal neovascularization*) [ $\text{mm}^2$ ] po 52 tyg.;
- ⊗ zmiana grubości siatkówki w centrum dołka (CFT, ang. *central foveal thickness*) [ $\mu\text{m}$ ] po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊗ odsetek chorych z „suchą” siatkówką po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊗ profil bezpieczeństwa po 52 tyg. i 96 tyg.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- ⊗ dane z Fig. 3. i 4. (publikacja Heier 2012) dla pośrednich okresów obserwacji z powodu braku miar rozrzutu dla średnich przedstawionych na wykresie;
- ⊗ dane z Figure. 2. (publikacja Heier 2012) ze względu na przyjętą na wykresie skalę,
- ⊗ 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 bez względu na dawkę, w których stosowano aflibercept dla których nie jest możliwe wyodrębnienie wyników dla grupy uwzględnionej w analizie.

**VIEW 2 (publikacje Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014, raport EMA 2012) [17, 21, 13]**

**METODYKA**

**Badanie** randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe (w analizie uwzględniono jedynie dane dla grupy chorych leczonych AFL, dla której dawkowanie był zgodne z zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Eylea®*)

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizacja 1:1:1:1, centralny ośrodek randomizacji, interaktywny systemem głosowy;

**Zaślepienie:** tak, podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** Chorzy nie byli świadomi przydziału do grup. Badacz przygotowujący leki lub pozorowane iniekcje był świadomy przydziału chorych do grup, jego zadanie było ponadto odbiór, przygotowanie, podawanie oraz zniszczenie pozostałego leku oraz ocenę bezpieczeństwa przed i po podaniu dawki leki. Badacz, nie będący świadomy przydziału chorych do grup oceniał bezpieczeństwo oraz nadzrowość ocenę skuteczności leków. Cały pozostały personel uczestniczący w badaniu nie był świadomy przydziału chorych do grup. Technicy wykonujący optyczną koherentną tomografię oraz osoby oceniające ostrość wzroku również nie były świadome przydziału chorych do grup. Ranibizumab był nabywany komercyjnie, następnie przygotowany oraz dostarczony przez personel z odpowiedniego ośrodka, który był świadomy przydziału chorych do grup. Aflibercept oraz pozorowane zestawy były pakowane identycznie.

**Opis utraty chorych z badania (w czasie 96 tyg., dane łączne dla badań VIEW 1 i VIEW 2):**

**Grupa badana:** łącznie 90 chorych (14,8%), w tym: 32 (5,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (0,8%) z powodu naruszenia protokołu, 16 (2,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 11 (1,8%) z powodu zgonu, 14 (2,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji; 1 (0,2%) z powodu braku skuteczności, 11 (1,8%) z innych przyczyn;

**Grupa kontrolna:** łącznie 103 chorych (16,7%), w tym: 35 (5,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,2%) z powodu naruszenia protokołu, 25 (4,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 15 (2,4%) z powodu zgonu, 15 (2,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji; 3 (0,5%) z powodu braku skuteczności, 9 (1,5%) z innych przyczyn;

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak/nie (większość wyników dla populacji ITT), ITT definiowana jako: zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, u których wykonano ocenę BCVA na początku badania i co najmniej raz w trakcie trwania badania; część danych przedstawiano dla analizy PP lub LOCF (ang. *last observation carried forward*);

**Klasyfikacja AOTM:** IIA;

**Sponsor:** Regeneron Pharmaceuticals oraz Bayer HealthCare;

**Liczba ośrodków:** 154 (Stany Zjednoczone, Kanada);

**Okres obserwacji:** 96 tyg. (52 tygodnie a następnie zmiana schematu dawkowania i kontynuacja do 96 tygodni)

**Analiza statystyczna:** analiza *non-inferiority* punkt wyznaczający dolną granicę przedziału ufności wynosił 10%, analiza *superiority*  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** dla pierwszorzędnego punktu końcowego zastosowano podejście *noninferiority*, w przypadku wykazania dla wszystkich grup stosujących AFL co najmniej takiej samej skuteczności jak RAN dla pozostałych punktów końcowych zastosowano podejście *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek co najmniej 50 lat;
- ⊗ aktywna pierwotna poddołkowa neowaskularyzacja naczyńkowa powstała w przebiegu AMD, w tym również potwierdzone angiografią fluoresceinową zmiany okołodołkowe w obrębie dołka w oku badanym;
- ⊗ neowaskularyzacja naczyńkowa stanowiąca 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 jak również procedurach związanych z uczestnictwem w badaniu;
- ⊗ umiejętność czytania (lub jeśli chorych nie zdolny do czytania z powodu upośledzenia wzroku, przeczytanie warunków udziału w badaniu przez osobę odpowiedzialną za podpisanie zgody na udział w badaniu lub członka rodziny), zrozumienie oraz chęć do podpisania formularza świadomej zgody na udział w badaniu;
- ⊗ podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu;

**Kryteria wykluczenia:**

**VIEW 2 (publikacje Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014, raport EMA 2012) [17, 21, 13]**

- ⊗ wcześniejsze leczenie wysiękowej postaci AMD w tym: terapie w obrębie oka badanego, terapie systemowe oraz zabiegi, z wykluczeniem suplementów diety i witamin;
- ⊗ stosowanie w przeszłości lub obecnie 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 do oka włączonego do badania;
  - dozwolone było stosowanie leków z grupy anti-VEGF będących w fazie badań (np. bewacyzumabu) do oka nie włączonego do badania jednak terapia musiała zostać zakończona co najmniej 3 m-ce przed podaniem pierwszej dawki leku w ramach badania, nie było dozwolone stosowanie tych leków w czasie trwania badania; dopuszczalne było stosowanie do drugiego oka przed rozpoczęciem badania leków dopuszczonych do obrotu przez FDA/Health Canada;
  - wcześniejsza systemowa terapia lekami z grupy anti-VEGF (leki w fazie badań lub dopuszczone do obrotu przez FDA/Health Canada) była dozwolona o ile została zakończona co najmniej 3 m-ce przez pierwszą dawką leku stosowanego w badaniu; w czasie trwania badania leki te nie mogły być stosowane;
- ⊗ całkowity obszar zmian przekraczający powierzchnię 12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego (30,5 mm<sup>2</sup>), w tym krew, blizny i neowaskularyzacja (ocena oka badanego za pomocą angiografii fluoresceinowej)
- ⊗ krwotok podsiatkówkowy obejmujący co najmniej 50% całkowitej powierzchni zmiany lub krew pod dołkiem a obszar krwawienia wynosi co najmniej 1 powierzchnię tarczy nerwu wzrokowego w oku badanym;
- ⊗ blizny lub zwłóknienia na obszarze przekraczającym 50% całkowitej powierzchni zmiany;
- ⊗ blizny, zwłóknienia lub atrofia obejmujące centrum dołka w oku badanym;
- ⊗ przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki lub rozdarcia obejmujące 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, zespołu histoplazmozy ocznej, pasm naczyńsiastych, pęknięć naczyniówki lub wieloogniskowego zapalenia naczyniówki w oku badanym;
- ⊗ występujące obecnie lub odnotowane w wywiadzie: retinopatia cukrzycowa, cukrzycowy obrzęk plamki lub inne niż AMD schorzenia naczyniowe obejmujące siatkówkę w oku badanym;
- ⊗ wcześniejsza witrektomia w oku badanym;
- ⊗ odwarstwienie siatkówki jego terapia lub operacja związana z odwarstwieniem siatkówki w oku badanym w wywiadzie;
- ⊗ otwór w plamce w co najmniej 2. stadium w oku badanym w wywiadzie;
- ⊗ operacja wewnątrzgałkowa lub okołogałkowa w czasie 3 m-cy przed rozpoczęciem udziału w badaniu z wykluczeniem operacji powiek (możliwość wykonania w czasie 1 m-ca przed rozpoczęciem udziału w badaniu), operacje nie mogły być przeprowadzane tak długo jak długo kolidowało to z iniekcjami 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;
- ⊗ infekcja gałkowa lub okołogałkowa w czasie 2 tyg. przed włączeniem do badania w drugim oku;
- ⊗ zapalenie naczyniówki oka w drugim oku;
- ⊗ występująca obecnie lub stwierdzona w wywiadzie skleromalacja w drugim oku;
- ⊗ 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, mogące mieć wpływ na ostrość wzroku, ocenę bezpieczeństwa i wyniki badania obrazowego oka;
- ⊗ współistniejące schorzenia wewnątrzgałkowe w obrębie oka badanego (np. zaćma), które w opinii badacza mogą wymagać interwencji farmakologicznej lub chirurgicznej w czasie 96 tygodni trwania badania;
- ⊗ 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;
- ⊗ 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;
- ⊗ uczestnictwo w jakimkolwiek badaniu klinicznym w czasie 12 tyg. przed rozpoczęciem udziału w

**VIEW 2 (publikacje Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014, raport EMA 2012) [17, 21, 13]**

- badaniu;
- ⊗ leczenie systemowe lub w obrębie oka za pomocą leku badanego w czasie 12 tyg. przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
  - ⊗ stosowanie długodziałających steroidów, podawanych systemowo lub wewnątrzgałkowo w czasie 6 m-cy przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
  - ⊗ alergia na jodowany powidon w wywiadzie;
  - ⊗ wiadoma ciężka alergia na sól sodową fluoresceiny stosowanej w angiografii;
  - ⊗ obecność przeciwwskazań do stosowania ranibizumabu (wskazanych przez FDA);
  - ⊗ kobiety w ciąży, karmiące piersią lub w wieku rozrodczym, nie chcące stosować odpowiedniej metody antykoncepcji; stosowanie odpowiedniej antykoncepcji definiowano jako: doustne środki antykoncepcyjne, implanty, obustronne podwiązanie jajowodów, wazektomia, prezerwatywy lub diafragma z gąbką, pianką lub żelem antykoncepcyjnym.

**Dane demograficzne**

Parametr		Grupa badana (RAN)	Grupa kontrolna (AFL)
Liczba chorych		291	306
Liczba mężczyzn, (%)		122 (41,9)	131 (42,8)
Średni wiek (SD) [lata]		73,0 (9,0)	73,8 (8,6)
Rasa, n (%)	biała	213 (73,2)	217 (70,9)
	czarna	1 (0,3)	2 (0,7)
	azjatycka	60 (20,6)	69 (22,5)
	inna	17 (5,8)	18 (5,9)
Średnia liczba liter przeczytanych na tablicy ETDRS (SD)		53,8 (13,5)	51,6 (13,9)
Liczba chorych z BCVA wynoszącą co najmniej 20/40, (%)		8 (2,7)	10 (3,3)
Typ zmiany chorobowej, n (%)	klasycznie dominująca	70 (24,1)	88 (28,8)
	minimalnie dominująca	104 (35,7)	106 (34,6)
	ukryta	116 (39,9)	110 (35,9)
Średni rozmiar CNV, (SD) [mm <sup>2</sup> ]		7,59 (5,3)	7,75 (5,5)
Liczba chorych z okołodołkową postacią CNV, (%)		20 (6,9)	14 (4,6)
Średni rozmiar zmiany, (SD) [mm <sup>2</sup> ]		8,01 (5,7)	8,22 (5,9)
Średnia grubość siatkówki centralnej, (SD) [µm]		325,9 (110,9)	342,6 (124,0)

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:**

**Interwencja badana:** ranibizumab 0,5 mg co 4 tygodnie w postaci iniekcji doszklistkowych

**Interwencja kontrolna:** aflibercept 2 mg co 4 tygodnie, w tygodniach 0; 4 i 8, a następnie co 8 tyg. w postaci iniekcji doszklistkowych

Po 52 tygodniach zmieniono schemat dawkowania. Leki stosowano nie częściej niż 4 tygodnie i nie rzadziej niż co 3 miesiące.

Kryteriami na podstawie kwalifikowano chorych do podania kolejnej dawki leku były (konieczność spełniania co najmniej 1 kryterium):

- ⊗ zwiększenie CFT o co najmniej 100 µm,
- ⊗ redukcja liczby liter na tablicy ETDRS co najmniej 5 (względem z najlepszego uzyskanego wcześniej wyniku) wraz z nawracającym wysiękiem w badaniu OCT,
- ⊗ odnotowanie nowego lub utrzymującego się wysięku,
- ⊗ stwierdzenie nowej neowaskularyzacji (w postaci klasycznej),
- ⊗ stwierdzenie nowego lub utrzymującego się wycieku w angiografii fluoresceinowej,

**VIEW 2 (publikacje Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014, raport EMA 2012) [17, 21, 13]**

- ⊗ stwierdzenie nowego wylewu krwi do plamki,
- ⊗ czas od ostatniego podania leku wynoszący 3 miesiące.

Średnia liczba iniekcji (SD) w czasie 96 tyg.: 16,5 (3,7) w grupie RAN i 11,2 (2,9) w grupie AFL;

Średnia liczba iniekcji (SD) w czasie od 52 do 96 tyg.: 4,7 (2,4) w grupie RAN i 4,2 (1,7) w grupie AFL.

**PUNKTY KOŃCOWE**

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ zmiana jakości życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25, ang. National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire – 25) po 52 tyg.;
- ⊗ zachowana ostrość wzroku w populacji PP po 52 tyg.;
- ⊗ zachowana ostrość wzroku w populacji ITT po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊗ zmiana BCVA po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊗ BCVA wynosząca co najmniej 20/40 po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊗ częstość występowania redukcji, poprawy lub braku zmiany liczby liter na tablicy ETDRS (ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) w podziale na zakresy liczby uzyskanych liter po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊗ zmiana neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV, ang. *choroidal neovascularization*) [mm<sup>2</sup>] po 52 tyg.;
- ⊗ zmiana grubości siatkówki w centrum dołka (CFT, ang. *central foveal thickness*) [μm] po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊗ odsetek chorych z „suchą” siatkówką po 52 tyg. i 96 tyg.;
- ⊗ profil bezpieczeństwa po 52 tyg. i 96 tyg.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- ⊗ dane z Fig. 3. i 4. (publikacja Heier 2012) dla pośrednich okresów obserwacji z powodu braku miar rozrzutu dla średnich przedstawionych na wykresie;
- ⊗ dane z Figure. 2. (publikacja Heier 2012) ze względu na przyjętą na wykresie skalę,
- ⊗ 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 wystraczająco dokładne odczytanie danych;
- ⊗ wyniki przedstawione łącznie dla wszystkich grup bez względu na dawkę, w których stosowano aflibercept dla których nie jest możliwe wyodrębnienie wyników dla grupy uwzględnionej w analizie.



## 5.4.2. Rejestry

LUMINOUS (Holz 2013 [19]) oraz publikacje dla poszczególnych rejestrów: Finger 2013 [14], Hjelmqvist 2011 [18] oraz Rakic 2013 [20]				
METODYKA				
<p><b>Roczna, zbiorcza retrospektywna analiza bezpieczeństwa na podstawie czterech wieloośrodkowych rejestrów rutynowej praktyki klinicznej (WAVE Niemcy, HELIOS Holandia, HELIOS Belgia, Szwecja);</b>  <b>Przydział chorych do grupy:</b> Chorych włączano prospektywnie do rejestrów od lipca 2007 do kwietnia 2010, zgodnie z kryteriami włączenia;  <b>Skala NOS:</b>            Dobór próby: **            Porównywalność: n/d            Punkt końcowy: ***  <b>Skala NICE:</b> 6/8;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rejestr niemiecki: łącznie utracono 883 chorych (25,4%), z powodu utraty z okresu obserwacji (21,3%), braku stosowania się chorego do zaleceń (1,3%), zdarzeń niepożądanych (0,4%), innych przyczyn (2,5%);</li> <li>⊗ rejestr holenderski: łącznie utracono 35 chorych (14,4%), z powodu utraty z okresu obserwacji (6,2%), zgonu chorego (4,1%) lub nieznanymi przyczynami (4,1%);</li> <li>⊗ rejestr belgijski: łącznie utracono 82 chorych (31,5%) z powodu braku danych dot. ostrości wzroku (19,6%), przerwania leczenia (8,1%), braku danych wyjściowych (2,7%), zgonu chorego (0,8%), przeprowadzki chorego (0,4%);</li> <li>⊗ rejestr szwedzki: łącznie utracono 101 (21,4%) chorych, przeważnie z powodu innych przyczyn (9,1%), decyzji lekarza o braku konieczności dalszej obserwacji (7,2%), nieznanymi przyczynami (1,7%), skierowania na kontynuację okresu obserwacji (1,5%), odmowy przyjmowania kolejnych iniekcji (1,3%), wycofania zgody na udział w badaniu (0,4%), ciężkich powikłań (0,2%);</li> </ul> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> brak odpowiedniej kategorii;  <b>Sponsor:</b> rejestry włączone do analizy były sponsorowane przez Novartis;  <b>Liczba ośrodków:</b> b/d  <b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy;  <b>Analiza statystyczna:</b> analiza opisowa, analizy dotyczące bezpieczeństwa zostały przeprowadzone na podstawie danych zebranych od wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę RAN oraz u których przeprowadzono przynajmniej jedną ocenę bezpieczeństwa po zastosowanym leczeniu;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>				
POPULACJA				
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ pełnoletność;</li> <li>⊗ nowozdiagnozowana lub wcześniej zdiagnozowana z nową progresją wysiękowa postać AMD; zarówno wcześniejsze leczenie, jak i nieleczenie AMD (kluczowe kryterium dotyczące wszystkich 4 rejestracji).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w innym badaniu klinicznym (kluczowe kryterium dotyczące wszystkich 4 rejestracji).</li> </ul>				
Dane demograficzne				
Parametr	Grupa badana (RAN 0,5 mg)			
	WAVE Niemcy	HELIOS Holandia	HELIOS Belgia	Szwecja
Liczba chorych	3 470	243	253*	471

<b>LUMINOUS (Holz 2013 [19]) oraz publikacje dla poszczególnych rejestrów: Finger 2013 [14], Hjelmqvist 2011 [18] oraz Rakic 2013 [20]</b>				
Mężczyźni, n (%)	1225 (35,3)	99 (40,7)	96 (37,9)	160 (34,0)
Średni wiek (SD) [lata]	77,6 (7,8)	77,9 (8,0)	78,7 (6,8)	78,1 (8,0)
Brak wcześniejszej terapii AMD, n (%)	2606 (75,1)	203 (83,5)	192 (75,9)	199 (42,3)
Wyjściowy średni wynik BCVA, n przeczytanych liter na tablicy ETDRS (SD)	48,8 (18,7)	45,1 (21,5)	56,3 (14,2)	58,3 (12,2)**
<b>INTERWENCJA</b>				
<b>Interwencja badana:</b> 3 dawki RAN 0,5 mg podawane co miesiąc, następnie lek podawany wg potrzeby w oparciu o wyniki ostrości wzroku oraz wyniki diagnostyczne (OCT) oraz ocenę lekarza prowadzącego (terapię prowadzono zgodnie z lokalną praktyką oraz z protokołami badań i lokalną licencją produktu);				
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>				
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania dotyczące narządu wzroku;</li> <li>⊕ zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania niedotyczące narządu wzroku.</li> </ul>				
Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wyniki dotyczące skuteczności</li> </ul>				

\*charakterystyka populacji została oparta na podstawie danych dotyczących 253 chorych, natomiast analiza bezpieczeństwa na podstawie danych dotyczących 260 chorych;

\*\*na podstawie N=367, którzy ukończyli 1 rok badania; ze względu na brak danych liczba obserwacji może być mniejsza niż N;

Gillies 2013 [16]	
METODYKA	
<p><b>Badanie prospektywne obserwacyjne na podstawie rejestru rutynowej praktyki klinicznej pochodzącego z projektu „Fight Retinal Blindness” dotyczącego wysiękowej postaci AMD</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych danych;</p> <p><b>Skala NOS:</b>            Dobór próby: **            Porównywalność: n/d            Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> łącznie utracono 230 chorych (16,8%), głównie z powodu wycofania się chorego z leczenia lub utraty okresu obserwacji;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> brak odpowiedniej kategorii;</p> <p><b>Sponsor:</b> granty udzielone przez Eye Foundation oraz National Health and Medical Research Council (Australia) oraz w części przez NHMRC Clinical Research Fellowships (Sydney University Medical Foundation), a także przez Walter and Gertrud Siegenthaler Foundation (Szwajcaria) oraz the Swiss National Foundation;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> analiza opisowa, analiza dotycząca bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie wszystkich dostępnych danych, również chorych, którzy nie ukończyli całego okresu obserwacji bądź przestali stosować leczenie;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>	
POPULACJA	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ brak wcześniejszego leczenia wysiękowej postaci AMD;</li> <li>⊕ ostrość wzroku powyżej 20 liter;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ b/d.</li> </ul>	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (RAN lub BEW)
Liczba oczu chorych	1 370
Mężczyźni, n (%)	38,7 *
Średni wiek (zakres międzykwartylowy Q1; Q3) [lata]	79,3 (75; 85)*
Wyjściowy średni wynik ostrości wzroku (zakres międzykwartylowy Q1; Q3) [LogMAR]	57,1 (45; 69)*
INTERWENCJA	
<p><b>Interwencja badana:</b> chorzy otrzymywali RAN (91% chorych) lub BEW, wszelkie decyzje dotyczące leczenia pozostawały całkowicie w gestii lekarza prowadzącego oraz chorego;</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania dotyczące narządu wzroku;</li> </ul> <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyniki dotyczące skuteczności</li> </ul>	

\*przedstawione dane dotyczą 1 140 oczu chorych, którzy ukończyli 12-miesięczny okres obserwacji, w badaniu nie przedstawiono łącznych danych dla chorych, którzy ukończyli badani oraz chorych, których utracono w trakcie badania;

## 5.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 86.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Amissah-Arthur</i> 2012 [22]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące wyjściowo 749 chorych, spośród których wyniki przedstawiono dla podgrupy 65 osób wyodrębnionych; badanie nie będące rejestrem
<i>Bhatnagar</i> 2007 [23]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 231 chorych, nie będące rejestrem
<i>Bloch</i> 2013 [24]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 279 chorych uczestniczących wcześniej w badaniach MARINA i ANCHOR, nie będące rejestrem
<i>Bressler</i> 2011 [25]	Niewłaściwa metodyka	Model, na podstawie którego określono liczbę chorych uznanych za prawnie niewidomych lub mających zaburzenia widzenia
<i>Brown</i> 2013 [26]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki post-hoc do badania PIER
<i>Chen</i> 2010 [27]	Niewłaściwa metodyka	Badanie pilotażowe, randomizowane dotyczące 7 chorych (2 chorych: sham PDT, 2 chorych: 20% fluence PDT, 3 chorych: 40% fluence PDT + w każdej z grup RAN)
<i>Chong</i> 2010 [28]	Niewłaściwy komparator	Badanie retrospektywne dotyczące porównania RAN względem BEW
<i>Chua</i> 2009 [29]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne dotyczące 100 chorych poddanych terapii RAN niebędące rejestrem
<i>Cohen</i> 2013 [30]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 551 chorych, niebędące rejestrem, niezawierające danych dotyczących bezpieczeństwa
<i>Cohen</i> 2012 [31]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 290 oczu niebędące rejestrem
<i>Cohen</i> 2011 [32]	Niewłaściwa metodyka	Prospektywne, przekrojowe badanie obserwacyjne dotyczące 1 405 oczu; brak danych dotyczących bezpieczeństwa
<i>Curtis</i> 2012 [33]	Niewłaściwa metodyka	Retrospektywne badanie kohortowe, dotyczące chorych będących uczestnikami Medicare, chorych na AMD i u których zastosowano różne sposoby leczenia, w tym, RAN, BEW i PEG
<i>Davis</i> 2010 [34]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 127 chorych poddanych terapii RAN lub BEW, w którym nie przedstawiono wyników w podziale ze względu na przyjmowany lek
<i>Eghoj</i> 2012 [35]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące wyjściowo 1076 oczu, spośród których wyniki przedstawiono jedynie dla 20 z nich, u których stwierdzono tachyfilaksję
<i>Fong</i> 2013 [36]	Niewłaściwa metodyka	Zestawienie badań przeprowadzonych dla chorych na DME (ang. <i>diabetic macular edema</i> – cukrzycowy obrzęk plamki) i AMD, opracowane na podstawie niesystematycznego przeglądu literatury
<i>Frennesson</i> 2013 [37]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 312 oczu, niebędące rejestrem
<i>Geirsdottir</i> 2012 [38]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne mające na celu określenie wskaźnika zapadalności na AMD w populacji islandzkiej oraz ocena stosowania RAN w tej grupie chorych

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Gillies 2013b</i> [39]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym porównano wyniki uzyskane przez chorych z grupy biorącej udział w badaniu względem uczestniczących w badaniu 3 fazy (chorzy z badania MARINA)
<i>Good 2011</i> [40]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące chorych na AMD leczonych RAN i/lub BEW (215 oczu)
<i>Hatz 2013</i> [41]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 202 oczu, niebędące rejestrem
<i>Heier 2006</i> [42]	Niewłaściwa interwencja	RAN (3 iniekcje 0,3 mg a następnie 3 iniekcje 0,5 mg) vs standardowa terapia, przy czym nie podano co to znaczy (podano jedynie informacje, że 7 z 11 chorych z tej grupy stosowało werteporfinę)
<i>Heimes 2011</i> [43]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, 152 oczu (145 chorych), niebędące rejestrem
<i>Hoang 2012</i> [44]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 207 chorych, niebędące rejestrem
<i>Hoang 2013</i> [45]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 328 chorych, niebędące rejestrem
<i>Holz 2011</i> [46]	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne SUSTAIN, chorzy leczeni najpierw RAN w dawce 0,3 mg/m-c a następnie przez 9 miesięcy RAN w dawce 0,5 mg; w badaniu uczestniczyła część chorych z badania ANCHOR
<i>Holz 2010</i> [47]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie na podstawie wyników chorych biorących udział w badaniach MARINA, ANCHOR i PIER
<i>Johnston 2013</i> [48]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące porównania RAN vs AFL; nie zawiera punktów końcowych, które mogłyby zostać wykorzystane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa RAN vs AFL (dotyczy zużycia zasobów i kosztów z tym związanych)
<i>Keenan 2013</i> [49]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki z bazy danych prowadzonej w Wielkiej Brytanii dotyczące stosowania iniekcji dożłokowych anti-VEGF; nie przedstawiono wyników osobno dla poszczególnych leków
<i>Kemp 2013</i> [50]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w którym przedstawiono wyniki dla porównania RAN vs BEW vs anti-VEGF ogółem vs PDT
<i>Krebs 2013</i> [51]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w którym wyniki przedstawiono dla chorych leczonych RAN lub BEW w podziale na tych, którzy odpowiedzieli i na tych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie
<i>Kruger 2013</i> [52]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 855 chorych na AMD leczonych RAN przez okres 4 lat; brak wyników dotyczących bezpieczeństwa
<i>Lala 2013</i> [53]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 316 chorych na AMD, leczonych RAN przez okres 3 lat, brak wyników dotyczących bezpieczeństwa
<i>Lee 2012</i> [54]	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja
<i>Lee 2013</i> [55]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące wyjściowo 420 chorych leczonych RAN, spośród których ostatecznie analizie w ramach tej publikacji poddano 125 oczu, niebędące rejestrem
<i>Lyall 2012</i> [56]	Niewłaściwa metodyka	Prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, w którym porównywano 47 chorych, u których po iniekcji RAN wystąpiło zapalenie wnętrza gałki ocznej z grupą kontrolną liczącą 200 chorych (pochodzących z ośrodków kontrolnych, nie podano szczegółowych danych na temat tej grupy)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		chorych); celem badania była identyfikacja czynników ryzyka
<i>Matthe 2011</i> [57]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 1149 oczu chorych na AMD leczonych RAN; analiza danych w podziale ze względu na czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia (poniżej i powyżej 10 dni)
<i>Menghini 2012</i> [58]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 204 oczu niebędące rejestrem
<i>Menke 2013</i> [59]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 320 oczu chorych na AMD, u których zastosowano leczenie RAN; badanie dotyczy oceny zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego, niebędące rejestrem
<i>Moon 2013</i> [60]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 220 oczu chorych na AMD, u których oceniano częstość występowania oraz czynniki ryzyka wystąpienia krwotoków do plamki żółtej
<i>Moorthy 2009</i> [61]	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja
<i>Oishi 2011</i> [62]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 63 oczu (59 chorych), u których zastosowano iniekcje doszkliskowe RAN lub PEG - nie przedstawiono danych w podziale ze względu na zastosowaną interwencję
<i>Olson 2013</i> [63]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 228 oczu (191 chorych), u których zastosowano RAN lub BEW - nie przedstawiono danych w podziale ze względu na zastosowaną interwencję
<i>Otsuji 2013</i> [64]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 215 chorych na AMD, poddanych terapii RAN, niebędące rejestrem
<i>Park 2013</i> [65]	Niewłaściwa metodyka	Prospektywne badanie kohortowe dotyczące łącznie 273 chorych, dla których wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich oraz w podziale na grupy wyodrębnione ze względu na odpowiedź na leczenie (dobra i słaba odpowiedź)
<i>Pushpoth 2012</i> [66]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 1086 oczu poddanych terapii RAN przez minimum 2 a maksimum 4 lata, niebędące rejestrem; brak wyników dotyczących bezpieczeństwa
<i>Rasmussen 2013</i> [67]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 555 chorych na AMD poddanych terapii RAN; brak wyników dotyczących bezpieczeństwa
<i>Rosenfeld 2011</i> [68]	Niewłaściwa metodyka	Retrospektywna analiza skumulowanych wyników uzyskanych przez chorych biorących udział w badaniach MARINA i ANCHOR
<i>Ross 2013</i> [69]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne dotyczące 629 chorych, z których wyselekcjonowano 406, niebędące rejestrem
<i>Rostron 2012</i> [70]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące liczby wydanych w latach 2005 do 2010 zaświadczeń o stwierdzonych zaburzeniach widzenia spowodowanych AMD
<i>Rotsos 2010</i> [71]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w którym uwzględniono dane dla 50 chorych na AMD
<i>Shah 2009</i> [72]	Niewłaściwy komparator	Badanie retrospektywne dotyczące porównania RAN względem BEW
<i>Silva 2013</i> [73]	Niewłaściwa metodyka	Badanie SECURE będące kontynuacją badania EXCITE/SUSTAIN, n=234; okres obserwacji 24 miesiące; badanie niebędące rejestrem
<i>Singer 2012</i> [74]	Niewłaściwa metodyka	Badanie HORIZON będące kontynuacją badania dla chorych, którzy ukończyli udział w badaniach MARINA, ANCHOR lub

<b>Badanie</b>	<b>Powód wykluczenia</b>	<b>Komentarz</b>
		FOCUS, niebędące rejestrem
<i>Singh 2012 [75]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie, w ramach którego przeprowadzono badanie kwestionariuszowe u chorych na AMD leczonych RAN; niebędące rejestrem
<i>Smailhodzic 2012 [76]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące wpływu alleli CFH, ARMS2 i VEGFA na odpowiedź na terapię RAN u chorych na AMD
<i>Toalster 2013 [77]</i>	Niewłaściwa metodyka	Prospektywne badanie nierandomizowane, w którym wzięło udział 45 chorych poddanych terapii RAN
<i>Williams 2011 [78]</i>	Niewłaściwa metodyka	Prospektywne badanie obserwacyjne, do którego konsekwentnie włączono 615 oczu, 12 m-cy; nie ma wyników dotyczących bezpieczeństwa

Źródło: opracowanie własne

## 5.6. Skale oceny jakości badań

**Tabela 87.**  
**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 chorych 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 88.**  
**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 89.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych**

**SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KAHORTOWE**

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

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ (proszę wypisać) w danej społeczności \*
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ w danej społeczności \*
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta \*
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) \*
- b) ustrukturyzowany wywiad \*
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
- d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak \*
- b) 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 90.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<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>
Czynniki obniżające jakość danych:
<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>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<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 91.**  
**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 równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową 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

## 5.7. Zdarzenia niepożądane, których nie odnotowano w żadnej z grup

W badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2* odnotowano również brak wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które stwierdzono w grupach poddanych terapii AFL nieuwzględnionych w analizie, natomiast nie odnotowano ich wystąpienia u żadnego z chorych poddanych terapii RAN oraz poddanych terapii AFL w analizowanej dawce.

W odniesieniu do wszystkich wymienionych zdarzeń nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy RAN i AFL:

- ⊕ opóźnione gojenie się ran,
- ⊕ epiteliopatia nabłonka barwnikowego,
- ⊕ jaskra z zamkniętym kątem przesączania,
- ⊕ zapalenie rogówki,
- ⊕ otwór w plamce,
- ⊕ zaćma jądrowa,
- ⊕ zapalenie jelita grubego wywołane przez bakterie *Clostridium difficile*,
- ⊕ odmiedniczkowe zapalenie nerek,
- ⊕ zapalenie zatok,
- ⊕ grzybicze zapalenie zatok,
- ⊕ bakteryjne zakażenie dróg moczowych,
- ⊕ zapalenie nerwu przedsionkowego,
- ⊕ infekcja wirusowa,
- ⊕ 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,
- ⊕ niedożywienie,
- ⊕ wstrząs hipoglikemiczny,
- ⊕ hiperkalemia,
- ⊕ 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,
- ⊕ choroba Meniera,
- ⊕ arytmia,
- ⊕ niedomykalność zastawki mitralnej,
- ⊕ migotanie komór,
- ⊕ tachykardia komorowa,
- ⊕ blok przedsionkowo-komorowy,
- ⊕ palpitacje,
- ⊕ zapalenie osierdzia,
- ⊕ niedrożność tętnicy biodrowej,
- ⊕ zapaść,
- ⊕ wysięk opłucnowy,
- ⊕ zatorowość płucna,
- ⊕ zwłóknienie płuc,
- ⊕ zapalenie opłucnej,
- ⊕ odma opłucnowa,
- ⊕ zespół bezdechu sennego,
- ⊕ kaszel,
- ⊕ niedokrwiennie 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,
- ⊕ przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego,
- ⊕ ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego,
- ⊕ torbiel skórna,
- ⊕ rumień wielopostaciowy,
- ⊕ wysypka,
- ⊕ ból stawów,
- ⊕ ból szyi,
- ⊕ reumatoidalne zapalenie stawów,
- ⊕ wypadanie pęcherza moczowego,
- ⊕ krwotok z macicy,
- ⊕ astenia,
- ⊕ zespół odstawienia leku,
- ⊕ ból w klatce piersiowej o innej etiologii niż sercowa,
- ⊕ zgon,
- ⊕ złe funkcjonowanie urządzenia (medycznego),
- ⊕ spadek osmolarności krwi,
- ⊕ wydłużony odcinek QT w EKG,

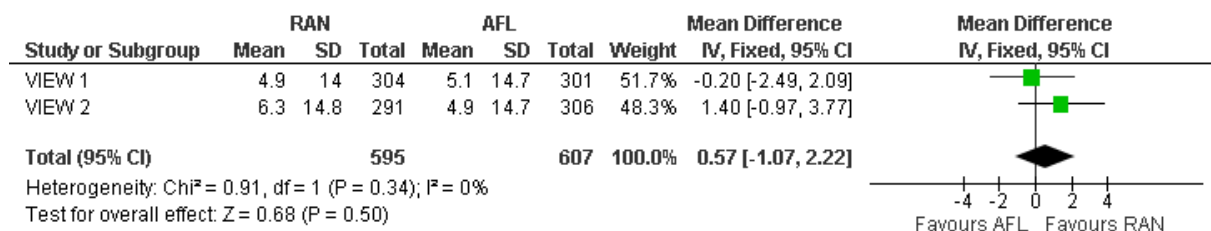
- ⊕ wzrost poziomu glukozy we krwi,
- ⊕ złamanie kości ramiennej,
- ⊕ pourazowe uszkodzenie mózgu,
- ⊕ wypadek,
- ⊕ kontuzja,
- ⊕ złamanie szyjki kości udowej,
- ⊕ uraz głowy,
- ⊕ uraz,
- ⊕ złamanie dolnej kończyny,
- ⊕ powikłania poproceduralne,
- ⊕ złamanie kości promieniowej,
- ⊕ złamanie podstawy czaszki,
- ⊕ oparzenia drugiego stopnia,
- ⊕ zabieg naprawy przepukliny zadzierzgniętej.

## 5.8. Wykresy *forest-plot* – ocena skuteczności

### 5.8.1. Jakość życia

#### Rysunek 2.

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

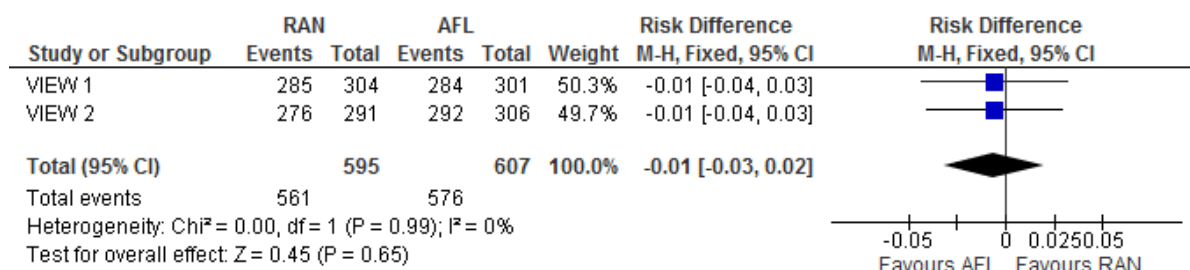


Źródło: opracowanie własne

### 5.8.2. Zachowana ostrość wzroku

#### Rysunek 3.

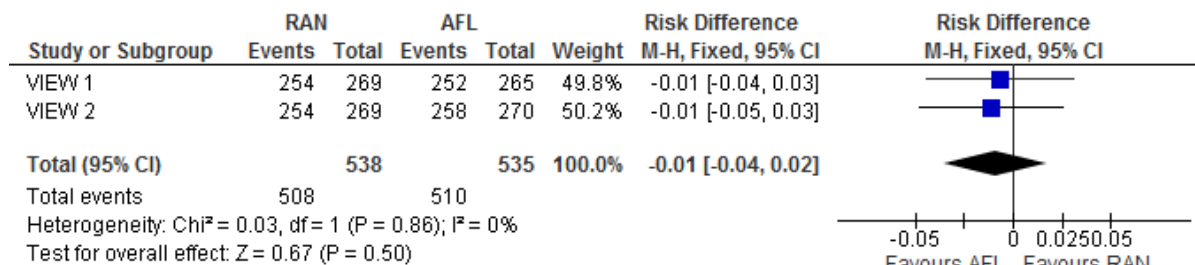
Odsetek chorych z zachowaną ostrością wzroku po 52 tygodniach na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*) – populacja ITT



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 4.**

**Odsetek chorych z zachowaną ostrością wzroku po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012) – populacja PP**

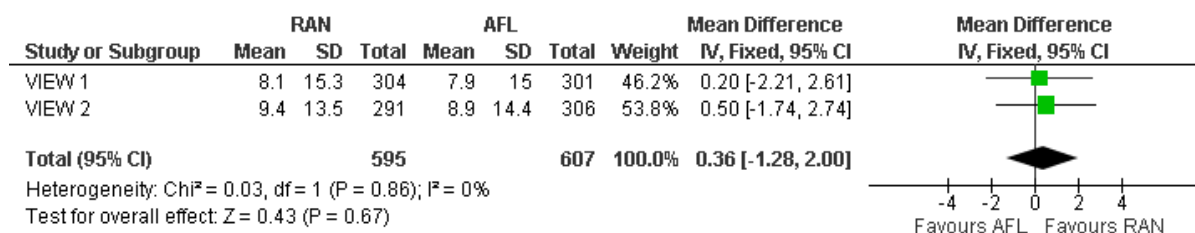


Źródło: opracowanie własne

**5.8.3. BCVA**

**Rysunek 5.**

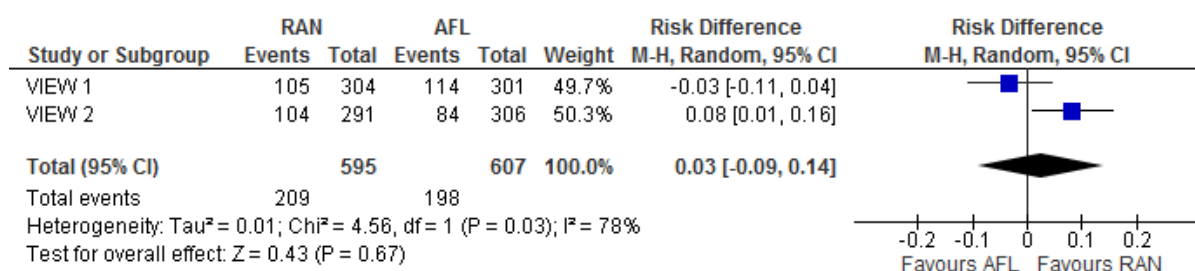
**Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) oceniana za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 6.**

**Odsetek chorych z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) wynoszącą co najmniej 20/40 po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

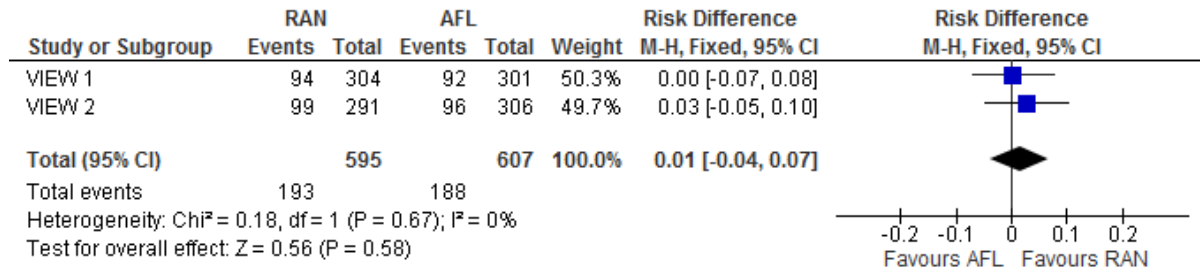


Źródło: opracowanie własne

**5.8.4. Ostrość widzenia**

**Rysunek 7.**

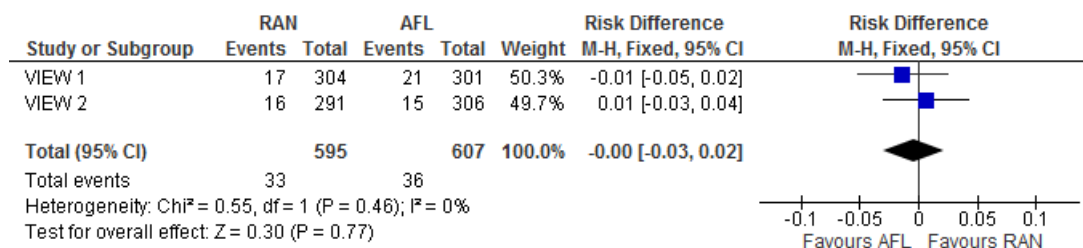
**Częstość występowania poprawy liczby liter na tablicy ETDRS o co najmniej 15 po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 8.**

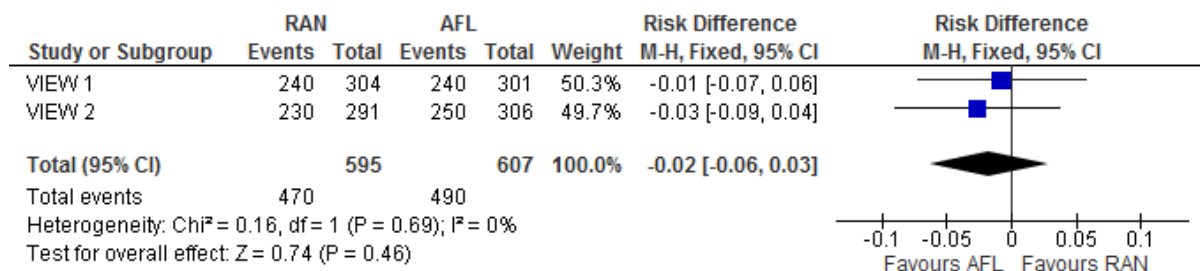
**Częstość występowania poprawy liczby liter na tablicy ETDRS o co najmniej 30 po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 9.**

**Częstość występowania braku zmiany lub poprawy liczby liter u na tablicy ETDRS po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

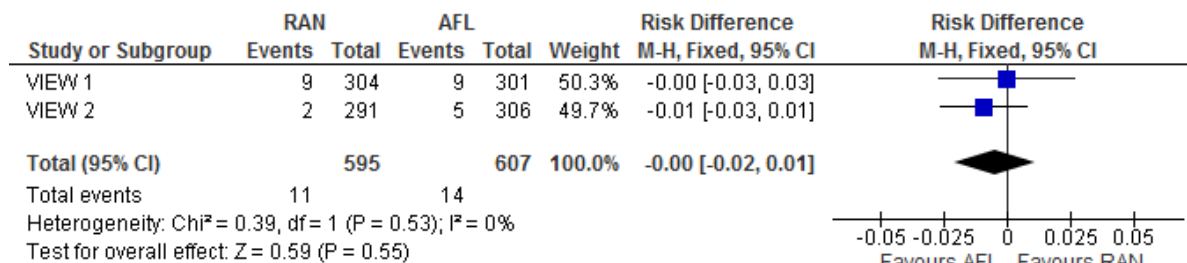


Źródło: opracowanie własne



**Rysunek 10.**

**Częstość występowania redukcji liczby liter na tablicy ETDRS o co najmniej 30 po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

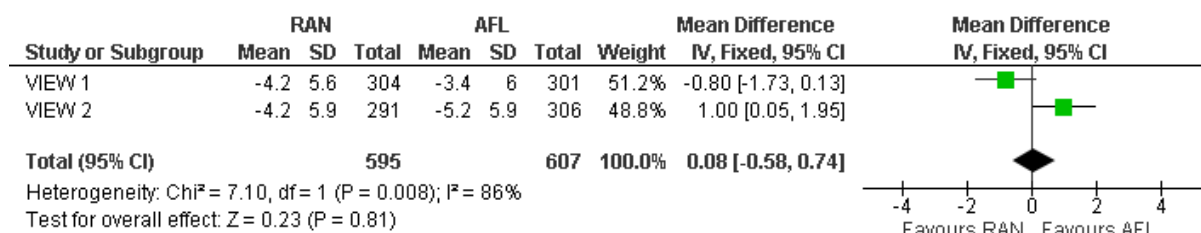


Źródło: opracowanie własne

**5.8.5. Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji**

**Rysunek 11.**

**Średnia zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyniówkowej po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)\***



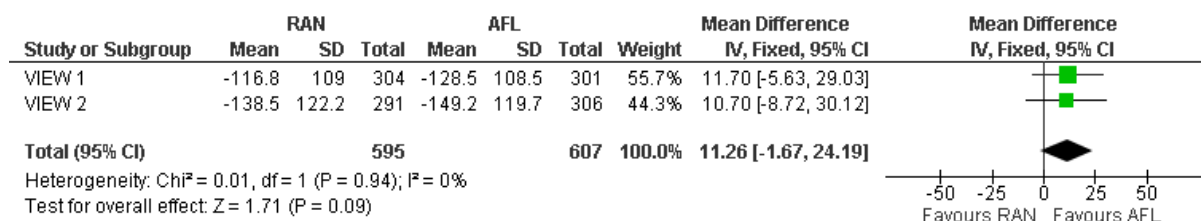
\*przyczyna heterogeniczności została zidentyfikowana, wykonano analizę wrażliwości, wynik przedstawiano za pomocą metody efektów stałych

Źródło: opracowanie własne

**5.8.6. Grubość siatkówki**

**Rysunek 12.**

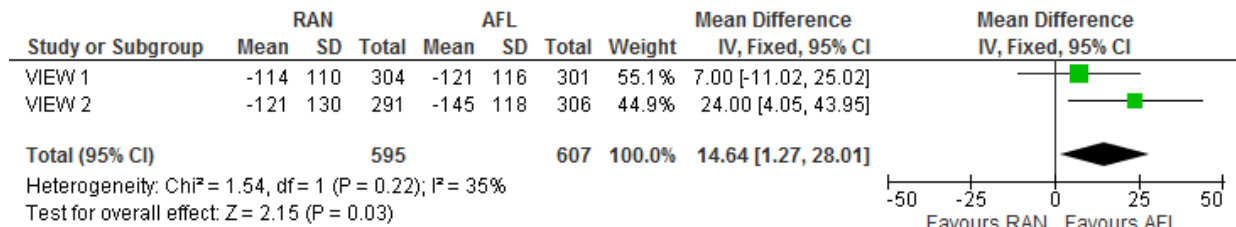
**Średnia zmiana grubości siatkówki centralnej po 52 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 13.**

**Średnia zmiana grubości siatkówki centralnej po 96 tygodniach na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (raport EMA 2012)**

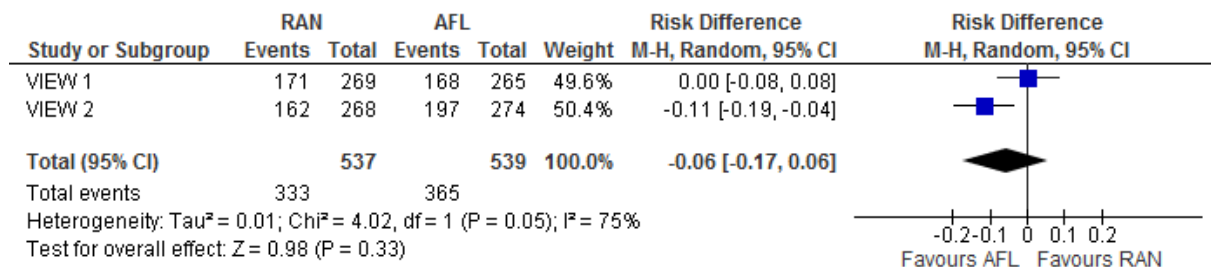


Źródło: opracowanie własne

**5.8.7. „Sucha” siatkówka**

**Rysunek 14.**

**Częstość występowania suchej siatkówki (definiowana jako 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)**



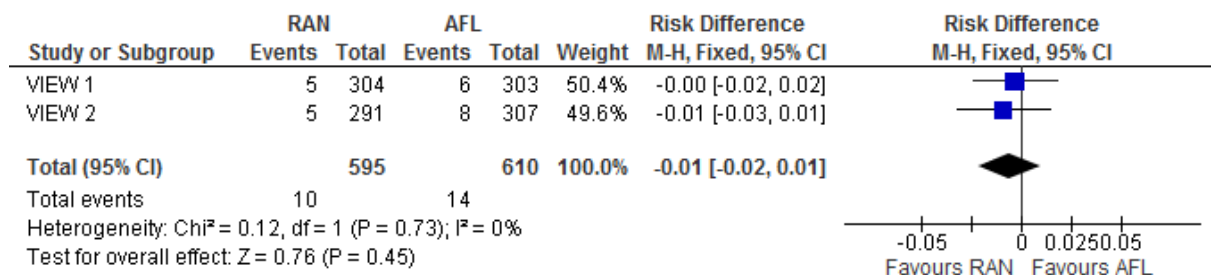
Źródło: opracowanie własne

**5.9. Wykresy forest-plot ocena bezpieczeństwa**

**5.9.1. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji APTC**

**Rysunek 15.**

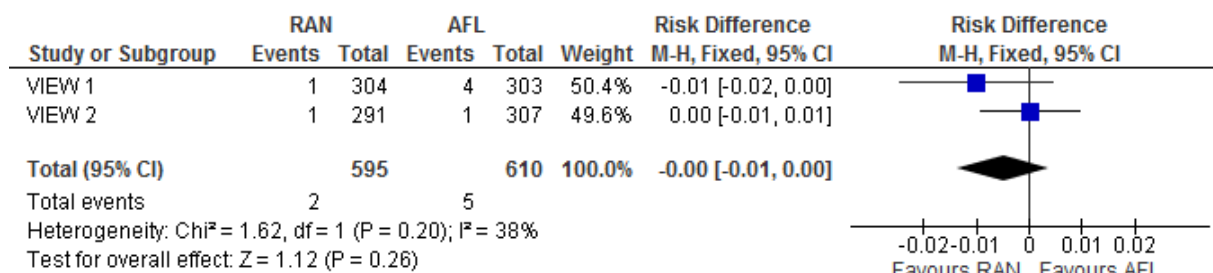
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacji APTC (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 16.**

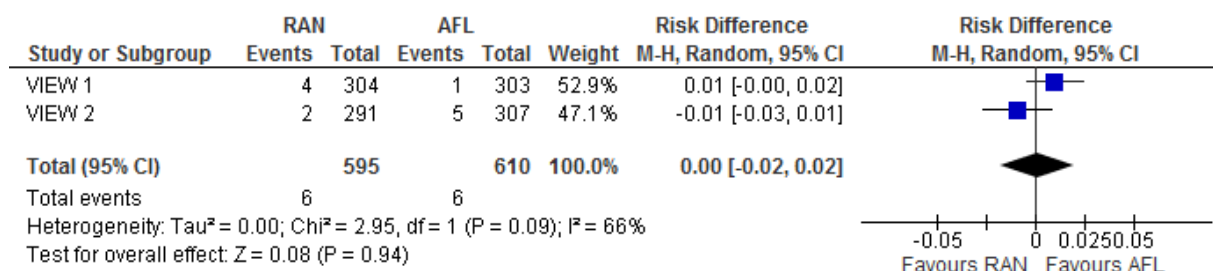
**Częstość występowania zgonów z przyczyn naczyniowych wg klasyfikacji APTC (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 17.**

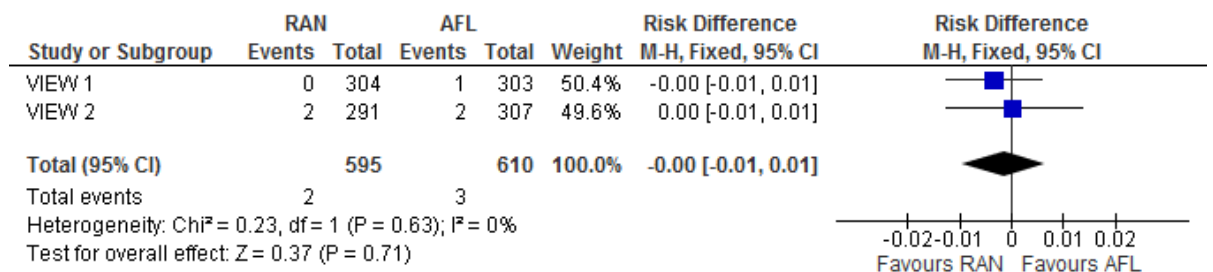
**Częstość występowania zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem wg klasyfikacji APTC (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 18.**

**Częstość występowania udaru niezakończony zgonem wg klasyfikacji APTC (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

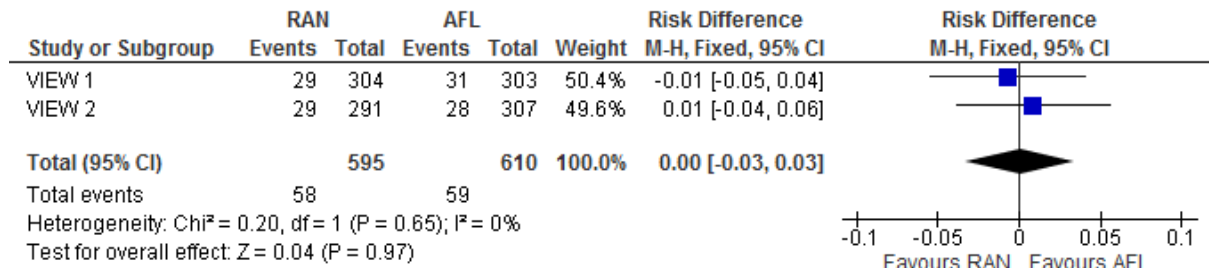


Źródło: opracowanie własne

## 5.9.2. Nadciśnienie tętnicze

### Rysunek 19.

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

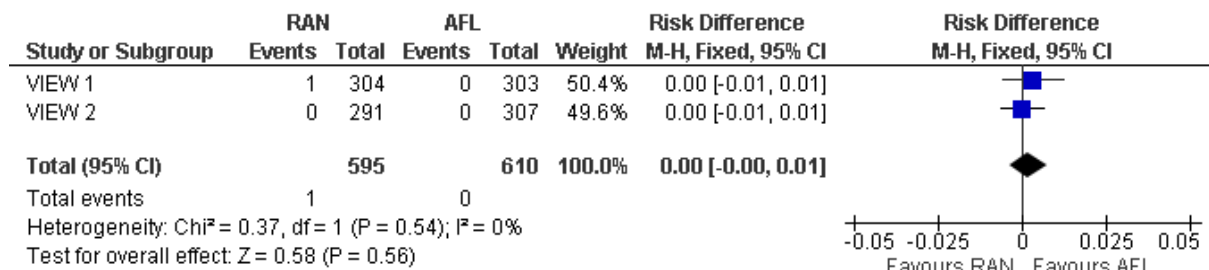


Źródło: opracowanie własne

## 5.9.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

### Rysunek 20.

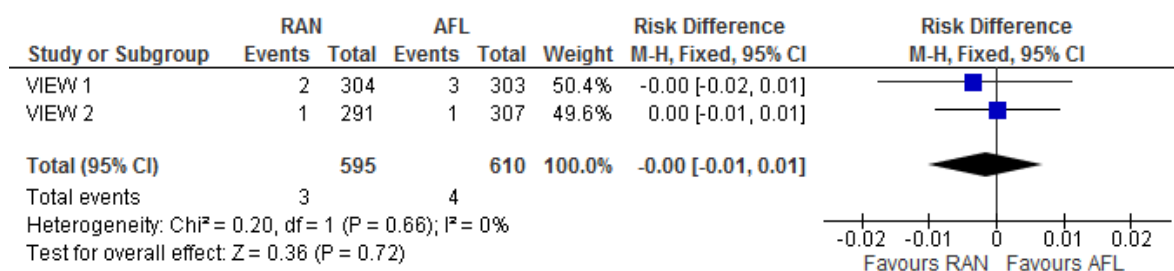
Częstość występowania ciężkiej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

### Rysunek 21.

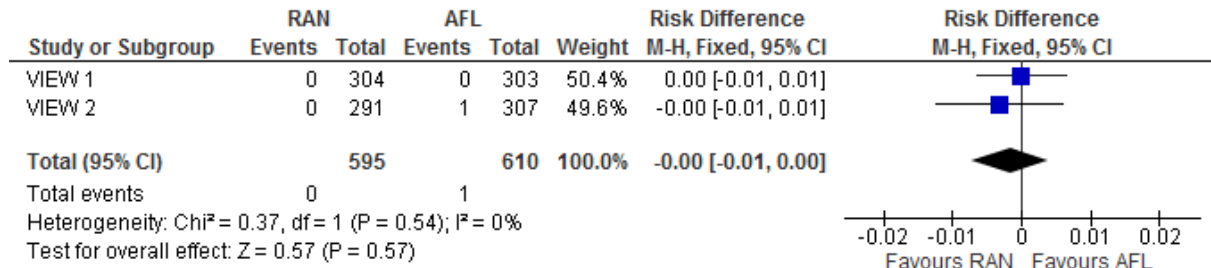
Częstość występowania ciężkiej zastoinowej niewydolności serca w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 22.**

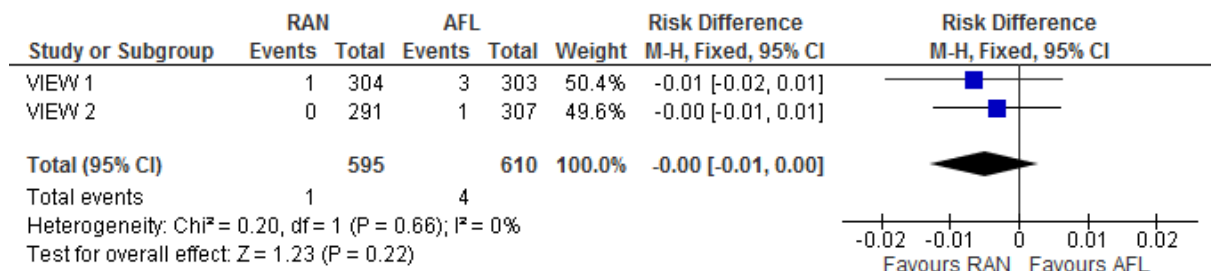
**Częstość występowania ciężkiej perforacji żołądkowo-jelitowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 23.**

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



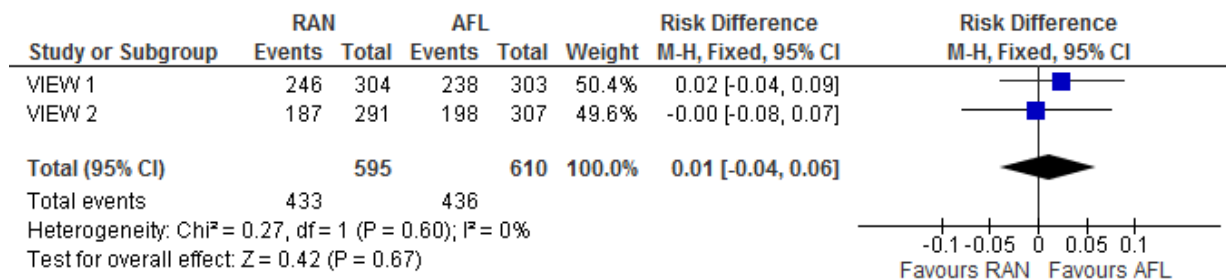
Źródło: opracowanie własne

**5.9.4. Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku**

**5.9.4.1. Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku ogółem**

**Rysunek 24.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

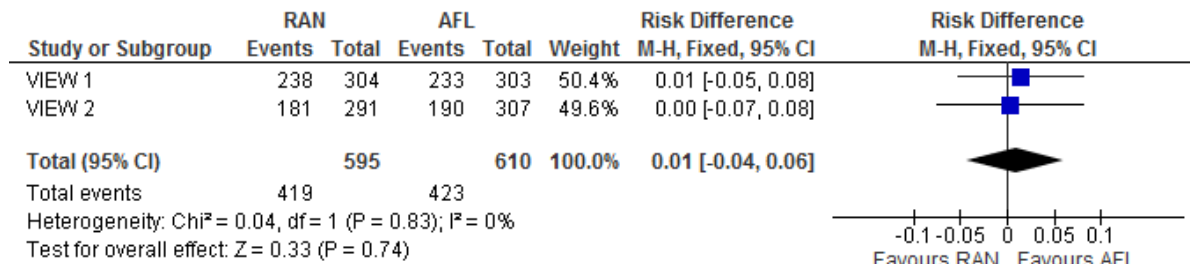


Źródło: opracowanie własne

### 5.9.4.2. Zaburzenia w obrębie oka

#### Rysunek 25.

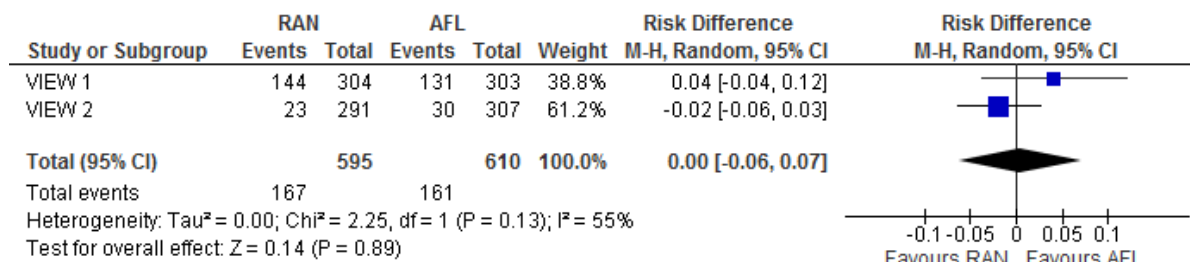
Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 26.

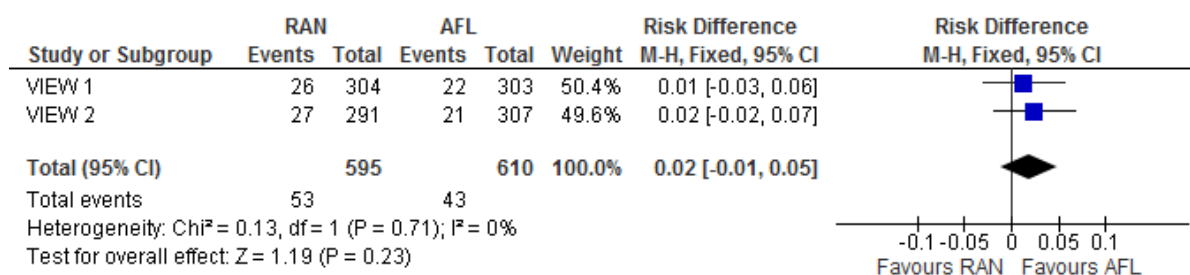
Częstość występowania krwotoku spojówkowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

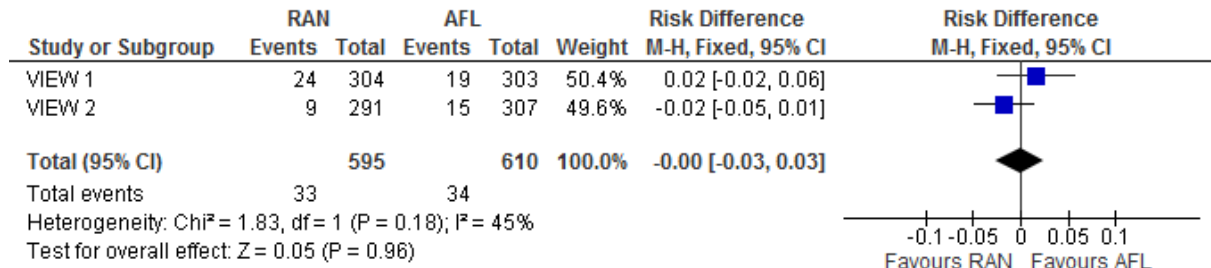
#### Rysunek 27.

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



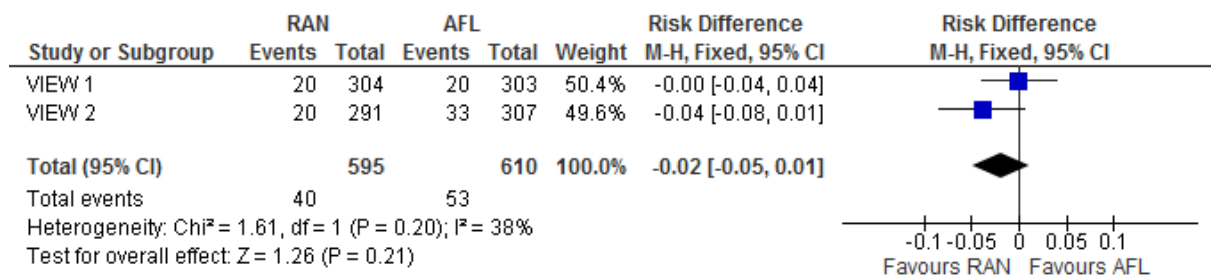
Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 28.**  
**Częstość występowania odłączenia ciała szklistego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



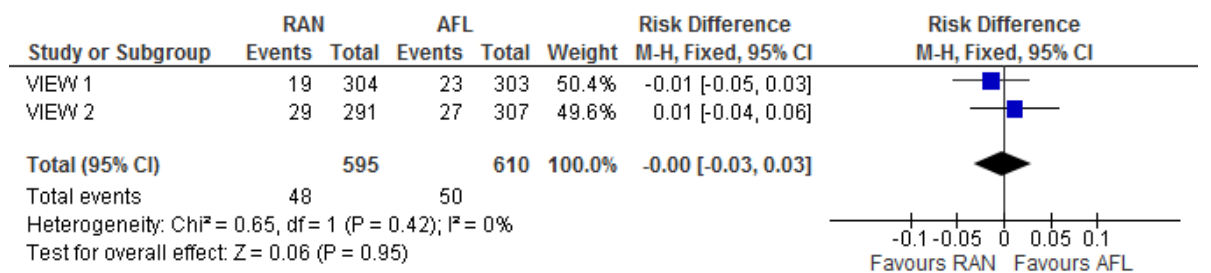
Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 29.**  
**Częstość występowania pogorszenia ostrości wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

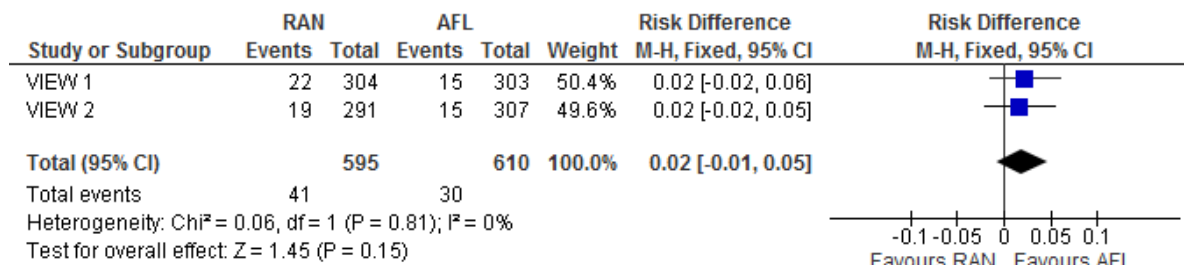
**Rysunek 30.**  
**Częstość występowania krwotoku do siatkówki w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 31.**

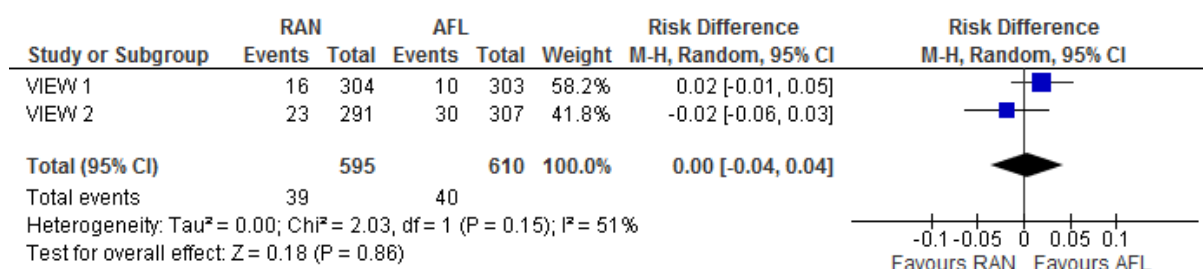
**Częstość występowania wzrostu ciśnienia śródgąłkowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 32.**

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



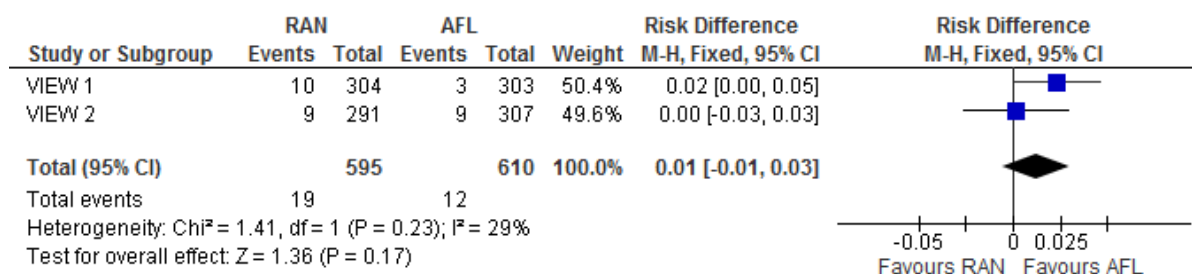
Źródło: opracowanie własne

## 5.9.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku

### 5.9.5.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku ogółem

**Rysunek 33.**

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



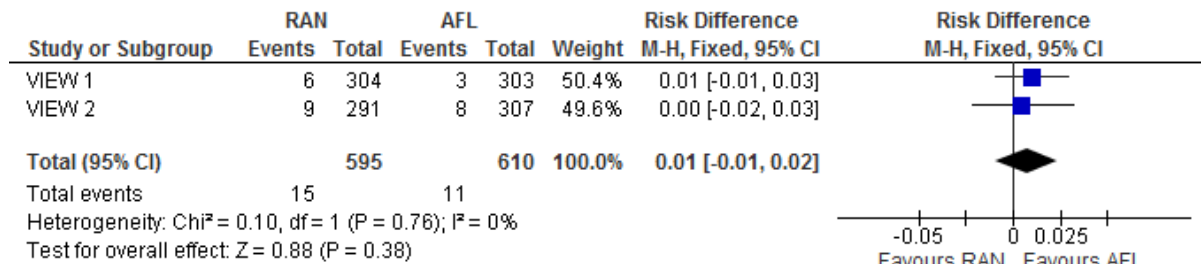
Źródło: opracowanie własne



### 5.9.5.2. Ciężkie zaburzenia w obrębie oka

#### Rysunek 34.

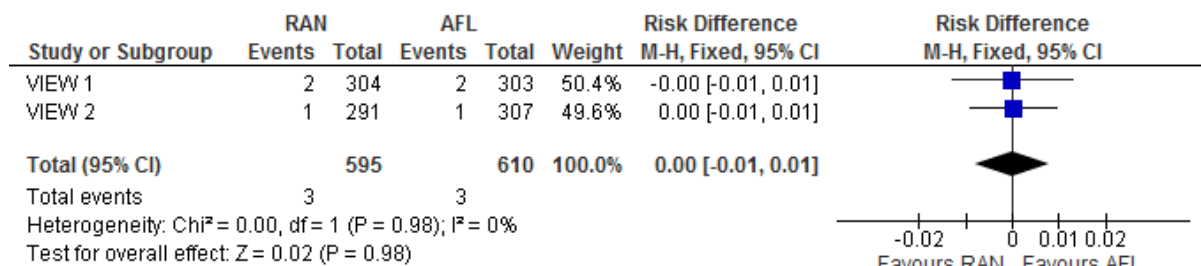
Częstość występowania ciężkich zaburzeń w obrębie oka ogółem, w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 35.

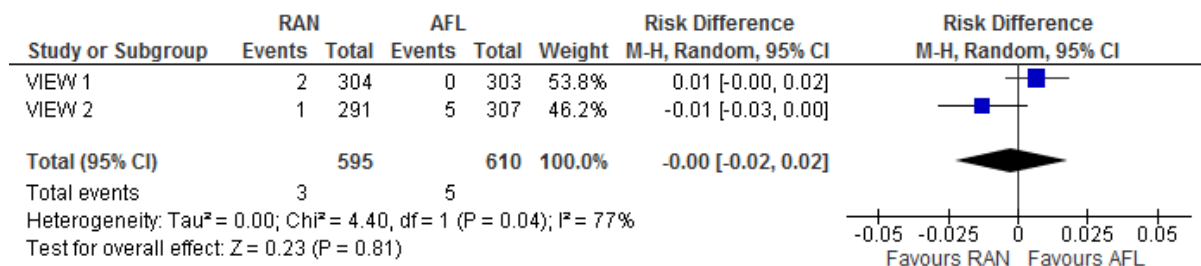
Częstość występowania ciężkiego krwotoku do siatkówki, w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 36.

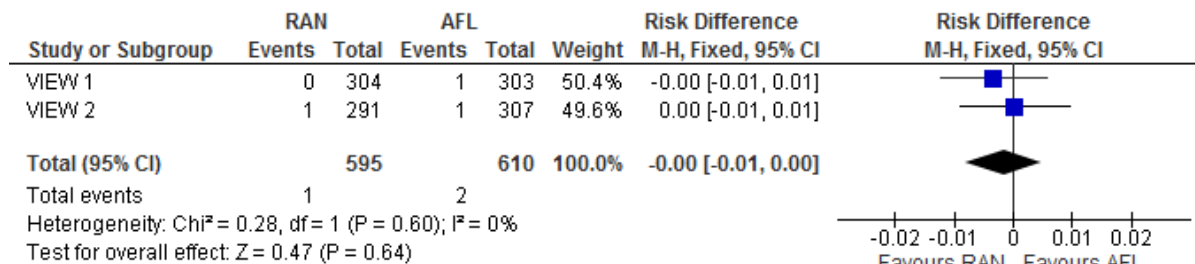
Częstość występowania ciężkiego pogorszenia ostrości wzroku, w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 37.**

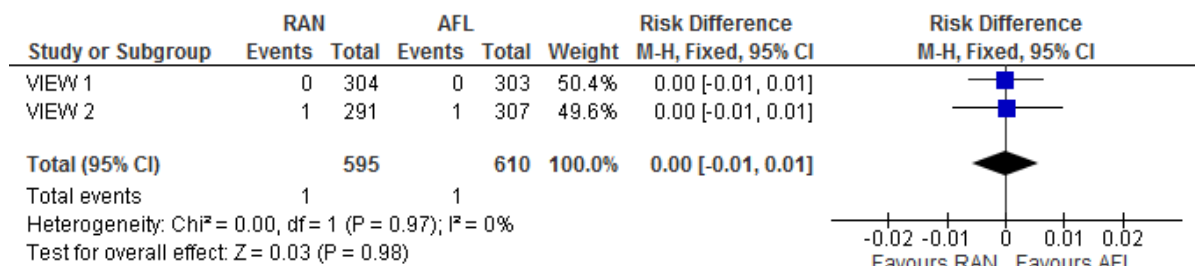
**Częstość występowania ciężkiego przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 38.**

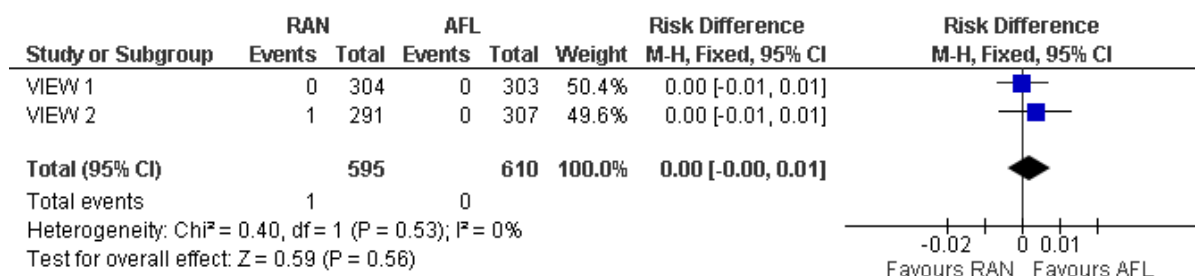
**Częstość występowania ciężkiej zaćmy, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 39.**

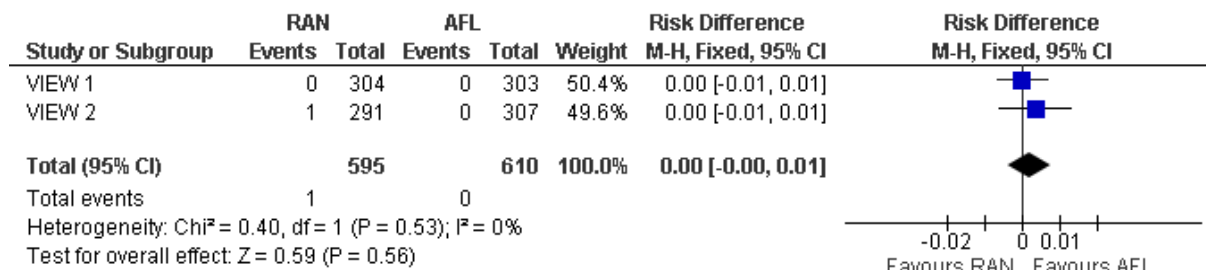
**Częstość występowania ciężkiego zwyrodnienia siatkówki, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 40.**

**Częstość występowania ciężkiego odwarstwienia siatkówki, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

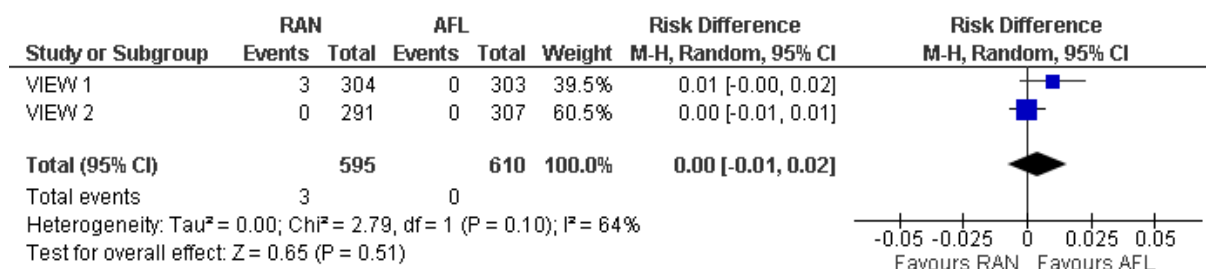


Źródło: opracowanie własne

**5.9.5.3. Ciężkie infekcje i zakażenia**

**Rysunek 41.**

**Częstość występowania ciężkiego zapalenia wnętrza gałki ocznej, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

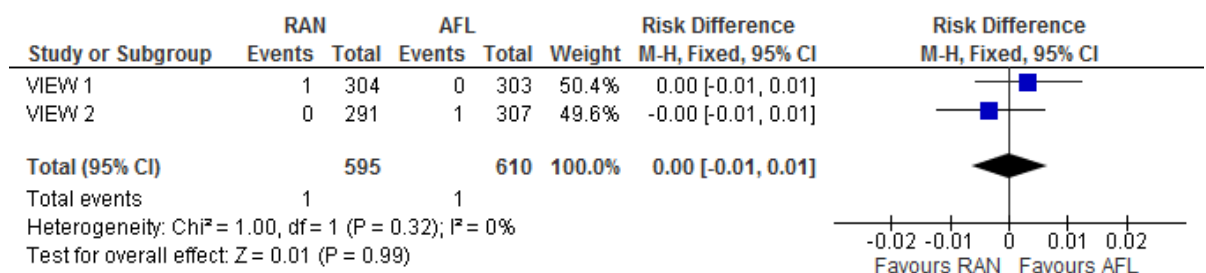


Źródło: opracowanie własne

**5.9.5.4. Ciężkie zaburzenia wyników badań laboratoryjnych**

**Rysunek 42.**

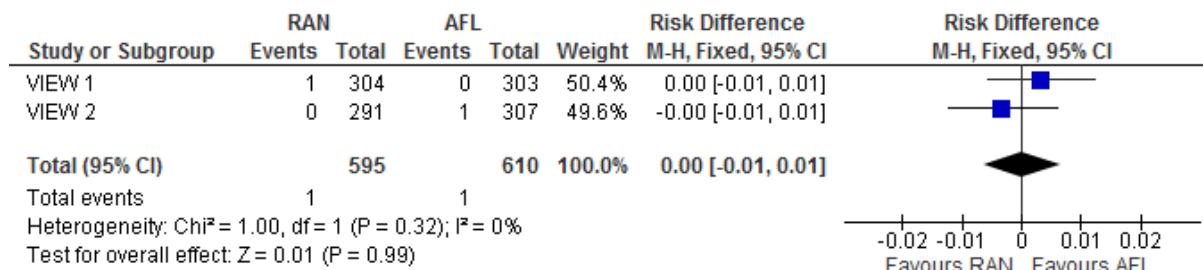
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń wyników badań laboratoryjnych ogółem, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 43.**

**Częstość występowania ciężkiego wzrostu ciśnienia śródgąłkowego, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

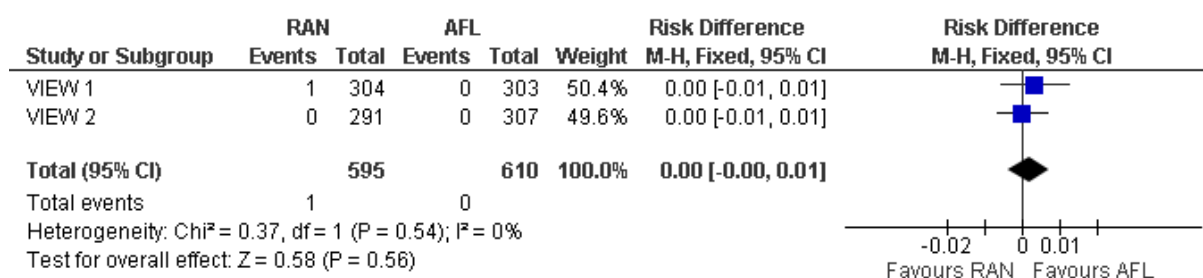


Źródło: opracowanie własne

**5.9.5.5. Ciężkie urazy zatrucia i powikłania proceduralne**

**Rysunek 44.**

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



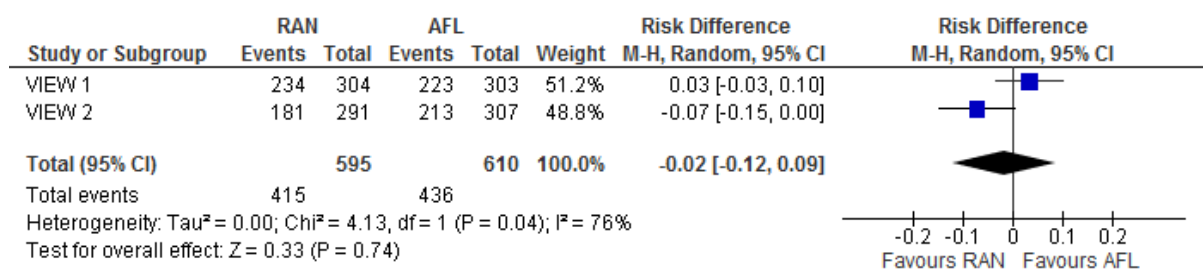
Źródło: opracowanie własne

**5.9.6. Zdarzenia niepożądane nietoczące narządu wzroku**

**5.9.6.1. Zdarzenia niepożądane nietoczące funkcjonowania wzroku**

**Rysunek 45.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nietoczących narządu wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

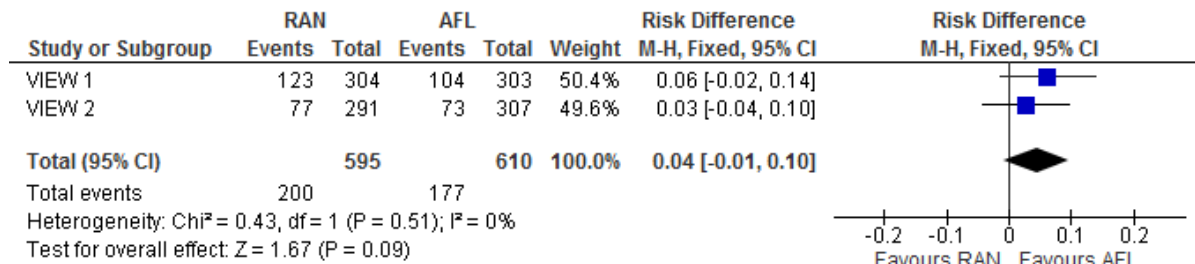


Źródło: opracowanie własne

### 5.9.6.2. Infekcje i zakażenia

#### Rysunek 46.

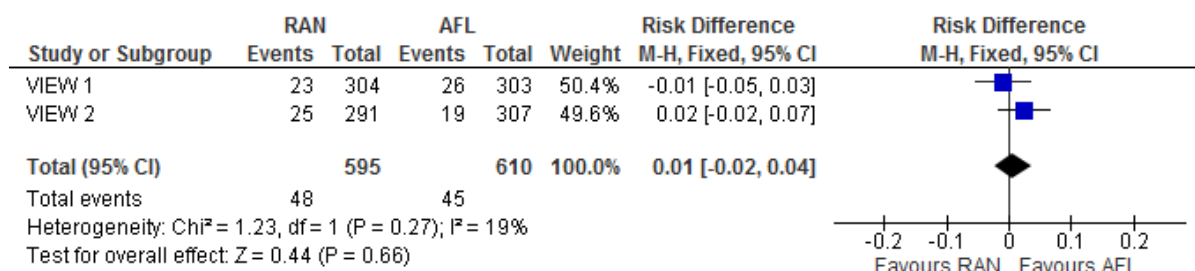
Częstość występowania infekcji i zakażeń ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 47.

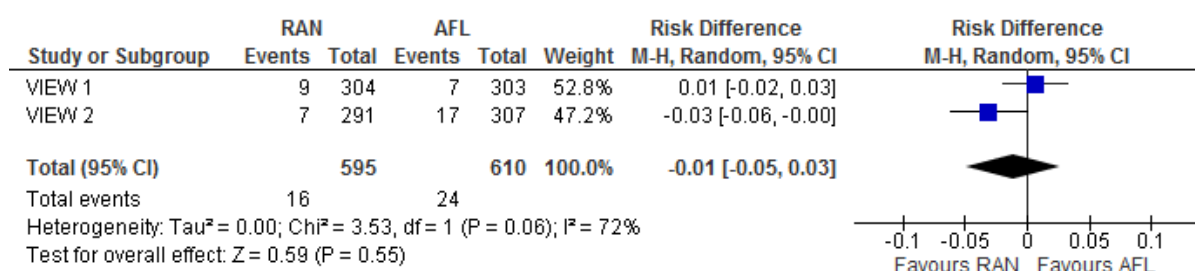
Częstość występowania zapalenia nosogrdzieli w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 48.

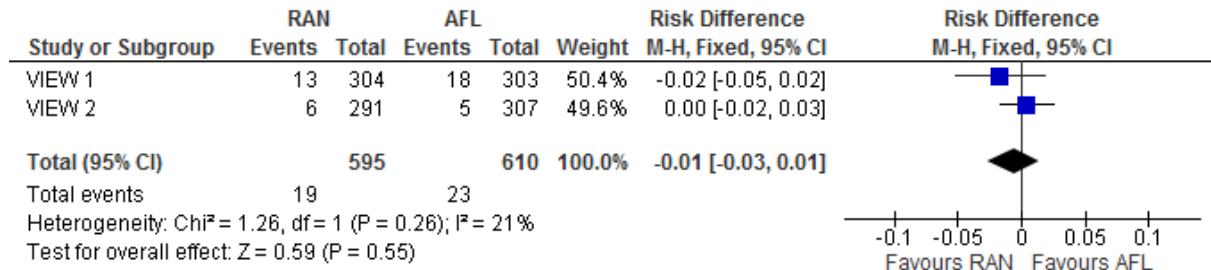
Częstość występowania grypy w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 49.**

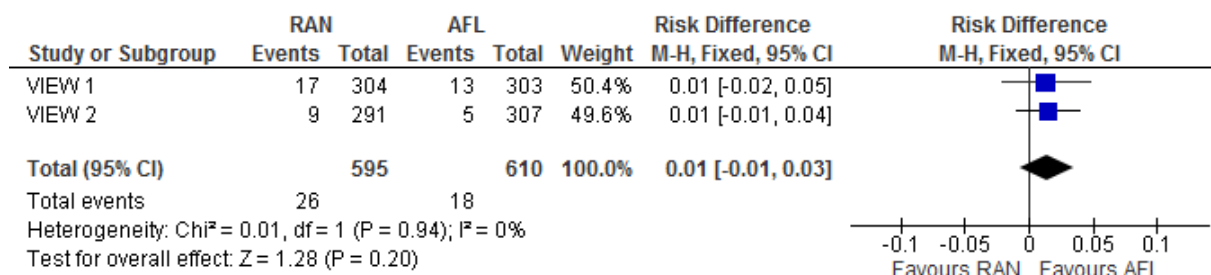
**Częstość występowania zapalenia górnych dróg oddechowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 50.**

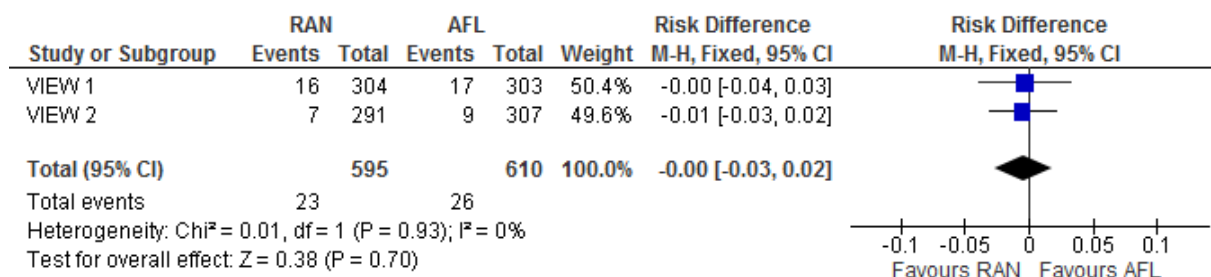
**Częstość występowania zapalenia dróg moczowych, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 51.**

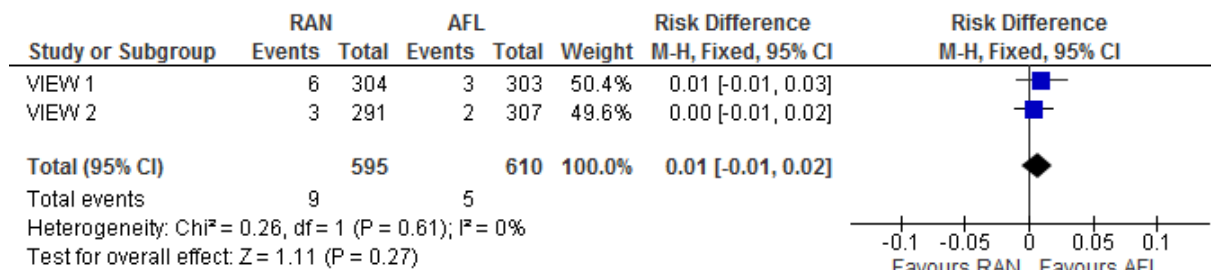
**Częstość występowania zapalenia oskrzeli, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 52.**

**Częstość występowania zapalenia pęcherza moczowego, w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

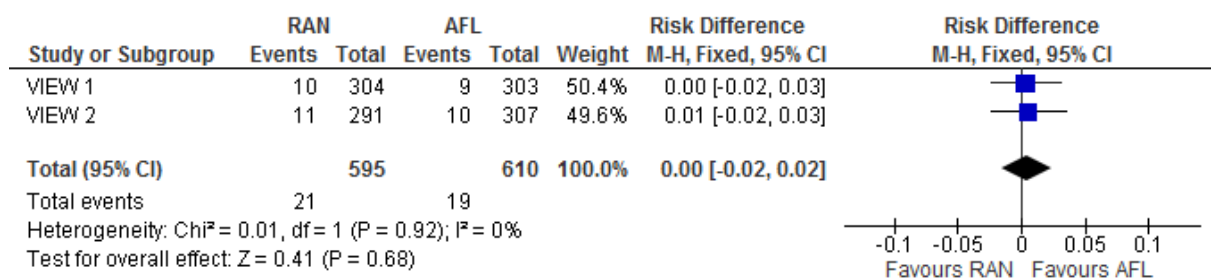


Źródło: opracowanie własne

**5.9.6.3. Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

**Rysunek 53.**

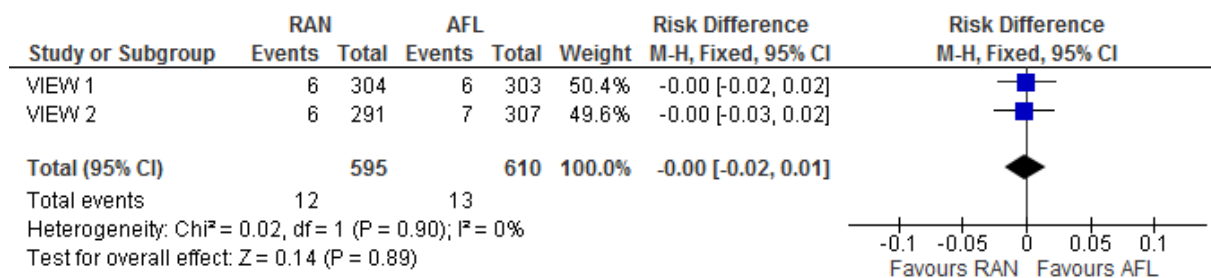
**Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 54.**

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

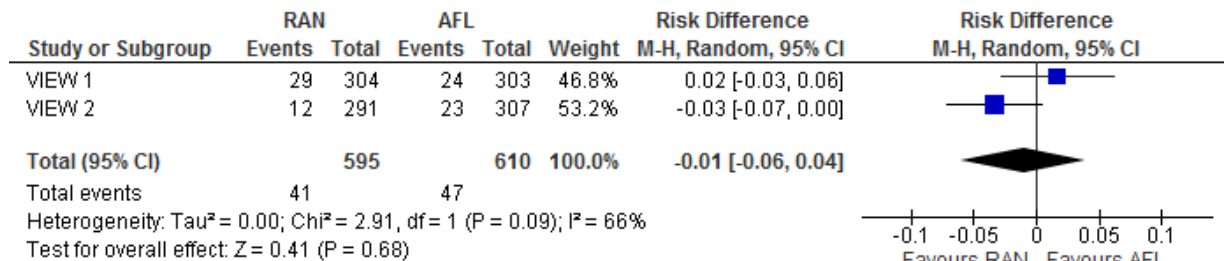


Źródło: opracowanie własne

#### 5.9.6.4. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

##### Rysunek 55.

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

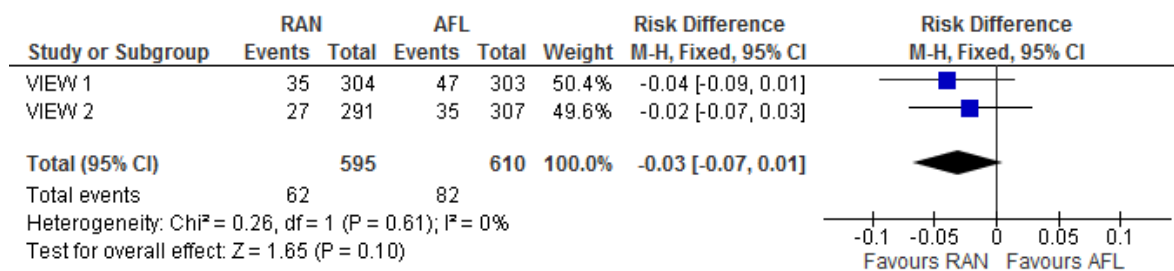


Źródło: opracowanie własne

#### 5.9.6.5. Zaburzenia układu nerwowego

##### Rysunek 56.

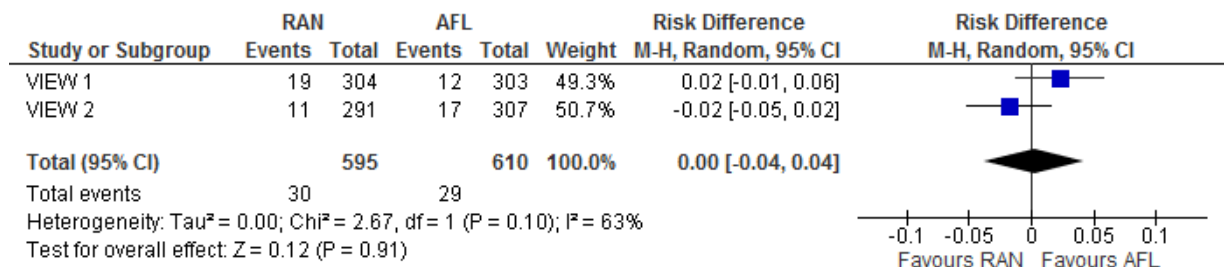
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)



Źródło: opracowanie własne

##### Rysunek 57.

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

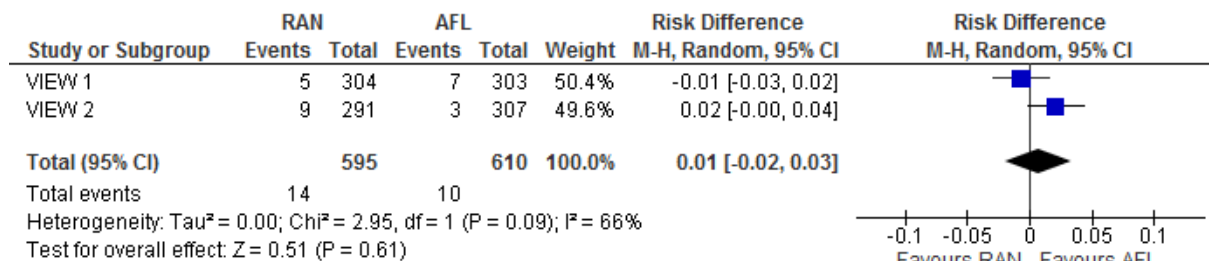


Źródło: opracowanie własne



**Rysunek 58.**

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

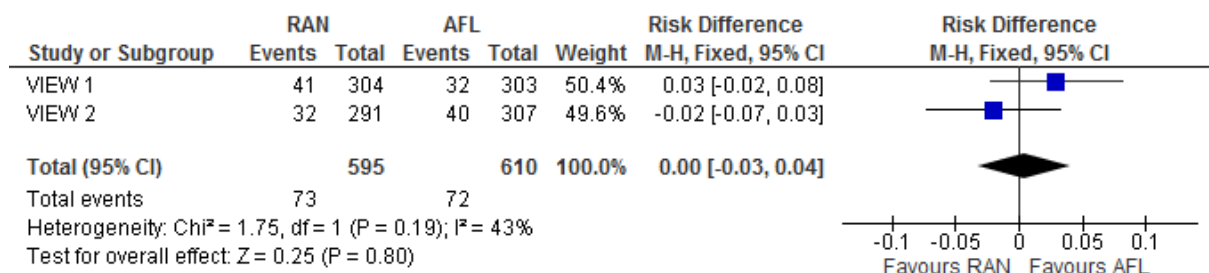


Źródło: opracowanie własne

**5.9.6.6. Zaburzenia serca**

**Rysunek 59.**

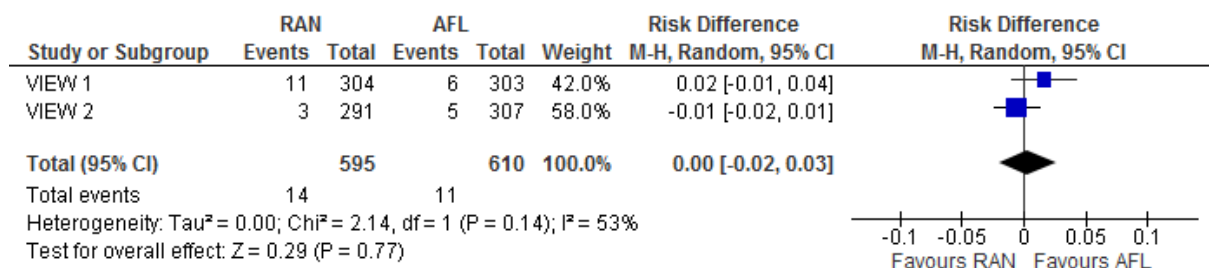
**Częstość występowania zaburzeń serca ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 60.**

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

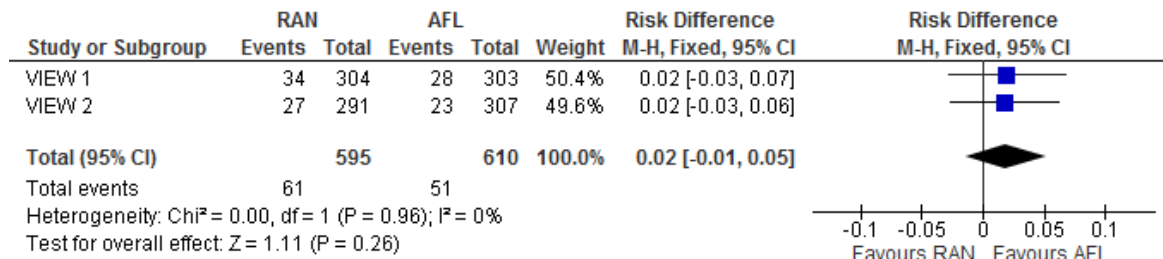


Źródło: opracowanie własne

### 5.9.6.7. Zaburzenia naczyniowe

#### Rysunek 61.

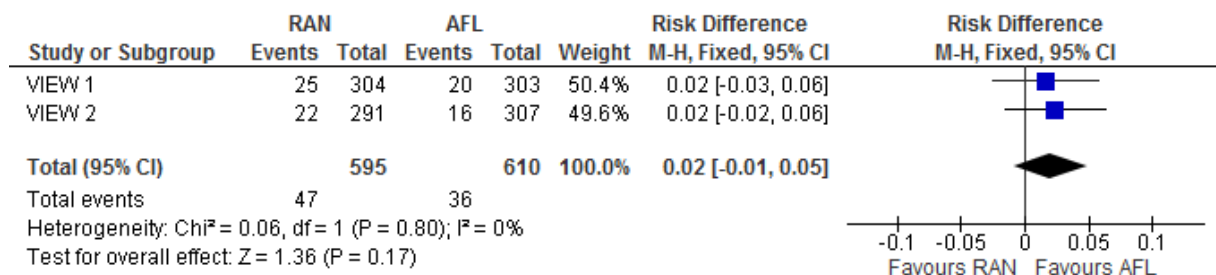
**Częstość występowania zaburzeń naczyniowych ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 62.

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

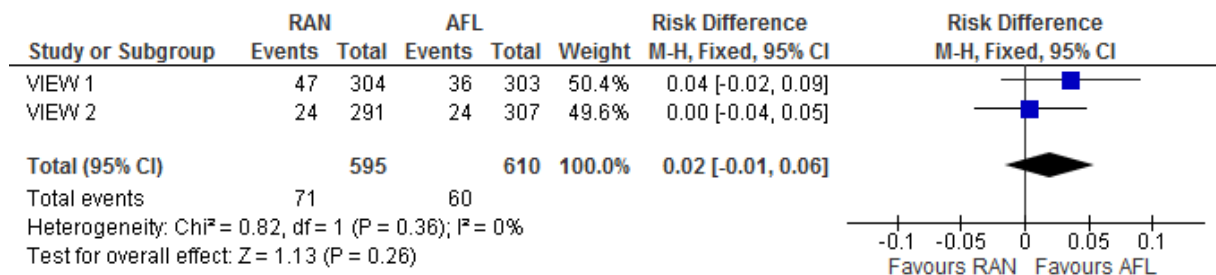


Źródło: opracowanie własne

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

#### Rysunek 63.

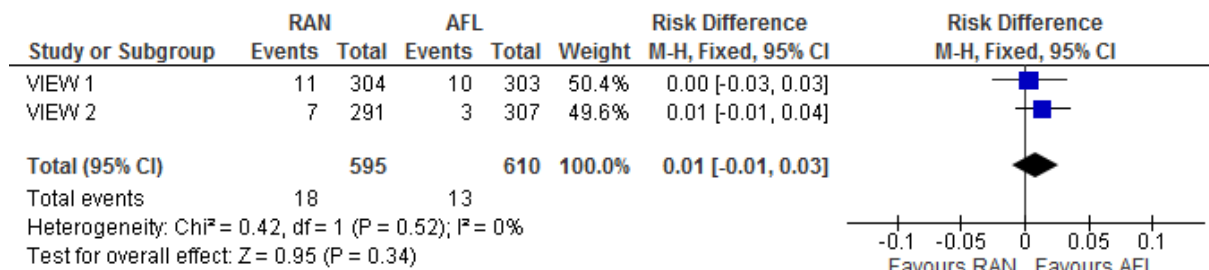
**Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 64.**

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

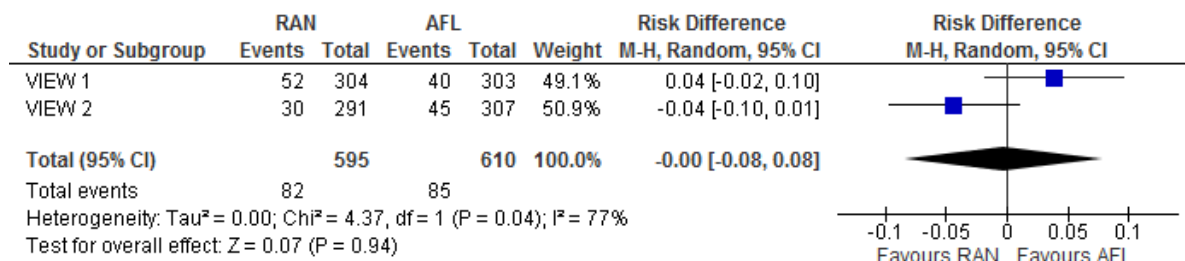


Źródło: opracowanie własne

**5.9.6.9. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe**

**Rysunek 65.**

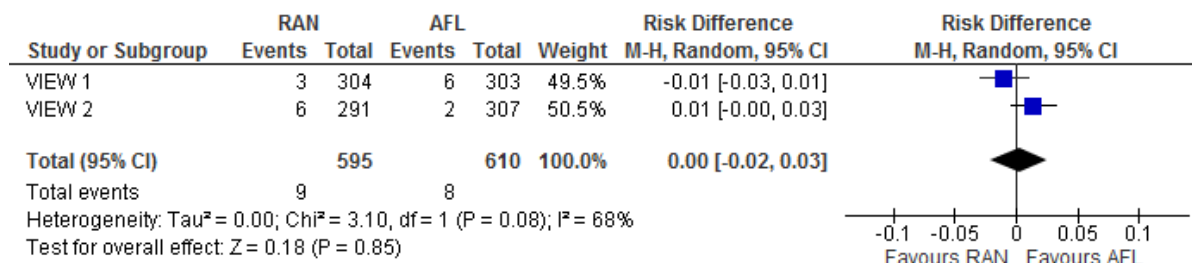
**Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 66.**

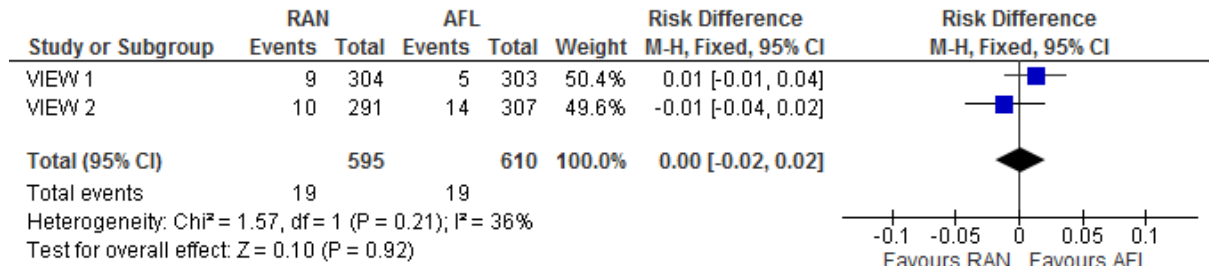
**Częstość występowania wymiotów w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 67.**

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

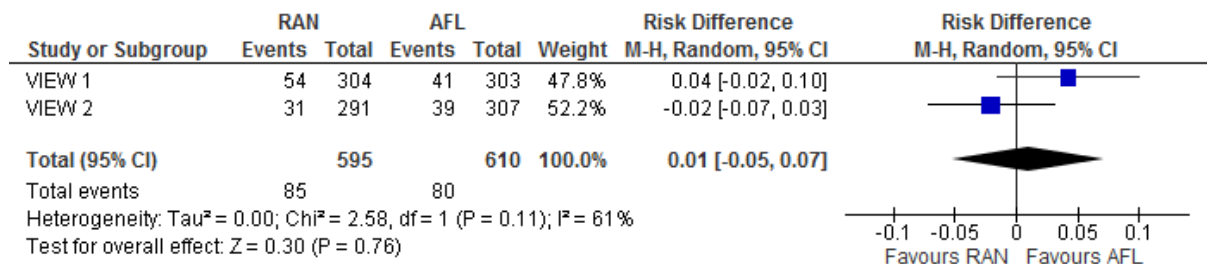


Źródło: opracowanie własne

**5.9.6.10. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

**Rysunek 68.**

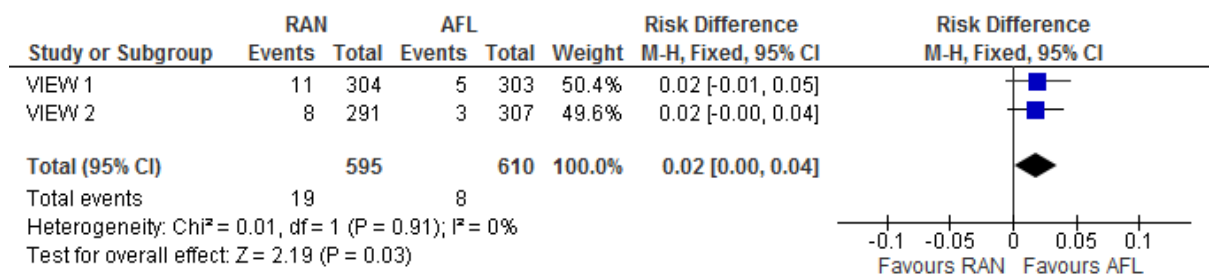
**Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 69.**

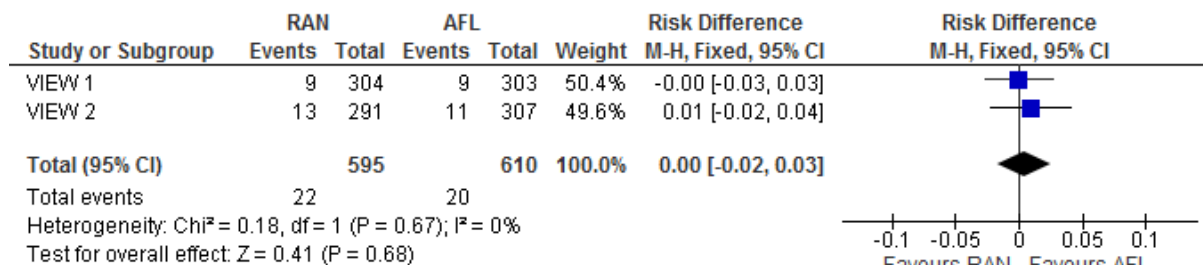
**Częstość występowania bólu stawów w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 70.**

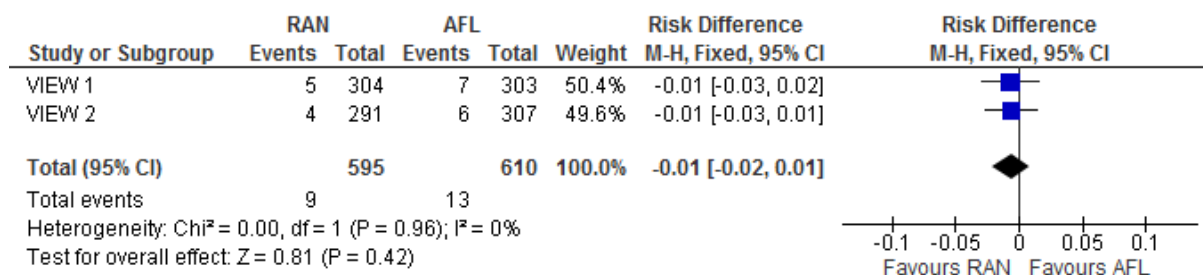
**Częstość występowania bólu pleców w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 71.**

**Częstość występowania choroby zwyrodnieniowej stawów w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

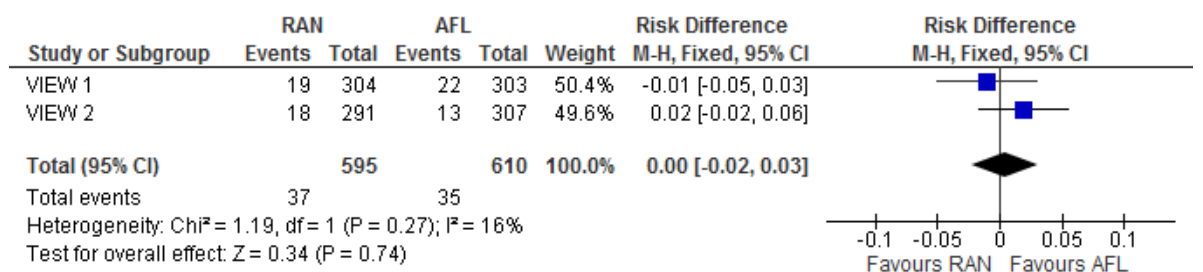


Źródło: opracowanie własne

**5.9.6.11. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

**Rysunek 72.**

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

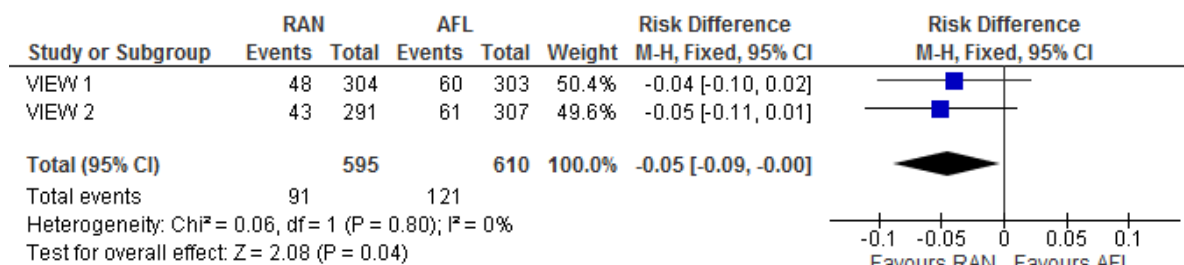


Źródło: opracowanie własne

### 5.9.6.12. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

#### Rysunek 73.

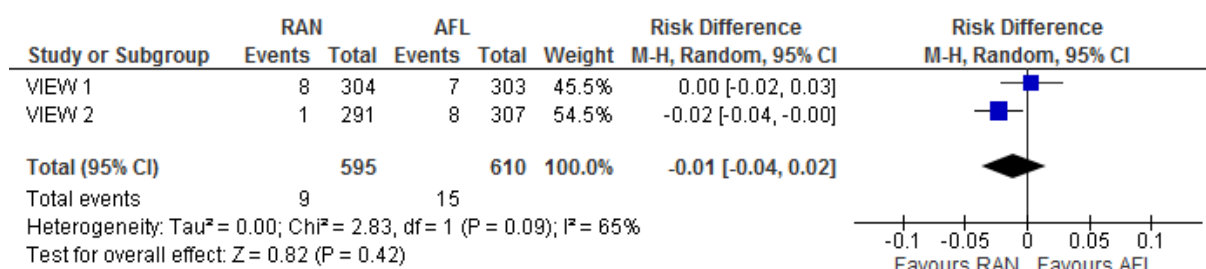
Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 74.

Częstość występowania wzrostu stężenia glukozy w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)

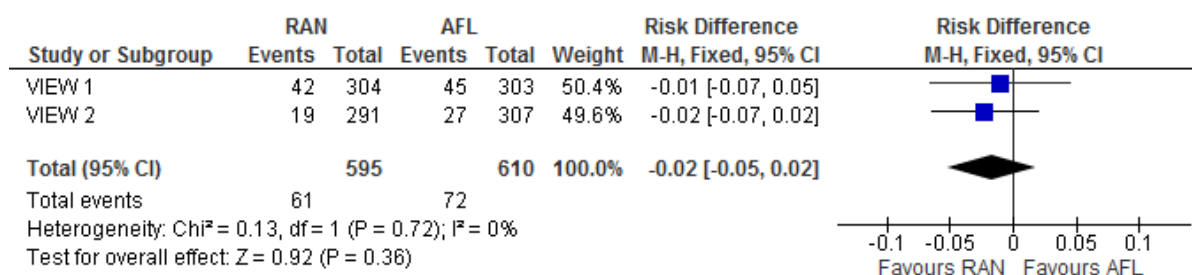


Źródło: opracowanie własne

### 5.9.6.13. Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne

#### Rysunek 75.

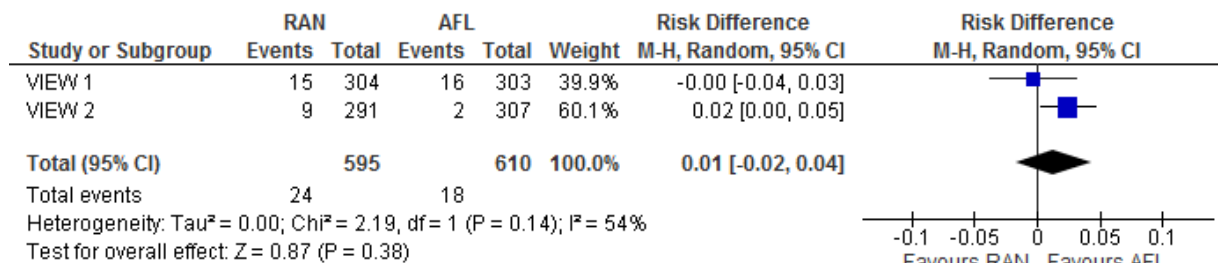
Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań proceduralnych ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 76.**

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



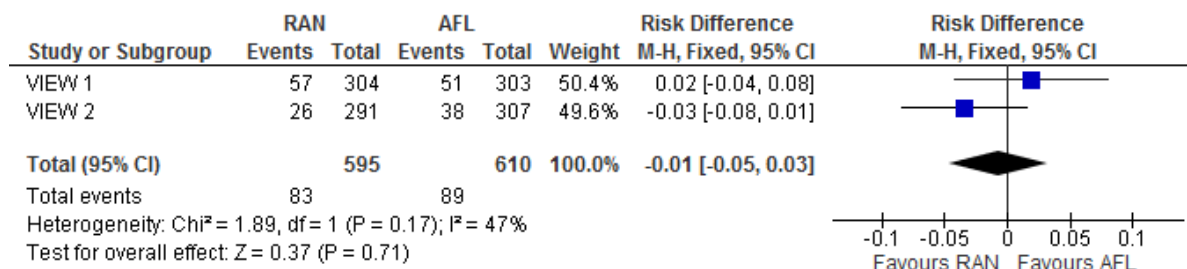
Źródło: opracowanie własne

**5.9.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane niedotyczące funkcjonowania narządu wzroku**

**5.9.7.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane niedotyczące funkcjonowania wzroku**

**Rysunek 77.**

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

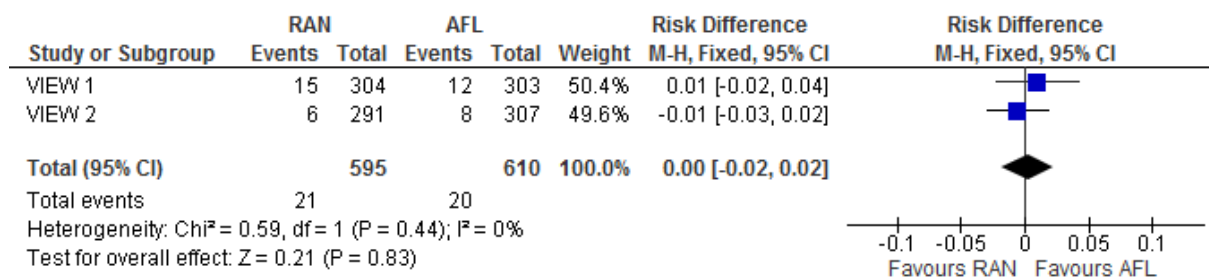


Źródło: opracowanie własne

**5.9.7.2. Ciężkie infekcje i zakażenia**

**Rysunek 78.**

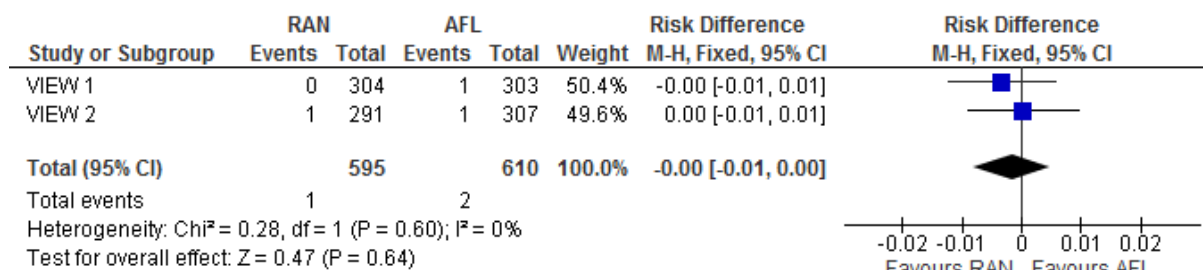
**Częstość występowania infekcji i zakażeń ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 79.**

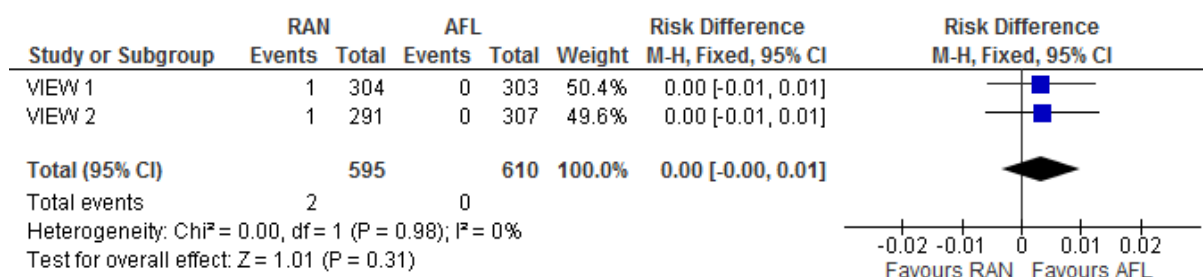
**Częstość występowania zapalenia oskrzeli w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 80.**

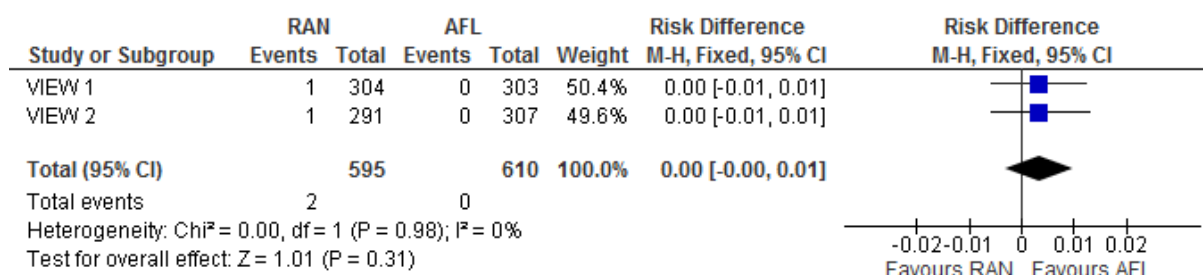
**Częstość występowania zapalenia żołądka i jelit w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 81.**

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

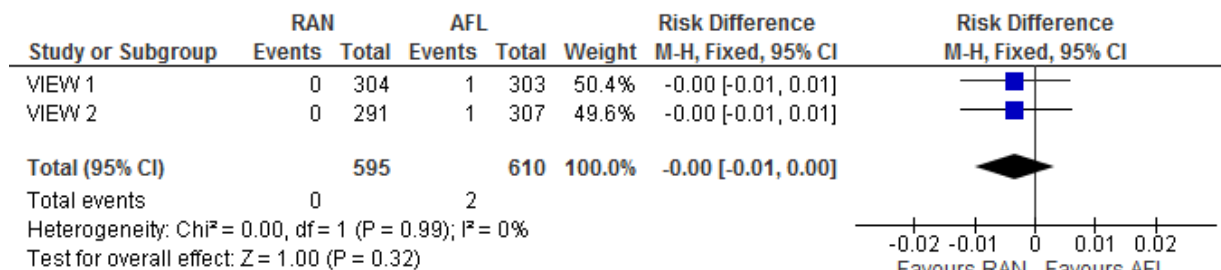


Źródło: opracowanie własne



**Rysunek 82.**

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

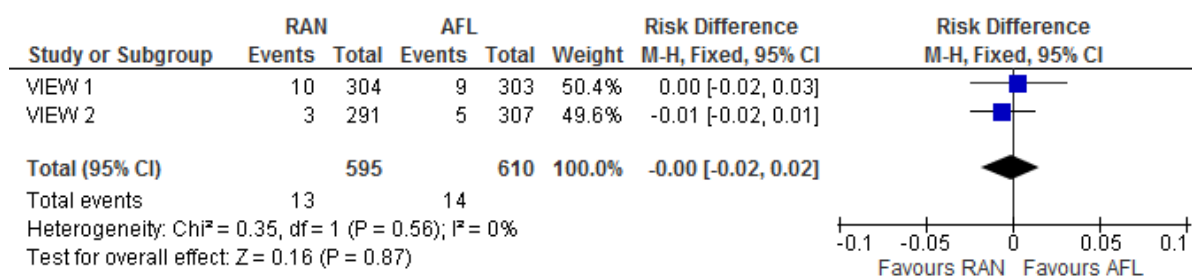


Źródło: opracowanie własne

**5.9.7.3. Ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)**

**Rysunek 83.**

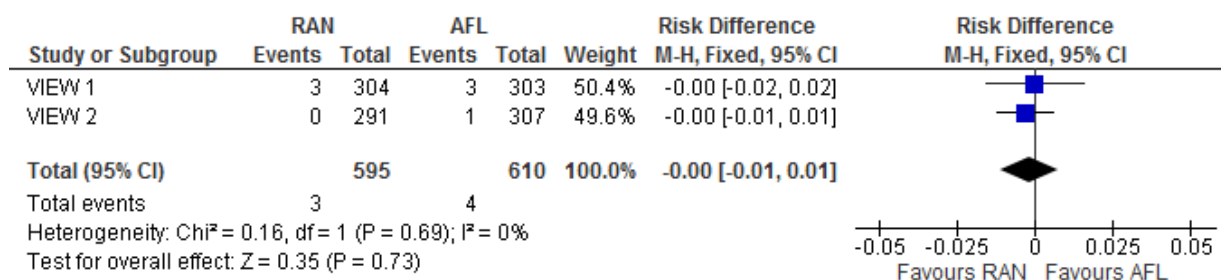
**Częstość występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 84.**

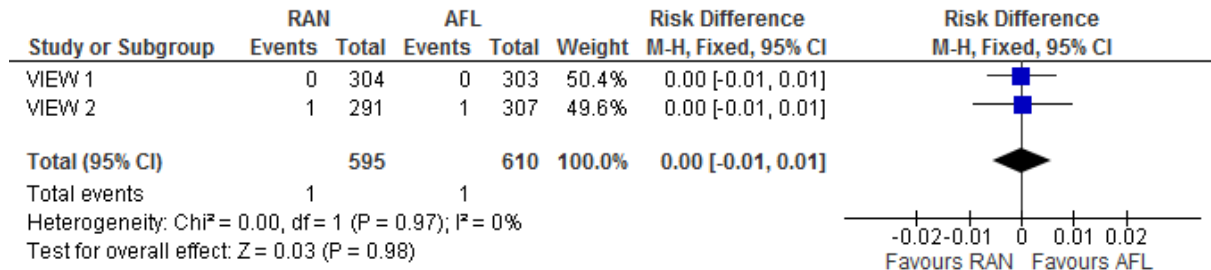
**Częstość występowania ciężkiego raka płaskonabłonkowego skóry w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 85.**

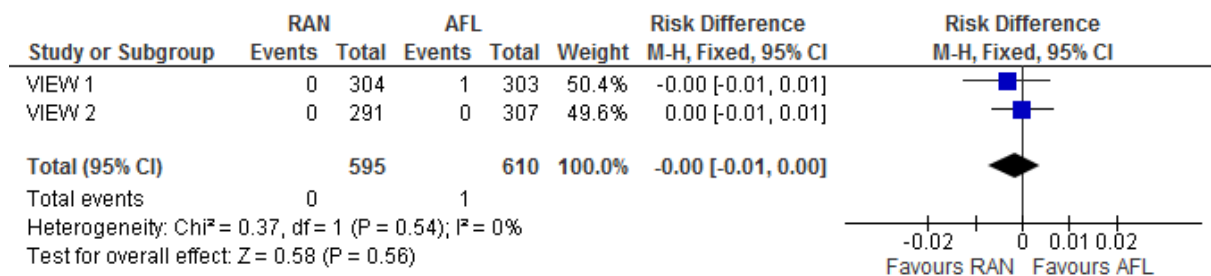
**Częstość występowania ciężkiego raka piersi w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 86.**

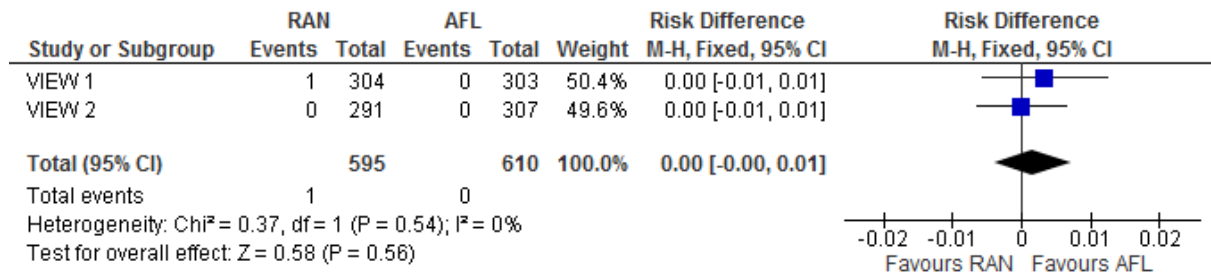
**Częstość występowania ciężkiego przerzutowego raka prostaty w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 87.**

**Częstość występowania ciężkiego złośliwego raka płuc w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

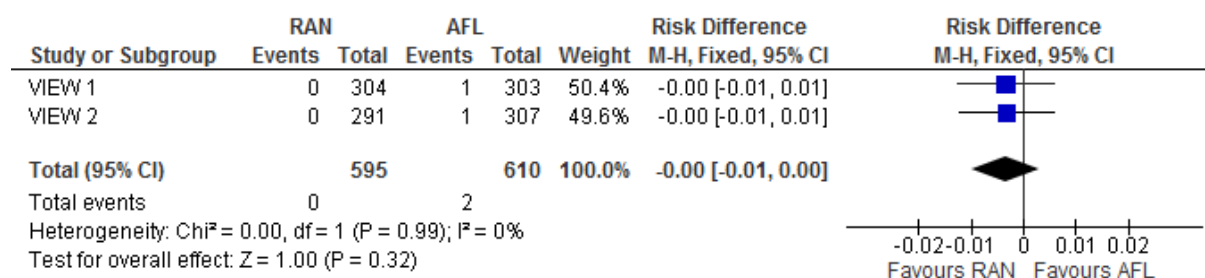


Źródło: opracowanie własne

#### 5.9.7.4. Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego

**Rysunek 88.**

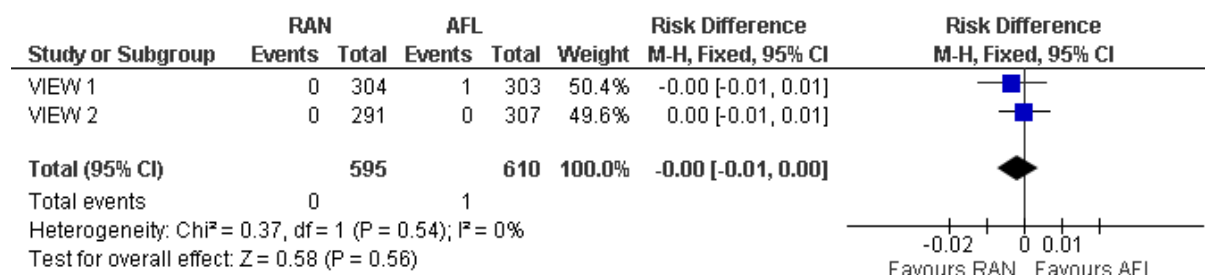
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 89.**

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

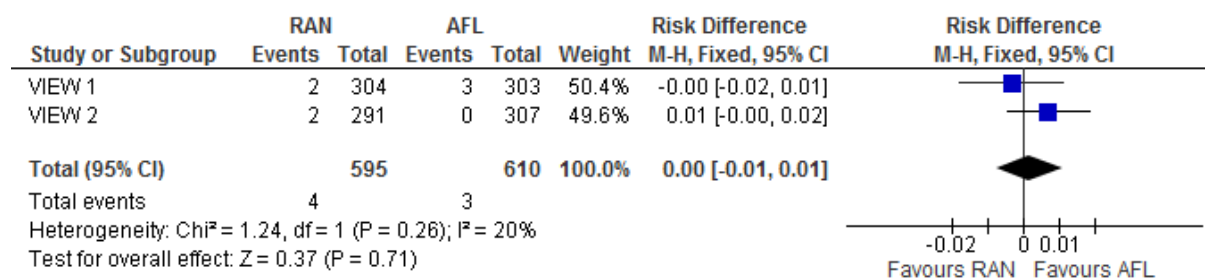


Źródło: opracowanie własne

#### 5.9.7.5. Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania

**Rysunek 90.**

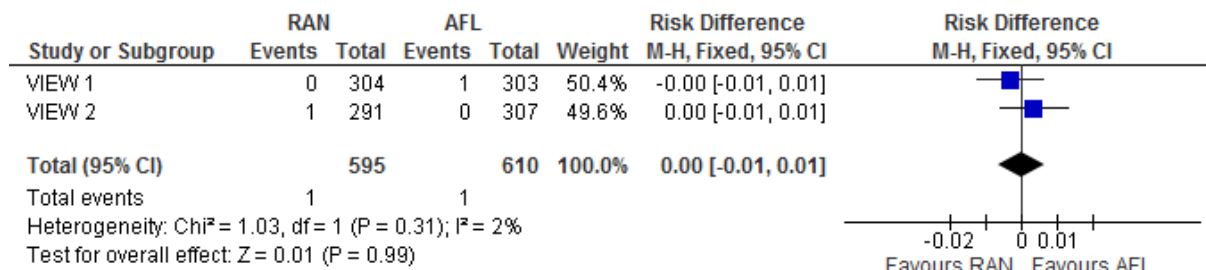
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 91.**

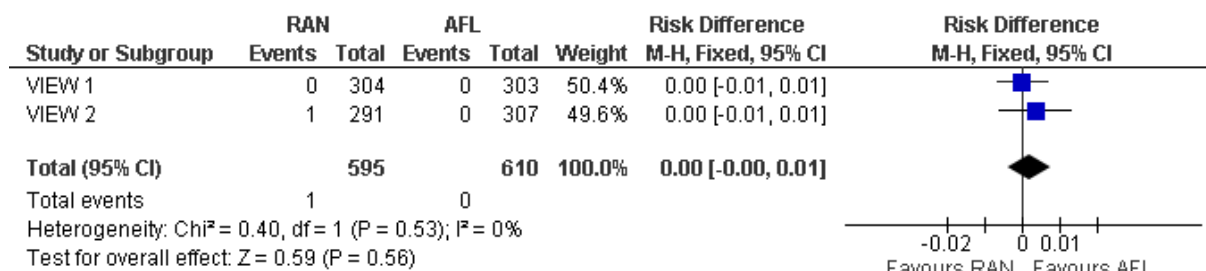
**Częstość występowania ciężkiego odwodnienia w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 92.**

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

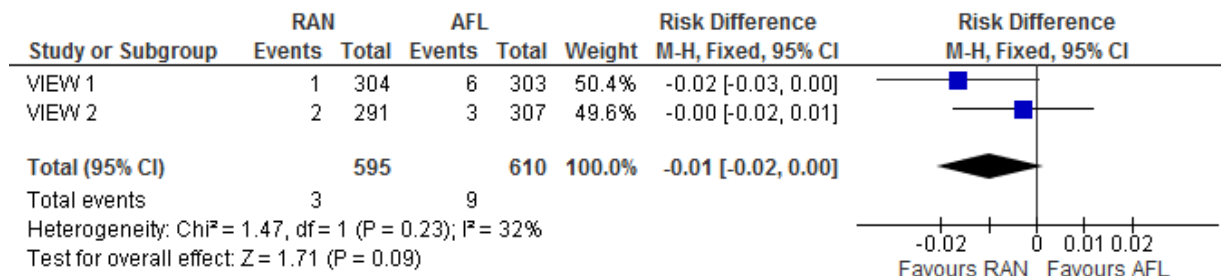


Źródło: opracowanie własne

**5.9.7.6. Ciężkie zaburzenia układu nerwowego**

**Rysunek 93.**

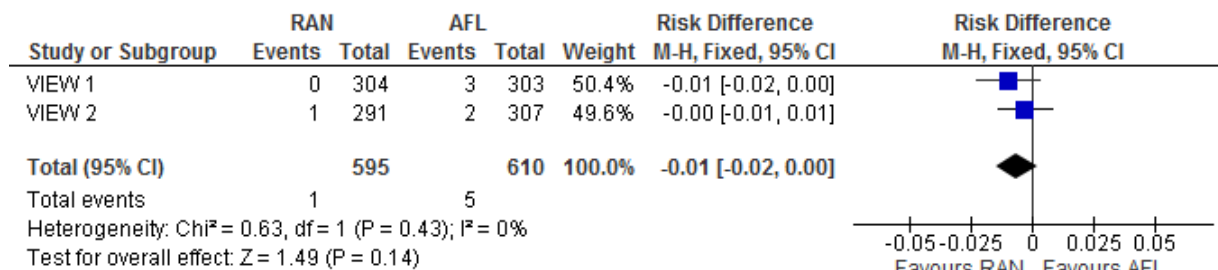
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 94.**

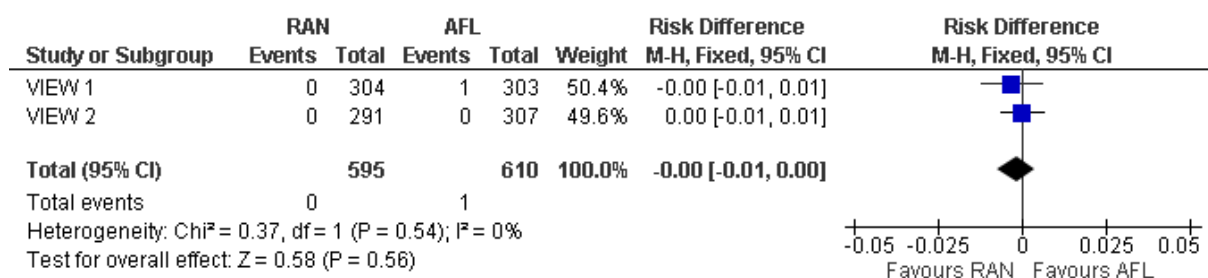
**Częstość występowania ciężkich epizodów mózgowo-naczyniowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 95.**

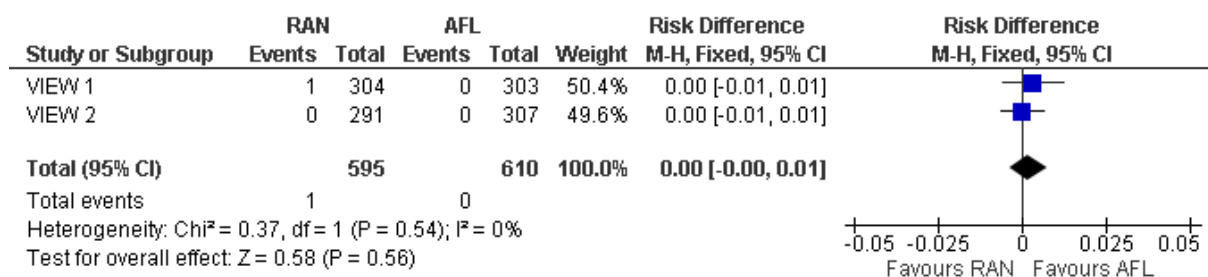
**Częstość występowania ciężkiego przemijającego ataku niedokrwiennego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 96.**

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

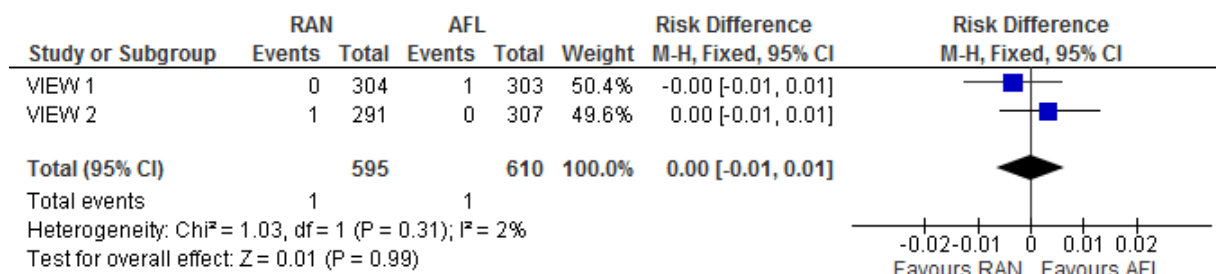


Źródło: opracowanie własne

### 5.9.7.7. Ciężkie zaburzenia ucha i błędnika

#### Rysunek 97.

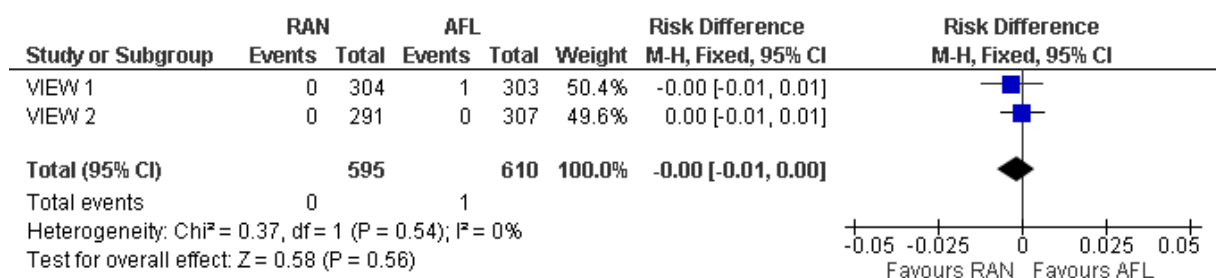
Częstość występowania ciężkich zaburzeń ucha i błędnika ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 98.

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

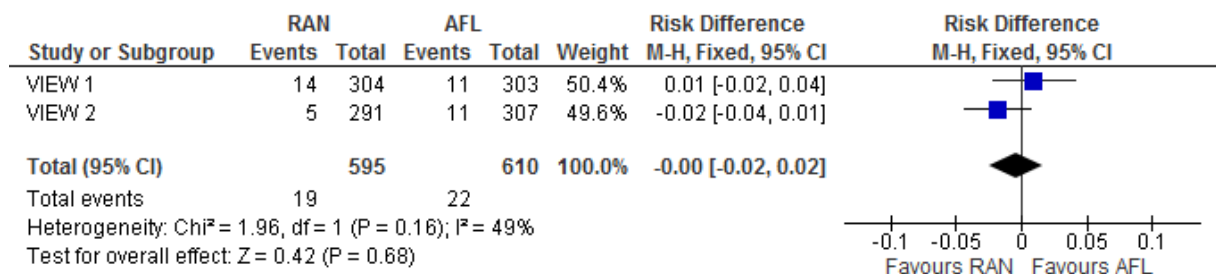


Źródło: opracowanie własne

### 5.9.7.8. Ciężkie zaburzenia serca

#### Rysunek 99.

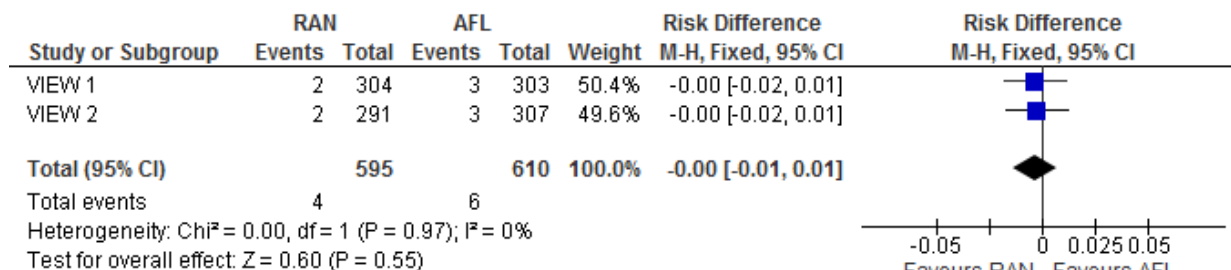
Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 100.**

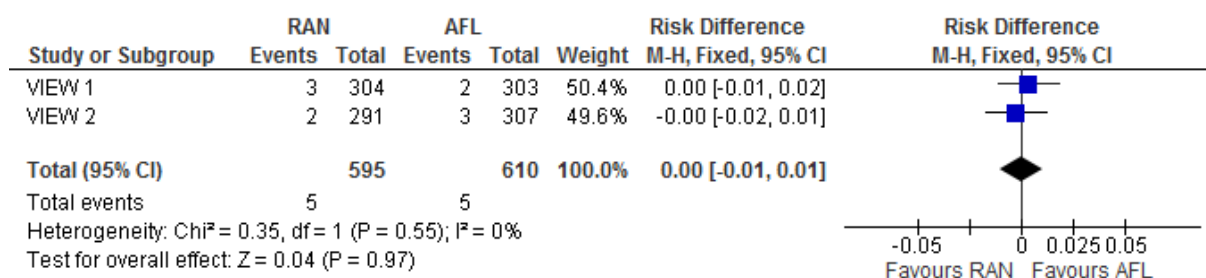
**Częstość występowania ciężkiego migotania przedsionków w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 101.**

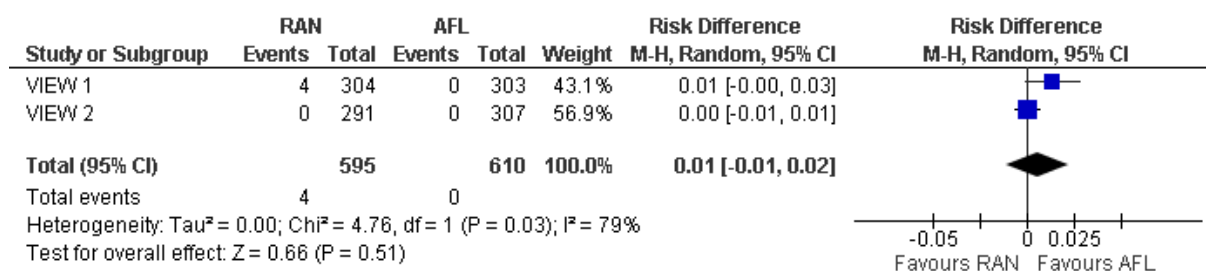
**Częstość występowania ciężkiego zawału mięśnia sercowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 102.**

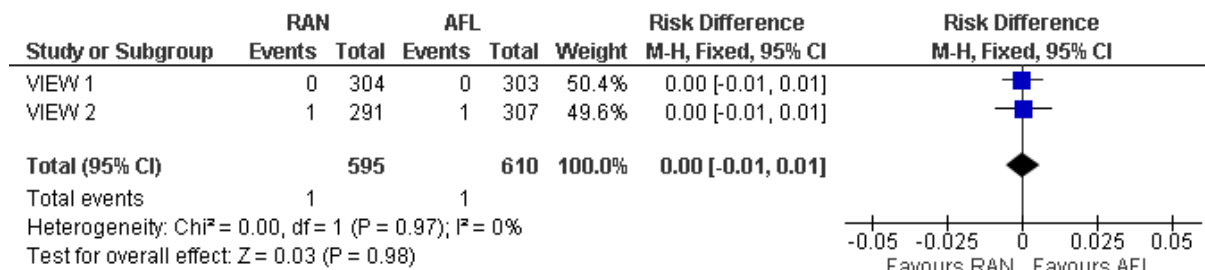
**Częstość występowania ciężkiej choroby wieńcowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 103.**

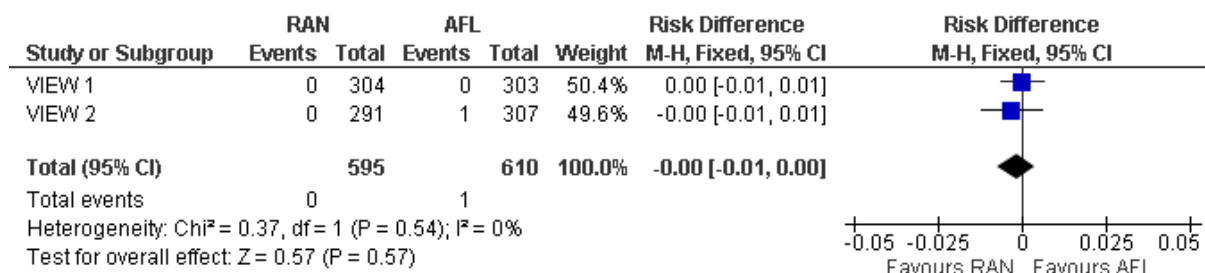
**Częstość występowania ciężkiego ostrego zawału mięśnia sercowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 104.**

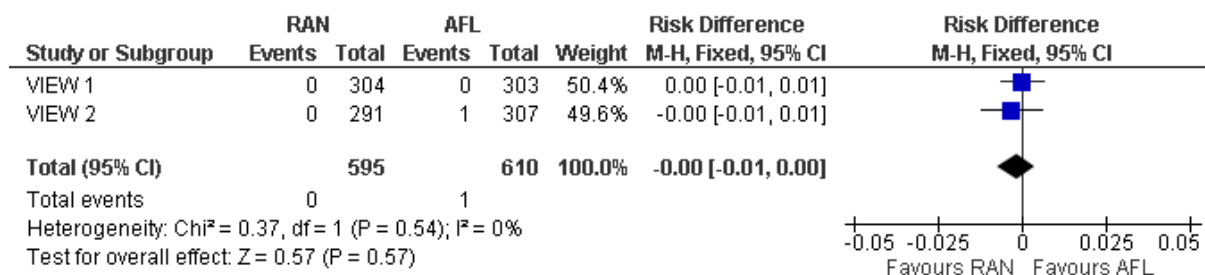
**Częstość występowania ciężkiego ostrego zespołu wieńcowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 105.**

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

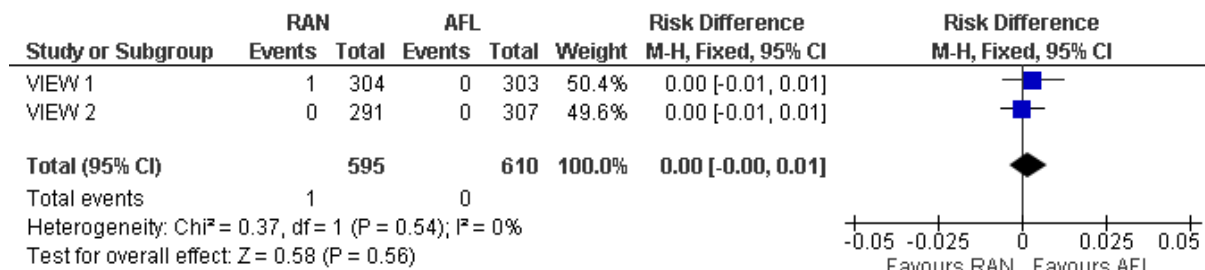


Źródło: opracowanie własne



**Rysunek 106.**

**Częstość występowania ciężkiej tachykardii nadkomorowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

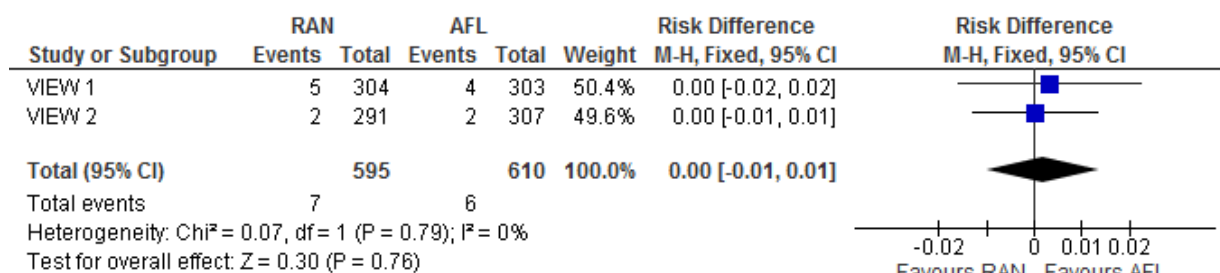


Źródło: opracowanie własne

**5.9.7.9. Ciężkie zaburzenia naczyniowe**

**Rysunek 107.**

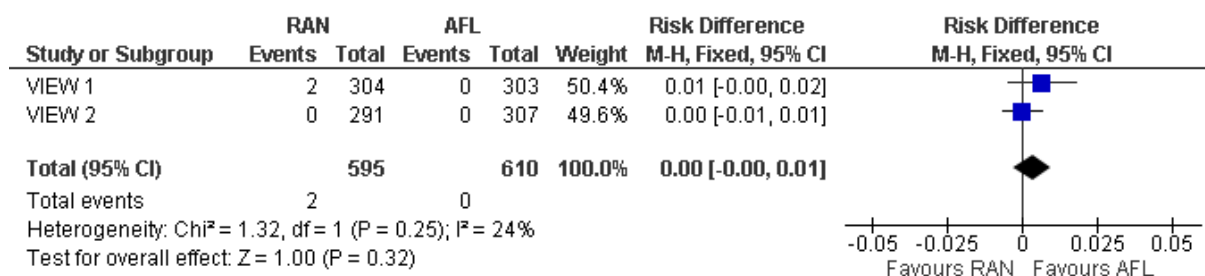
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 108.**

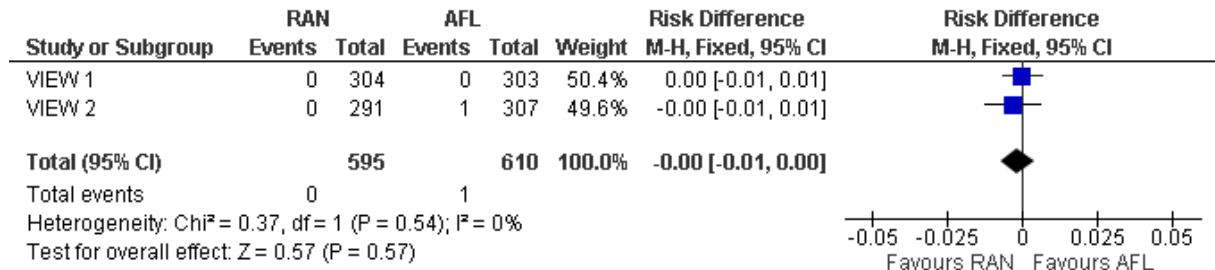
**Częstość występowania ciężkiego nadciśnienia tętniczego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 109.**

**Częstość występowania ciężkiego tętniaka tętnicy obwodowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

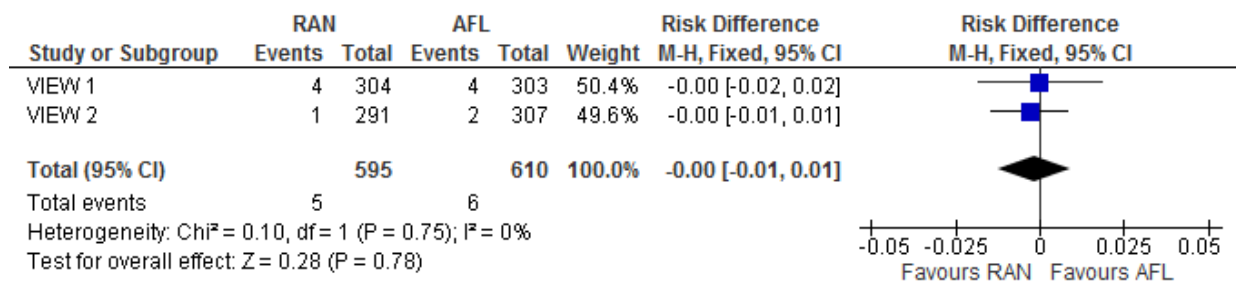


Źródło: opracowanie własne

**5.9.7.10. Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

**Rysunek 110.**

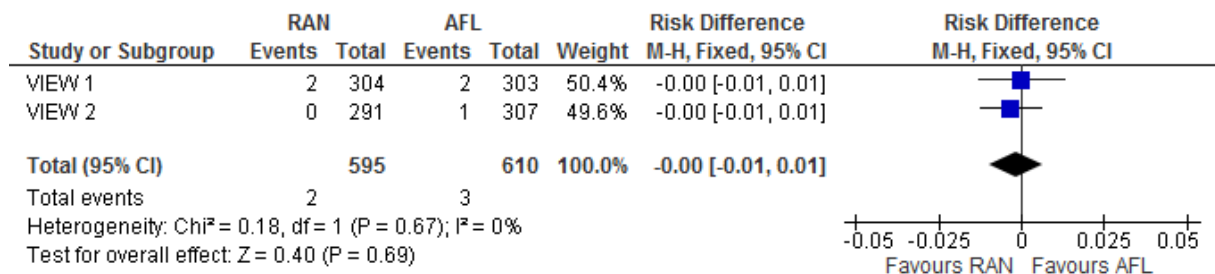
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem) w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 111.**

**Częstość występowania ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

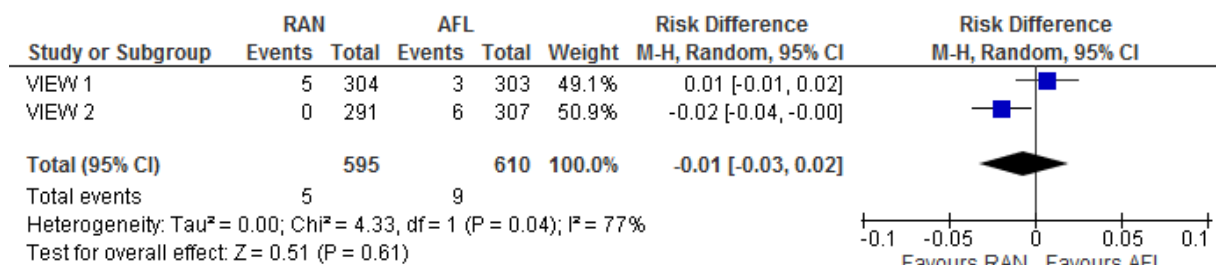


Źródło: opracowanie własne

### 5.9.7.11. Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe

#### Rysunek 112.

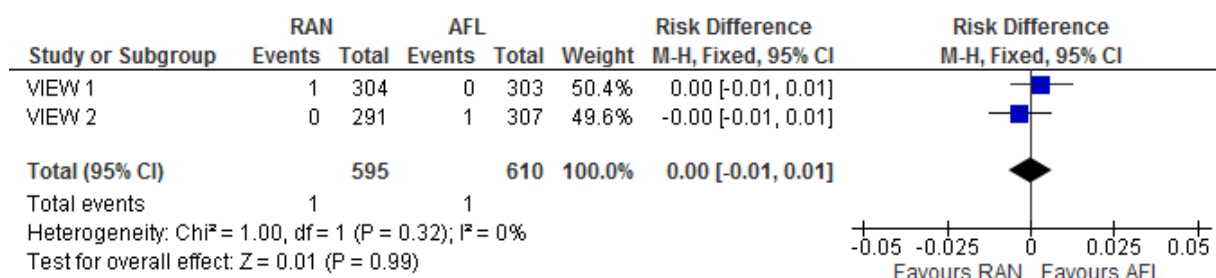
Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 113.

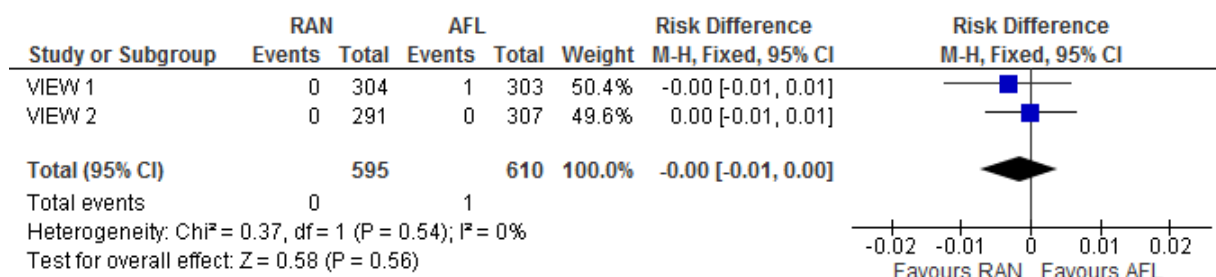
Częstość występowania ciężkiego erozyjnego zapalenia żołądka w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 114.

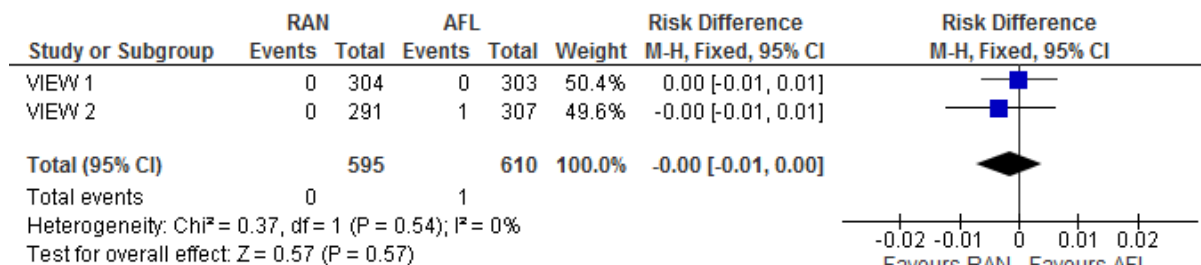
Częstość występowania ciężkiego nieżytu żołądka w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 115.**

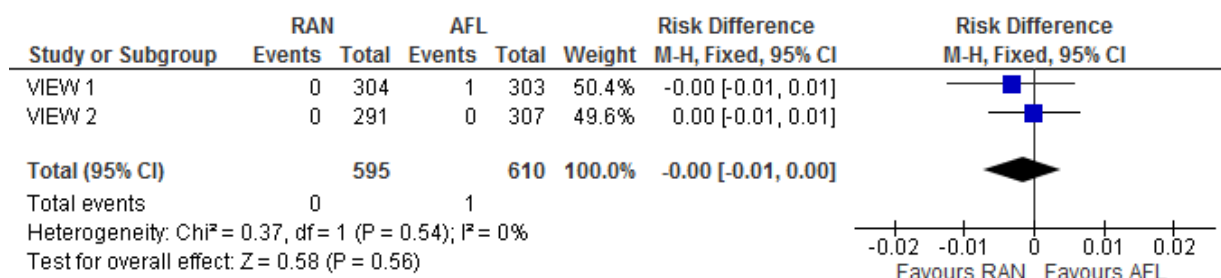
**Częstość występowania ciężkich zapać w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 116.**

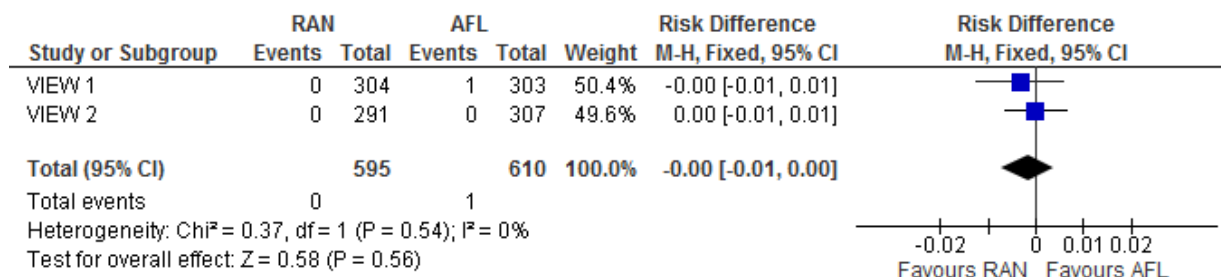
**Częstość występowania ciężkiego wrzodu żołądka w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

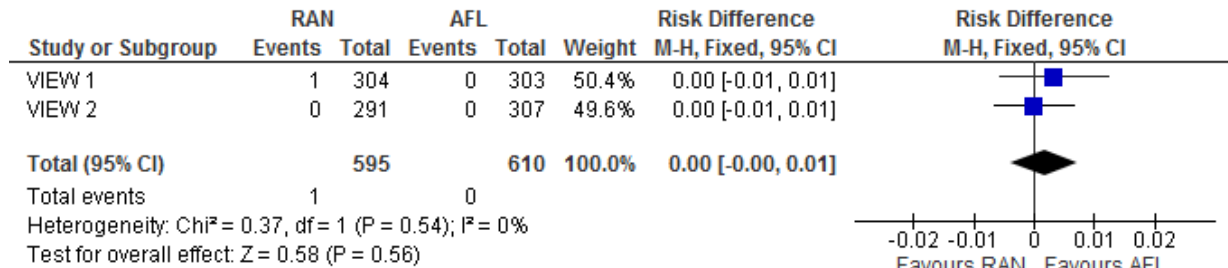
**Rysunek 117.**

**Częstość występowania ciężkiego krwotoku z dolnego odcinka przewodu pokarmowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

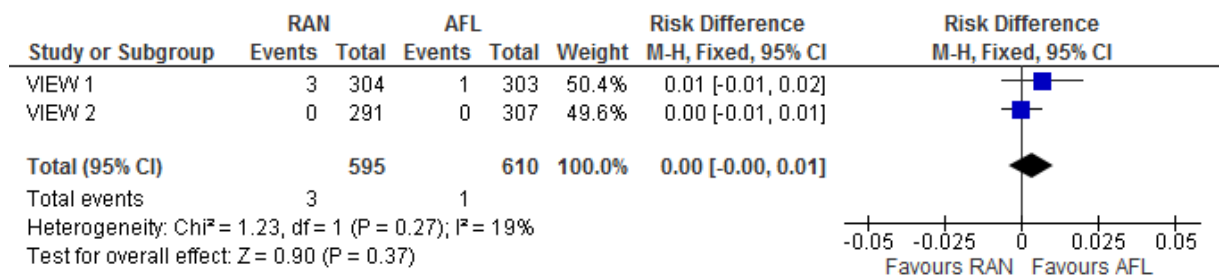
**Rysunek 118.**  
**Częstość występowania ciężkiej niedrożności jelit w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

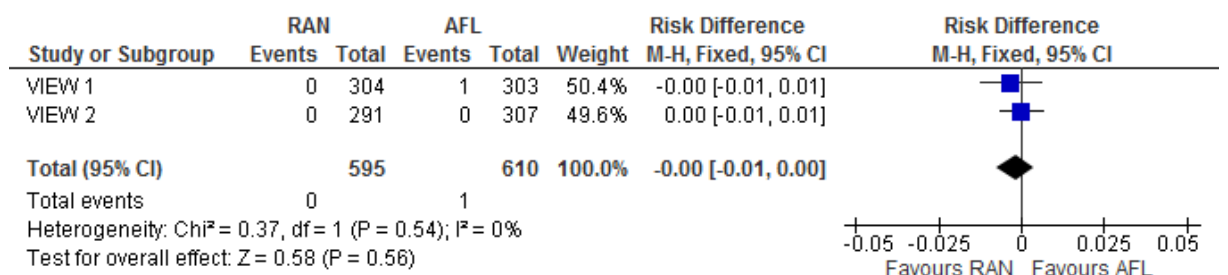
### 5.9.7.12. Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

**Rysunek 119.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

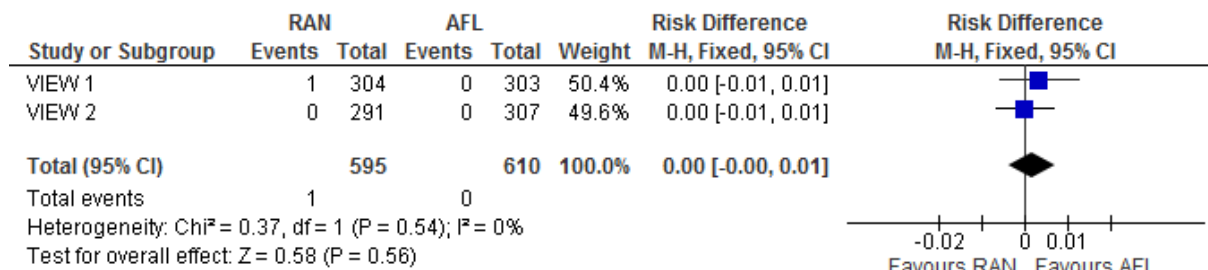
**Rysunek 120.**  
**Częstość występowania ciężkiego zapalenia pęcherzyka żółciowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 121.**

**Częstość występowania ciężkiej kamicy żółciowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

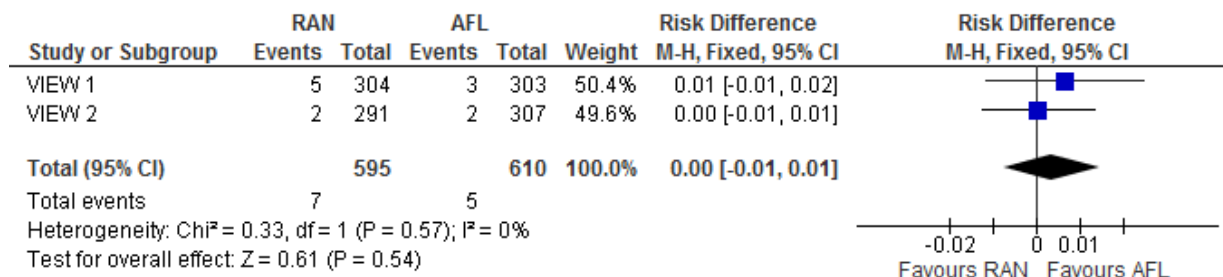


Źródło: opracowanie własne

**5.9.7.13. Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

**Rysunek 122.**

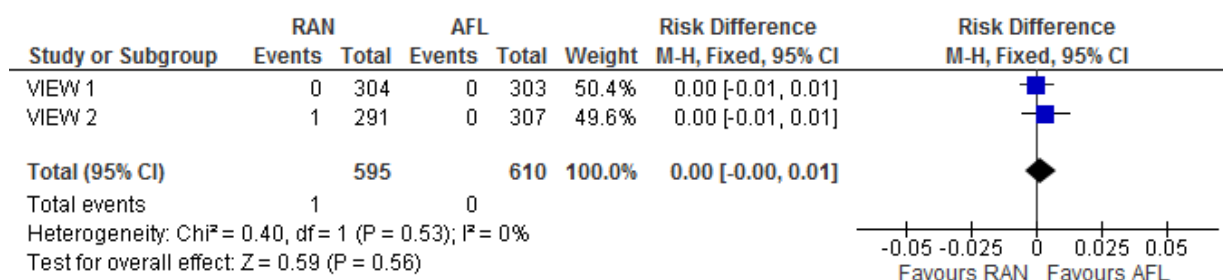
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 123.**

**Częstość występowania ciężkiego wypadnięcia dysku międzykręgowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**

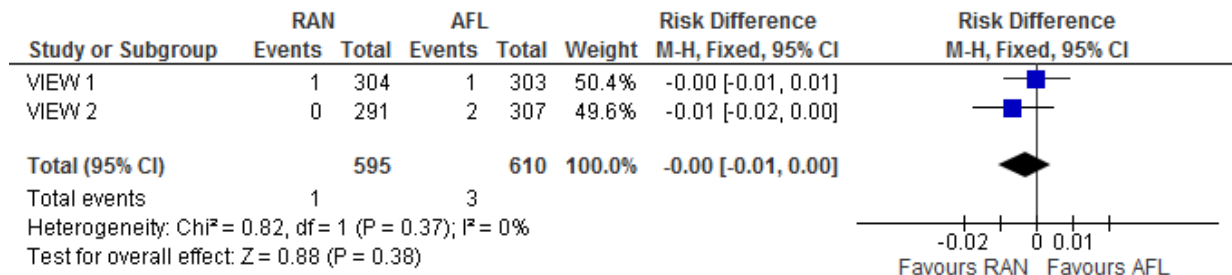


Źródło: opracowanie własne

#### 5.9.7.14. Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych

##### Rysunek 124.

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

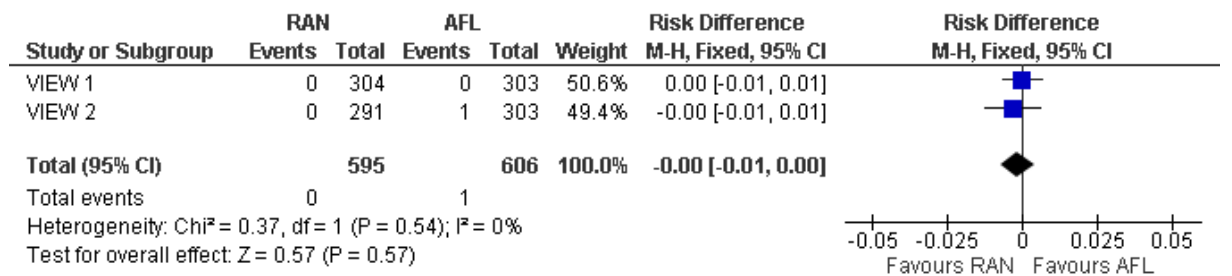


Źródło: opracowanie własne

#### 5.9.7.15. Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi

##### Rysunek 125.

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

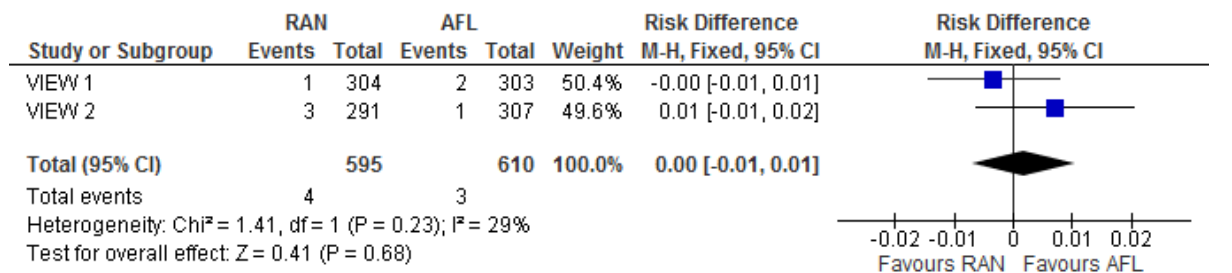


Źródło: opracowanie własne

#### 5.9.7.16. Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

##### Rysunek 126.

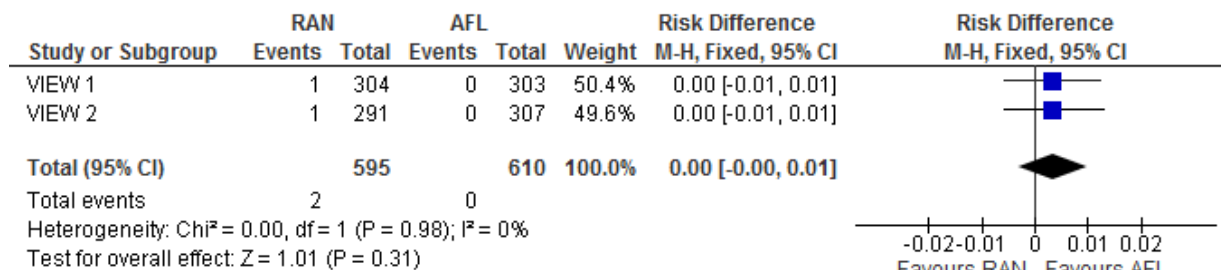
Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012*)



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 127.**

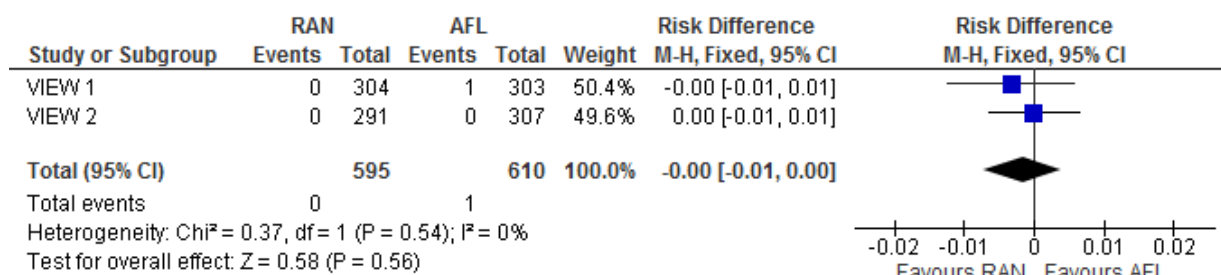
**Częstość występowania ciężkiego bólu w klatce piersiowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 128.**

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

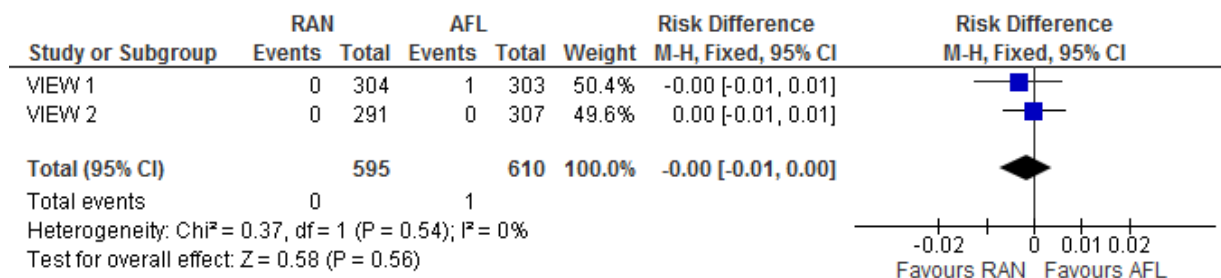


Źródło: opracowanie własne

**5.9.7.17. Ciężkie zaburzenia wyników badań laboratoryjnych**

**Rysunek 129.**

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



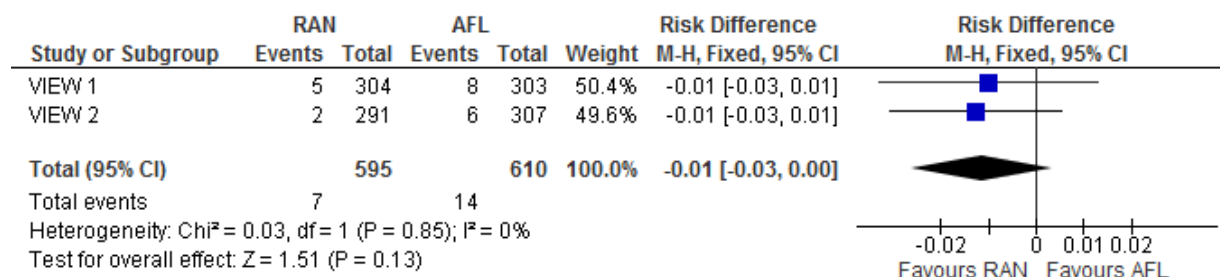
Źródło: opracowanie własne



### 5.9.7.18. Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania proceduralne

**Rysunek 130.**

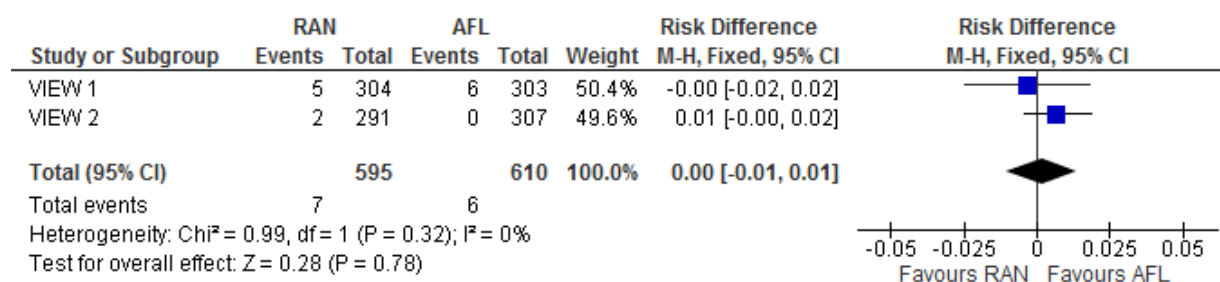
**Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 131.**

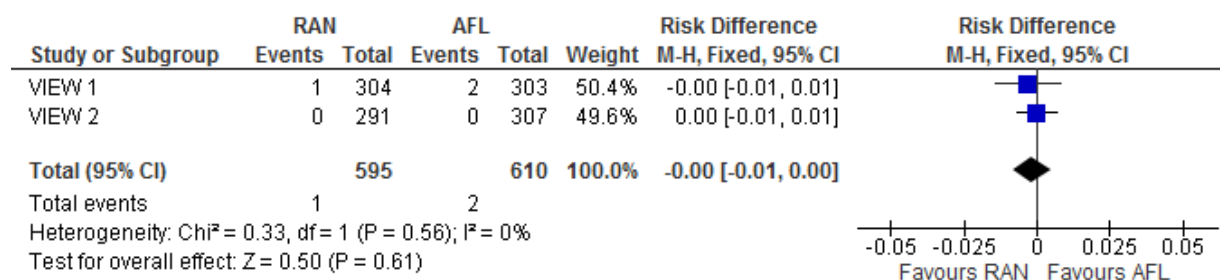
**Częstość występowania ciężkich upadków w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

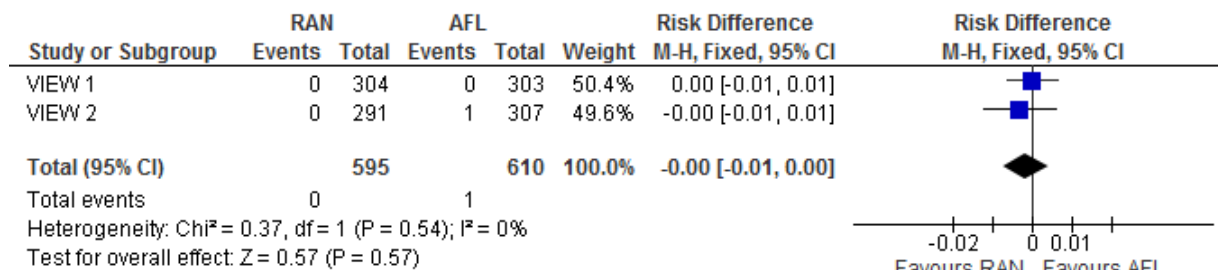
**Rysunek 132.**

**Częstość występowania ciężkiego krwaka podtwardówkowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



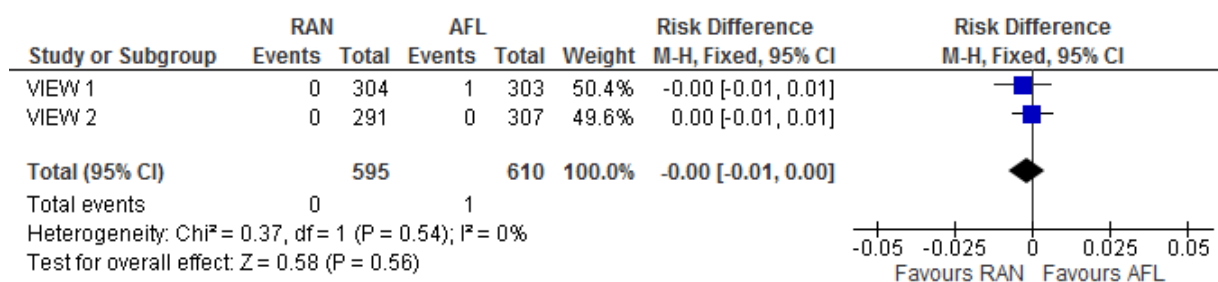
Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 133.**  
**Częstość występowania ciężkiego złamania kości udowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



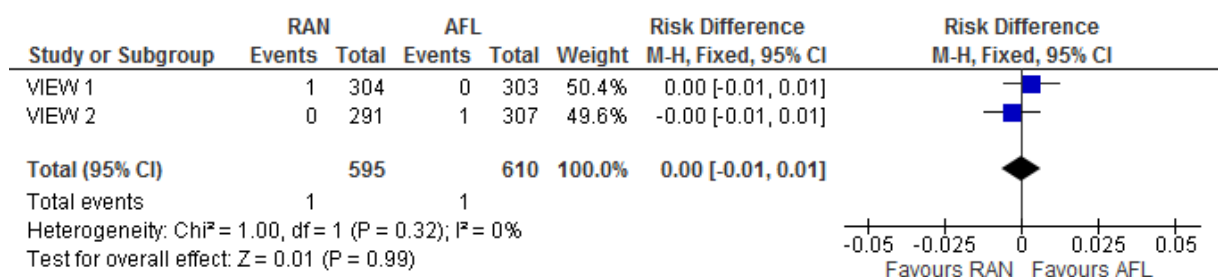
Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 134.**  
**Częstość występowania ciężkiego złamania kończyny górnej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 135.**  
**Częstość występowania ciężkiego złamania kręgu lędźwiowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012)**



Źródło: opracowanie własne

## 6. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	21
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	25
Tabela 3. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy .....	28
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> .....	29
Tabela 5. Ocena homogeniczności badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> .....	32
Tabela 6. Średnia zmiana jakości życia oceniana 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> ).....	35
Tabela 7. Odsetek chorych z zachowaną ostrością wzroku (definiowana jako redukcja liczby liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15) po 52 tyg. na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) – populacja PP.....	37
Tabela 8. Odsetek chorych z zachowaną ostrością wzroku (definiowana jako redukcja liczby liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15) po 52 i 96 tyg. na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacje <i>Heier 2012</i> oraz <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ) – populacja ITT .....	37
Tabela 9. 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> ).....	39
Tabela 10. Odsetek chorych z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) wynoszącą co najmniej 20/40 po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacje <i>Heier 2012</i> oraz <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ) .....	40

---

Tabela 11. Częstość występowania redukcji, poprawy lub braku zmiany liczby liter na tablicy ETDRS w podziale na zakresy liczby uzyskanych liter po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacje <i>Heier 2012</i> oraz <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ) .....	41
Tabela 12. Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyńówkowej po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	43
Tabela 13. Zmiana grubości siatkówki centralnej 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> ) .....	44
Tabela 14. Odsetek chorych z „suchą” siatkówką (definiowana jako brak obecności obrzęku wewnątrzsiatkówkowego oraz płynu podsiatkówkowego w badaniu OCT) po 52 i 96 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacje <i>Heier 2012</i> oraz <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ) .....	45
Tabela 15. Podsumowanie skuteczności dla porównania ranibizumabu względem afliberceptu .....	47
Tabela 16. Częstość występowania zgonów w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ) .....	52
Tabela 17. Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ) .....	52
Tabela 18. 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> ) .....	53
Tabela 19. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ) .....	53
Tabela 20. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z iniekcją leku w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ) ...	54
Tabela 21. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z iniekcją leku w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ) .....	54

---

---

Tabela 22. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ) .....	55
Tabela 23. 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> ) .....	55
Tabela 24. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ) .....	56
Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi wg klasyfikacji APTC w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	57
Tabela 26. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	59
Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> oraz publikacji <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ) .....	59
Tabela 28. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania ogółem w czasie 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ) .....	60
Tabela 29. 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> ) .....	61
Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących 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> ) .....	62
Tabela 31. 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> ) .....	64
Tabela 32. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 1</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	68

---

---

Tabela 33. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacji <i>Heier 2012</i> oraz publikacji <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ).....	69
Tabela 34. Częstość występowania ciężkich zaburzeń w obrębie oka w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacje <i>Heier 2012</i> oraz <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ).....	70
Tabela 35. Częstość występowania ciężkich infekcji i zakażeń w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacje <i>Heier 2012</i> i <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ).....	73
Tabela 36. Częstość występowania ciężkich zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacje <i>Heier 2012</i> oraz <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ).....	74
Tabela 37. 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> ) .....	75
Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych niedotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	75
Tabela 39. 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> ).....	77
Tabela 40. 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> ) .....	79
Tabela 41. 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> ).....	79
Tabela 42. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 1</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	80

---

---

Tabela 43. 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).....	81
Tabela 44. Częstość występowania zaburzeń psychicznych w czasie 52 tygodni na podstawie badania VIEW 1 (publikacja Heier 2012).....	81
Tabela 45. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012).....	82
Tabela 46. Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika w czasie 52 tygodni na podstawie badania VIEW 1 (publikacja Heier 2012).....	83
Tabela 47. Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012).....	83
Tabela 48. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012).....	84
Tabela 49. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012).....	85
Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012).....	86
Tabela 51. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 52 tygodni na podstawie badania VIEW 1 (publikacja Heier 2012).....	87
Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012).....	88
Tabela 53. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 52 tygodni na podstawie badania VIEW 1 (publikacja Heier 2012).....	89
Tabela 54. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 52 tygodni na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (publikacja Heier 2012).....	89

---

---

Tabela 55. 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> ).....	91
Tabela 56. 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> ).....	92
Tabela 57. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nie dotyczących narządu wzroku w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacje <i>Heier 2012</i> oraz <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ) .....	93
Tabela 58. Częstość występowania ciężkich infekcji i zakażeń w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacje <i>Heier 2012</i> oraz <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ).....	94
Tabela 59. 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> ).....	98
Tabela 60. 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> ).....	100
Tabela 61. 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> ) .....	101
Tabela 62. Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 1</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	102
Tabela 63. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacje <i>Heier 2012</i> oraz <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ) .....	102
Tabela 64. 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> ).....	104
Tabela 65. Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacje <i>Heier 2012</i> oraz <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ).....	105

---



---

Tabela 66. 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> ) .....	109
Tabela 67. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacje <i>Heier 2012</i> oraz <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ) .....	111
Tabela 68. 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> ).....	113
Tabela 69. 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> ) .....	116
Tabela 70. Częstość występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	117
Tabela 71. Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> oraz <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ) .....	118
Tabela 72. 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> ).....	120
Tabela 73. 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> ) .....	121
Tabela 74. 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> ) .....	121
Tabela 75. 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> ) .....	122

---

---

Tabela 76. 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> ) .....	123
Tabela 77. Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 52 i 96 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacje <i>Heier 2012</i> oraz <i>Schmidt-Erfurth 2014</i> ).....	124
Tabela 78. Częstość wykonywania ciężkich procedur medycznych i chirurgicznych w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	127
Tabela 79. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania ranibizumabu względem afliberceptu .....	130
Tabela 80. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dotyczących narządu wzroku na podstawie programu badań <i>LUMINOUS</i> (publikacja <i>Holz 2013</i> ) .....	146
Tabela 81. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania niedotyczących narządu wzroku na podstawie programu badań <i>LUMINOUS</i> (publikacja <i>Holz 2013</i> ) .....	147
Tabela 82. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku na podstawie publikacji <i>Gillies 2013</i> <sup>^</sup> .....	148
Tabela 83 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla ranibizumabu względem afliberceptu w populacji docelowej .....	150
Tabela 84. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap .....	151
Tabela 85. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	152
Tabela 86. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	164
Tabela 87. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	168
Tabela 88. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	168

---

---

Tabela 89. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych .....	168
Tabela 90. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	170
Tabela 91. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	171

---

## 7. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap .....	19
Rysunek 2. Średnia zmiana jakości życia oceniana 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> ) .....	174
Rysunek 3. Odsetek 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> ) – populacja ITT..	174
Rysunek 4. Odsetek 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> ) – populacja PP ..	175
Rysunek 5. Średnia 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> ).....	175
Rysunek 6. Odsetek chorych z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) wynoszącą co najmniej 20/40 po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	175
Rysunek 7. Częstość występowania poprawy liczby liter na tablicy ETDRS o co najmniej 15 po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	176
Rysunek 8. Częstość występowania poprawy liczby liter na tablicy ETDRS o co najmniej 30 po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	176
Rysunek 9. Częstość występowania braku zmiany lub poprawy liczby liter u na tablicy ETDRS po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	176
Rysunek 10. Częstość występowania redukcji liczby liter na tablicy ETDRS o co najmniej 30 po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	177

---

Rysunek 11. Średnia zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyńkowej po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> )* .....	177
Rysunek 12. Średnia zmiana grubości siatkówki centralnej po 52 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	177
Rysunek 13. Średnia zmiana grubości siatkówki centralnej po 96 tygodniach na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (raport <i>EMA 2012</i> ) .....	178
Rysunek 14. Częstość występowania suchej siatkówki (definiowana jako 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> ) .....	178
Rysunek 15. 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> ) .....	178
Rysunek 16. 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> ) .....	179
Rysunek 17. 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> ) .....	179
Rysunek 18. 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> ) .....	179
Rysunek 19. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	180
Rysunek 20. Częstość występowania ciężkiej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	180

---

---

Rysunek 21. Częstość występowania ciężkiej zastoinowej niewydolności serca w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	180
Rysunek 22. Częstość występowania ciężkiej perforacji żołądkowo-jelitowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	181
Rysunek 23. Częstość występowania ciężkich epizodów krwawienia nie dotyczących oka w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	181
Rysunek 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	181
Rysunek 25. Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	182
Rysunek 26. Częstość występowania krwotoku spojówkowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	182
Rysunek 27. Częstość występowania bólu oka w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	182
Rysunek 28. Częstość występowania odłączenia ciała szklistego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	183
Rysunek 29. Częstość występowania pogorszenia ostrości wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	183
Rysunek 30. Częstość występowania krwotoku do siatkówki w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	183
Rysunek 31. Częstość występowania wzrostu ciśnienia śródgałkowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	184
Rysunek 32. Częstość występowania zwyrodnienia plamki w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	184

---

---

Rysunek 33. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	184
Rysunek 34. Częstość występowania ciężkich zaburzeń w obrębie oka ogółem, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	185
Rysunek 35. Częstość występowania ciężkiego krwotoku do siatkówki, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	185
Rysunek 36. Częstość występowania ciężkiego pogorszenia ostrości wzroku, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	185
Rysunek 37. Częstość występowania ciężkiego przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	186
Rysunek 38. Częstość występowania ciężkiej zaćmy, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	186
Rysunek 39. Częstość występowania ciężkiego zwyrodnienia siatkówki, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	186
Rysunek 40. Częstość występowania ciężkiego odwarstwienia siatkówki, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	187
Rysunek 41. Częstość występowania ciężkiego zapalenia wnętrza gałki ocznej, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	187
Rysunek 42. Częstość występowania ciężkich zaburzeń wyników badań laboratoryjnych ogółem, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	187
Rysunek 43. Częstość występowania ciężkiego wzrostu ciśnienia śródgałkowego, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	188

---

---

Rysunek 44. Częstość występowania ciężkich 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> ) .....	188
Rysunek 45. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie dotyczących narządu wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	188
Rysunek 46. 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> ) .....	189
Rysunek 47. Częstość występowania zapalenia nosogrdzieli w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	189
Rysunek 48. Częstość występowania grypy w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	189
Rysunek 49. Częstość występowania zapalenia górnych dróg oddechowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	190
Rysunek 50. Częstość występowania zapalenia dróg moczowych, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	190
Rysunek 51. 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> ) .....	190
Rysunek 52. Częstość występowania zapalenia pęcherza moczowego, w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	191
Rysunek 53. 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> ).....	191
Rysunek 54. Częstość występowania niedokrwistości w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	191
Rysunek 55. 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> ).....	192

---



---

Rysunek 56. 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> ).....	192
Rysunek 57. Częstość występowania bólu głowy w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	192
Rysunek 58. 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> ).....	193
Rysunek 59. 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> ).....	193
Rysunek 60. 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> ).....	193
Rysunek 61. 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> ).....	194
Rysunek 62. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	194
Rysunek 63. 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> ).....	194
Rysunek 64. Częstość występowania kaszlu w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	195
Rysunek 65. 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> ).....	195
Rysunek 66. Częstość występowania wymiotów w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	195
Rysunek 67. Częstość występowania biegunki w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	196

---

---

Rysunek 68. 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> ) .....	196
Rysunek 69. Częstość występowania bólu stawów w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	196
Rysunek 70. Częstość występowania bólu pleców w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	197
Rysunek 71. Częstość występowania choroby zwyrodnieniowej stawów w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	197
Rysunek 72. 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> ) .....	197
Rysunek 73. Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	198
Rysunek 74. Częstość występowania wzrostu stężenia glukozy w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	198
Rysunek 75. 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> ) .....	198
Rysunek 76. Częstość występowania upadków w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	199
Rysunek 77. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych niedotyczących narządu wzroku w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	199
Rysunek 78. 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> ) .....	199

---

---

Rysunek 79. 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> ) .....	200
Rysunek 80. 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> ) .....	200
Rysunek 81. 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> ) .....	200
Rysunek 82. 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> ) .....	201
Rysunek 83. 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> ) .....	201
Rysunek 84. Częstość występowania ciężkiego raka płaskonabłonkowego skóry w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	201
Rysunek 85. Częstość występowania ciężkiego raka piersi w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	202
Rysunek 86. Częstość występowania ciężkiego przerzutowego raka prostaty w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	202
Rysunek 87. Częstość występowania ciężkiego złośliwego raka płuc w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	202
Rysunek 88. Częstość występowania ciężkich 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> ) .....	203
Rysunek 89. Częstość występowania ciężkiej niedokrwistości w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	203
Rysunek 90. Częstość występowania ciężkich 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> ) .....	203

---

---

Rysunek 91. Częstość występowania ciężkiego odwodnienia w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	204
Rysunek 92. Częstość występowania ciężkiej cukrzycy w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	204
Rysunek 93. Częstość występowania ciężkich 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> ) .....	204
Rysunek 94. Częstość występowania ciężkich epizodów mózgowo-naczyniowych w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	205
Rysunek 95. Częstość występowania ciężkiego przemijającego ataku niedokrwiennego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	205
Rysunek 96. Częstość występowania ciężkiego omdlenia w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	205
Rysunek 97. Częstość występowania ciężkich 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> ).....	206
Rysunek 98. 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> ).....	206
Rysunek 99. Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	206
Rysunek 100. Częstość występowania ciężkiego migotania przedsionków w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	207
Rysunek 101. Częstość występowania ciężkiego zawału mięśnia sercowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	207
Rysunek 102. Częstość występowania ciężkiej choroby wieńcowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	207

---

---

Rysunek 103. Częstość występowania ciężkiego ostrego zawału mięśnia sercowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	208
Rysunek 104. Częstość występowania ciężkiego ostrego zespołu wieńcowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	208
Rysunek 105. Częstość występowania ciężkiego zatrzymania akcji serca w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	208
Rysunek 106. Częstość występowania ciężkiej tachykardii nadkomorowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	209
Rysunek 107. Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	209
Rysunek 108. Częstość występowania ciężkiego nadciśnienia tętniczego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	209
Rysunek 109. Częstość występowania ciężkiego tętniaka tętnicy obwodowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	210
Rysunek 110. Częstość występowania ciężkich 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> ) .....	210
Rysunek 111. Częstość występowania ciężkiej 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> ) .....	210
Rysunek 112. Częstość występowania ciężkich 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> ) .....	211
Rysunek 113. Częstość występowania ciężkiego erozyjnego zapalenia żołądka w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	211

---

---

Rysunek 114. Częstość występowania ciężkiego nieżytu żołądka w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	211
Rysunek 115. Częstość występowania ciężkich zaparć w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	212
Rysunek 116. Częstość występowania ciężkiego wrzodu żołądka w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	212
Rysunek 117. Częstość występowania ciężkiego krwotoku z dolnego odcinka przewodu pokarmowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	212
Rysunek 118. Częstość występowania ciężkiej niedrożności jelit w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	213
Rysunek 119. Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	213
Rysunek 120. Częstość występowania ciężkiego zapalenia pęcherzyka żółciowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	213
Rysunek 121. Częstość występowania ciężkiej kamicy żółciowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	214
Rysunek 122. Częstość występowania ciężkich 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> ) .....	214
Rysunek 123. Częstość występowania ciężkiego wypadnięcia dysku międzykręgowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	214
Rysunek 124. Częstość występowania ciężkich 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> ) .....	215

---

---

Rysunek 125. Częstość występowania ciężkich 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> ) .....	215
Rysunek 126. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	215
Rysunek 127. Częstość występowania ciężkiego 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> ).....	216
Rysunek 128. Częstość występowania ciężkiej gorączki w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	216
Rysunek 129. Częstość występowania ciężkich zaburzeń wyników badań laboratoryjnych ogółem w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	216
Rysunek 130. Częstość występowania ciężkich 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> ) .....	217
Rysunek 131. Częstość występowania ciężkich upadków w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ) .....	217
Rysunek 132. Częstość występowania ciężkiego krwaka podtwardówkowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	217
Rysunek 133. Częstość występowania ciężkiego złamania kości udowej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	218
Rysunek 134. Częstość występowania ciężkiego złamania kończyny górnej w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	218
Rysunek 135. Częstość występowania ciężkiego złamania kręgu lędźwiowego w czasie 52 tygodni na podstawie badań <i>VIEW 1</i> i <i>VIEW 2</i> (publikacja <i>Heier 2012</i> ).....	218

---

## 8. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Eylea<sup>®</sup>*
3. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
4. 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)
5. 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.
6. MedDRA; [http://bioportal.bioontology.org/ontologies/42280?p=terms&jump\\_to\\_nav=true&conceptid=10003988](http://bioportal.bioontology.org/ontologies/42280?p=terms&jump_to_nav=true&conceptid=10003988) (data dostępu 23.01.2014r.)
7. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 14.10.2011)
8. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf)
9. Wells G.A., 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)
10. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U., i.in., *The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema*, Ophthalmology 2011, 118 (4) (pp 615-625)

### Badania włączone do analizy:

11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Lucentis<sup>®</sup>*
12. Drug Safety and Epidemiology, *Periodic Safety Update Report (PSUR 10)*, Lucentis<sup>®</sup> (ranibizumab), 2013.
13. European Medicines Agency, *Assessment report. Eylea – aflibercept, Procedure No.: EMEA/H/C/002392/*, 2012



14. Finger R.P. Wiedemann P. Blumhagen F. i in., *Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study - A noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany*. Acta Ophthalmologica. 91 (6) (pp 540-546), 2013
15. Food and Drug Administration, Highlights of prescribing information, Lucentis® (ranibizumab injection), 2013;
16. Gillies M.C. Walton R. Simpson J.M. i in., *Prospective audit of exudative age-related macular degeneration: 12-month outcomes in treatment-naïve eyes*. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 54 (8) (pp 5754-5760), 2013
17. Heier J.S. Brown D.M. Chong V. i in., *Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration*. Ophthalmology. 119 (12) (pp 2537-2548), 2012
18. Hjelmqvist L, Lindberg C, Kanulf P, i in., *One-year outcomes using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: results of a prospective and retrospective observational multicentre study*. J Ophthalmol. 2011;2011:405724
19. Holz F.G. Bandello F. Gillies M. i in., *Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme*. British Journal of Ophthalmology. 97 (9) (pp 1161-1167), 2013
20. Rakic J.-M. Leys A. Brie H. i in., *Real-world variability in ranibizumab treatment and associated clinical, quality of life, and safety outcomes over 24 months in patients with neovascular age-related macular degeneration: The HELIOS study*. Clinical Ophthalmology. 7 (pp 1849-1858), 2013
21. Schmidt-Erfurth U., Kaiser PK, Korobelnik JF i in., *Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Ninety-Six-Week Results of the VIEW Studies*. Ophthalmology. 2014 Jan;121(1):193-201

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:**

22. Amisshah-Arthur K.N. Panneerselvam S. Narendran N. Yang Y.C., *Optical coherence tomography changes before the development of choroidal neovascularization in second eyes of patients with bilateral wet macular degeneration*, Eye. 26 (3) (pp 394-399), 2012
23. Bhatnagar P, Spaide RF, Takahashi BS, i in., *Ranibizumab for treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration*, Retina. 2007 Sep;27(7):846-50

- 
24. Bloch S.B. La Cour M. Sander B. i in., *Predictors of 1-year visual outcome in neovascular age-related macular degeneration following intravitreal ranibizumab treatment*, Acta Ophthalmologica. 91 (1) (pp 42-47), 2013
  25. Bressler NM, Doan QV, Varma R, i in., *Estimated cases of legal blindness and visual impairment avoided using ranibizumab for choroidal neovascularization: non-Hispanic white population in the United States with age-related macular degeneration*, Archives of ophthalmology YR: 2011 VL: 129 NO: 6 PG: 709-17
  26. Brown D. Tuomi L. Shapiro H. *Anatomical measures as predictors of visual outcomes in ranibizumab-treated eyes with neovascular age-related macular degeneration*, Retina. 33 (1) (pp 23-34), 2013
  27. Chen E. Brown D.M. Wong T.P. i in., *Lucentis using visudyne study: Determining the threshold-dose fluence of verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab for exudative macular degeneration*, Clinical Ophthalmology. 4 (1) (pp 1073-1079), 2010
  28. Chong D.Y. Anand R. Williams P.D. i in., *Characterization of sterile intraocular inflammatory responses after intravitreal bevacizumab injection*, Retina. 30 (9) (pp 1432-1440), 2010
  29. Chua PY, Mitrut I, Armbrecht AM, i in., *Evaluating patient discomfort, anxiety, and fear before and after ranibizumab intravitreal injection for wet age-related macular degeneration*, Arch Ophthalmol. 2009 Jul;127(7):939-40
  30. Cohen S.Y. Mimoun G. Oubraham H. i in., *Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: The lumiere study*, Retina. 33 (3) (pp 474-481), 2013
  31. Cohen S.Y. Oubraham H. Uzzan J. i in., *Causes of unsuccessful ranibizumab treatment in exudative age-related macular degeneration in clinical settings*, Retina. 32 (8) (pp 1480-1485), 2012
  32. Cohen S.-Y. Souied E.H. Weber M. i in., *Patient characteristics and treatment of neovascular age-related macular degeneration in France: The LUEUR1 observational study*, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 249 (4) (pp 521-527), 2011
-

- 
33. Curtis L.H. Hammill B.G. Qualls L.G. i in., *Treatment patterns for neovascular age-related macular degeneration: Analysis of 284 380 medicare beneficiaries*, American Journal of Ophthalmology. 153 (6) (pp 1116-1124), 2012
  34. Davis RP, Scheffler AC, Murray TG, *Concomitant bilateral intravitreal anti-VEGF injections for the treatment of exudative age-related macular degeneration*, Clin Ophthalmol. 2010 Jul 30;4:703-7
  35. Eghoj M.S. Sorensen T.L. *Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab*, British Journal of Ophthalmology. 96 (1) (pp 21-23), 2012
  36. Fong A.H.C. Lai T.Y.Y, *Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema*, Clinical Interventions in Aging. 8 (pp 467-483), 2013
  37. Frennesson CI, Nilsson SE. *A three-year follow-up of ranibizumab treatment of exudative AMD: impact on the outcome of carrying forward the last acuity observation in drop-outs*, Acta Ophthalmol. 2013 Mar 4
  38. Geirsdottir A. Jonsson O. Thorisdottir S. i in., *Population-based incidence of exudative age-related macular degeneration and ranibizumab treatment load*, British Journal of Ophthalmology. 96 (3) (pp 444-447), 2012
  39. Gillies MC, Walton RJ, Arnold JJ, i in., *Comparison of Outcomes from a Phase 3 Study of Age-Related Macular Degeneration with a Matched, Observational Cohort*, Ophthalmology. 2013 Nov 28. pii: S0161-6420(13)00898-1
  40. Good T.J. Kimura A.E. Mandava N. Kahook M.Y., *Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents*, British Journal of Ophthalmology. 95 (8) (pp 1111-1114), 2011
  41. Hatz K, Prunte C., *Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasian patients with presumed neovascular age-related macular degeneration and poor ranibizumab response*, Br J Ophthalmol. 2013 Nov 18
  42. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, i in., *Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study*, Ophthalmology YR: 2006 VL: 113 NO: 4 PG: 633.e1-4
  43. Heimes B. Lommatzsch A. Zeimer M. i in., *Long-term visual course after anti-VEGF therapy for exudative AMD in clinical practice evaluation of the German reinjection*
-

- 
- scheme, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 249 (5) (pp 639-644), 2011*
44. Hoang Q.V. Mendonca L.S. Della Torre K.E. i in., *Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections*, *Ophthalmology. 119 (2) (pp 321-326), 2012*
  45. Hoang QV, Tsuang AJ, Gelman R, i in., *Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy*, *Retina. 2013 Jan;33(1):179-87*
  46. Holz F.G. Amoaku W. Donate J. i in., *Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: The SUSTAIN study*, *Ophthalmology. 118 (4) (pp 663-671), 2011*
  47. Holz F.G. Korobelnik J.F. Lanzetta P. i in., *The effects of a flexible visual acuity-driven ranibizumab treatment regimen in age-related macular degeneration: outcomes of a drug and disease model*, *Investigative ophthalmology & visual science. 51 (1) (pp 405-412), 2010*
  48. Johnston SS, Wilson K, Huang A, i in., *Retrospective analysis of first-line anti-vascular endothelial growth factor treatment patterns in wet age-related macular degeneration*, *Adv Ther. 2013 Dec;30(12):1111-27*
  49. Keenan T.D.L. Kelly S.P. Sallam A. i in., *Incidence and baseline clinical characteristics of treated neovascular age-related macular degeneration in a well-defined region of the UK*, *British Journal of Ophthalmology. 97 (9) (pp 1168-1172), 2013*
  50. Kemp A. Preen D.B. Morlet N. i in., *Myocardial infarction after intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: A whole population study*, *Retina. 33 (5) (pp 920-927), 2013*
  51. Krebs I. Glittenberg C. Ansari-Shahrezaei S. i in., *Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age-related macular degeneration*, *British Journal of Ophthalmology. 97 (11) (pp 1443-1446), 2013*
  52. Kruger Falk M. Kemp H. Sorensen T.L., *Four-year treatment results of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab and causes for discontinuation of treatment*, *American Journal of Ophthalmology. 155 (1) (pp 89-95), 2013*
-

- 
53. Lala C. Framme C. Wolf-Schnurrbusch U.E.K. Wolf S., *Three-year results of visual outcome with disease activity-guided ranibizumab algorithm for the treatment of exudative age-related macular degeneration*, Acta Ophthalmologica. 91 (6) (pp 526-530), 2013
  54. Lee F.-L. Kwon O.-W. Chung H. i in., *Ranibizumab in South Korean and Taiwanese patients with age-related macular degeneration: Primary outcome of the EXTEND III study*, Acta Ophthalmologica. 90 (5) (pp e406-e407), 2012
  55. Lee S. Song S.J. Yu H.G., *Current smoking is associated with a poor visual acuity improvement after intravitreal ranibizumab therapy in patients with exudative age-related macular degeneration*, Journal of Korean Medical Science. 28 (5) (pp 769-774), 2013
  56. Lyall D.A.M. Tey A. Foot B. i in., *Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in the United Kingdom: Incidence, features, risk factors, and outcomes*, Eye (Basingstoke). 26 (12) (pp 1517-1526), 2012
  57. Matthé E, Sandner D. *Early treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab (Lucentis®): the key to success*, Ophthalmologe. 2011 Mar;108(3):237-43
  58. Menghini M, Kloeckener-Gruissem B, Fleischhauer J, i in., *Impact of loading phase, initial response and CFH genotype on the long-term outcome of treatment for neovascular age-related macular degeneration*, PLoS One. 2012;7(7):e42014
  59. Menke M.N. Salam A. Framme C. Wolf S., *Long-term intraocular pressure changes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab*, Ophthalmologica. 229 (3) (pp 168-172), 2013
  60. Moon S.W. Oh J. Yu H.G. i in., *Incidence and risk factors for macular hemorrhage following intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration*, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 29 (6) (pp 556-559), 2013
  61. Moorthy S, Cheung N., *Cerebrovascular accidents and ranibizumab*, Ophthalmology. 2009 Sep;116(9):1834-5
  62. Oishi A. Mandai M. Nishida A. i in., *Remission and dropout rate of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration*, European Journal of Ophthalmology. 21 (6) (pp 777-782), 2011
  63. Olson J.M. Scott I.U. Kerchner D.L. Kunselman A.R., *Association between systemic anticoagulation and rate of intraocular hemorrhage following intravitreal anti-VEGF*
-

- 
- therapy for age-related macular degeneration*, Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina. 44 (5) (pp 455-459), 2013
64. Otsuji T. Nagai Y. Sho K. i in., *Initial non-responders to ranibizumab in the treatment of age-related macular degeneration (AMD)*, Clinical Ophthalmology. 7 (pp 1487-1490), 2013
65. Park UC, Shin JY, Kim SJ, i in., *Genetic factors associated with response to intravitreal ranibizumab in Korean patients with neovascular age-related macular degeneration*, Retina. 2013 Jul 9
66. Pushpoth S. Sykakis E. Merchant K i in., *Measuring the benefit of 4 years of intravitreal ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration*, British Journal of Ophthalmology. 96 (12) (pp 1469-1473), 2012
67. Rasmussen A. Bloch S.B. Fuchs J. i in., *A 4-year longitudinal study of 555 patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*, Ophthalmology. 120 (12) (pp 2630-2636), 2013
68. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, i in., *MARINA and ANCHOR Study Groups. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials*, Ophthalmology. 2011 Mar;118(3):523-30
69. Ross A.H. Donachie P.H.J. Sallam A. S i in., *Which visual acuity measurements define high-quality care for patients with neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab?*, Eye (Basingstoke). 27 (1) (pp 56-64), 2013
70. Rostron E. McKibbin M. , *Visual impairment certification secondary to ARMD in Leeds, 2005-2010: Is the incidence falling?* Eye (Basingstoke). 26 (7) (pp 933-936), 2012
71. Rotsos T. Patel P.J. Chen F.K. Tufail A., *Initial clinical experience of ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration*, Clinical Ophthalmology. 4 (1) (pp 1271-1275), 2010
72. Shah AR, Del Priore LV., *Duration of action of intravitreal ranibizumab and bevacizumab in exudative AMD eyes based on macular volume measurements*, Br J Ophthalmol. 2009 Aug;93(8):1027-32
73. Silva R. Axer-Siegel R. Eldem B. i in., *The SECURE study: Long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration*, Ophthalmology. 120 (1) (pp 130-139), 2013
-

- 
74. Singer M.A. Awh C.C. Sadda S. i in., *HORIZON: An open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration*, *Ophthalmology*. 119 (6) (pp 1175-1183), 2012
  75. Singh A. Sorensen T.L., *The prevalence and clinical characteristics of Charles Bonnet Syndrome in Danish patients with neovascular age-related macular degeneration*, *Acta Ophthalmologica*. 90 (5) (pp 476-480), 2012
  76. Smailhodzic D, Muether PS, Chen J, K i in., *Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration*, *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2304-11
  77. Toalster N. Russell M. Ng P. *A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration*, *Retina*. 33 (7) (pp 1351-1358), 2013
  78. Williams TA, Blyth CP., *Outcome of ranibizumab treatment in neovascular age related macula degeneration in eyes with baseline visual acuity better than 6/12*, *Eye (Lond)*. 2011 Dec;25(12):1617-21
-