



Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych

Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: leczenie neowaskularnej (wsiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)

Analiza obejmująca skuteczność i bezpieczeństwo leku Avastin (bewacyzumab) w ww. wskazaniu wraz z podaniem wielkości populacji docelowej oraz kosztów bezpośrednich w przypadku objęcia ww. leku refundacją w przedmiotowym wskazaniu pozarejestacyjnym

Opracowanie: AOTM-OT-434-14/2014

Warszawa, 21 listopada 2014 r.

Zastosowane skróty:

- AAO** – (ang. – *American Academy of Ophthalmology*) Amerykańska Akademia Okulistyczna
- AF** – angiografia fluoresceinowa
- AFL** – aflibercept
- Agencja / AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych
- AMD** – (ang. – *Age-Related Macular Degeneration*) zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
- anty-VEGF** – (ang. – *Anti-Vascular Endothelial Growth Factor*) inhibitory czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego
- APTC** – (ang. – *Antiplatelet Trialists' Collaboration*) kryteria powikłań zakrzepowo-zatorowych
- AREDS** – (ang. – *Age-Related Eye Disease Study*) akronim badania dotyczącego AMD
- ATEs** – (ang. – *Arterial Thromboembolic Events*) tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe
- BCVA** – (ang. – *Best Corrected Visual Acuity*) najlepsza skorygowana ostrość wzroku
- BEV** – bewacyzumab
- BSC** (ang. – *best supportive care* – optymalne leczenie wspomagające)
- CADTH** – (ang. – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
- CFT** – (ang. – *Central Foveal Thickness*) grubość siatkówki w centrum dołka
- ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego
- CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności
- CNV** – (ang. – *Choroidal Neo-Vascularization*) neowaskularyzacja naczyniówkowa
- CRT** – (ang. – *Central Retinal Thickness*) centralna grubość siatkówki
- CRVO** – (ang. – *Central Retinal Vein Occlusion*) niedrożności żyły środkowej siatkówki
- DME** – (ang. – *Diabetic Macular Edema*) cukrzycowy obrzęk plamki
- EMA** – (ang. – *European Medicines Agency*) Europejska Agencja Medyczna
- EURETINA** – (ang. – *European Society of Retina Specialists*) Europejskie Towarzystwo Specjalistów zajmujących się leczeniem chorób siatkówki
- ETDRS** – (ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) tablica służąca ocenie ostrości wzroku
- FAZ** – (ang. – *Foveal Avascular Zone*) strefa beznaczyniowa
- FDA** – (ang. – *Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
- GRADE** – (ang. – *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
- H** – homogeniczność
- ITT** – (ang. – *Intention to Treat*) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
- ICO** – (ang. – *International Council of Ophthalmology*) Międzynarodowa Rada Okulistyki
- JGP** – Jednorodna Grupa Pacjentów
- Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
- Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
- LOCF** – (ang. – *Last Observation Carried Forward*) analiza wyników polegająca na ekstrapolacji ostatniej obserwacji
- mCNV** – (ang. – *Myopic Choroidal Neovascularization*) neowaskularyzacja podsiatkówkowa wtórna do patologicznej krótkowzroczności
- MD** – (ang. – *Mean Difference*) wskaźnik różnicy średnich
- MZ** – Ministerstwo Zdrowia
- n** – liczba pacjentów w grupie / liczba pacjentów u których obserwowano dany punkt końcowy
- N** – liczebność populacji / liczba pacjentów w badaniu
- NBS** – nabłonek barwnikowy siatkówki
- n/d** – nie dotyczy

NICE – (ang. – *National Institute for Health and Care Excellence*) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

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

NOS – (ang. – *The Newcastle-Ottawa Scale*) skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych

OCT – (ang. – *Optical Coherence Tomography*) optyczna koherentna tomografia

OR – (ang. – *Odds Ratio*) iloraz szans

Peto OR – (ang. – *Peto Odds Ratio*) iloraz szans obliczany metodą Peto

PDT – (ang. – *Photo-Dynamic Therapy*) terapia fotodynamiczna

PED – (ang. – *Pigment Epithelium Detachment*) odwarstwienia barwnika siatkówkowego

PEDF – (ang. – *Pigment Epithelium Derived Factor*) czynnik wywodzący się z nabłonka barwnikowego siatkówki

PICOS – (ang. – *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design*) schemat: populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka

PIGF – (ang. – *Placental Growth Factor*) łożyskowy czynnik wzrostu

PP – (ang. – *per protocol*) populacja zgodna z protokołem badania

PRISMA – (ang. – *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses*) preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

PSUR – (ang. – *Periodic Safety Update Report*) okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa

RAN – ranibizumab

RCO – (ang. – *The Royal College of Ophthalmologists*) brytyjska organizacja wydająca wytyczne okulistyczne

RD – (ang. – *Risk Difference*) różnica ryzyka

RPE – (ang. – *Retinal Pigment Epithelium*) nabłonek barwnikowy siatkówki

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RVO – (ang. – *Retinal Vein Occlusion*) niedrożności naczyń żylnych siatkówki

SD – (ang. – *Standard Deviation*) odchylenie standardowe

SERV – (ang. – *Spanish Retina and Vitreous Society*) hiszpańskie towarzystwo zajmujące się chorobami siatkówki i ciała szklanego

Tablica ETDRS – (ang. – *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) tablica służąca do oceny ostrości wzroku

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TTT – (ang. – *Transpupillary Thermotherapy*) termoterapia przezrzeniczna

URPLWMIpB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VEGF – (ang. – *Vascular Endothelial Growth Factor*) czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego

vPDT - terapia fotodynamiczna z werteporfiną

wAMD/nAMD – (ang. – *Wet/Neovascular Aged-Related Macular Degeneration*) wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	7
1.1.	Problem zdrowotny	8
1.2.	Interwencja oceniana i komparatory	11
1.2.1.	Interwencja oceniana – Avastin (bewacyzumab).....	11
1.2.2.	Komparatory	12
1.2.2.1.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą i komparatorami 13	
1.3.	Skutki następstw stanu zdrowotnego, istotność ocenianej technologii medycznej, dowody naukowe – w opinii ekspertów klinicznych	15
1.4.	Istotność wnioskowanych technologii medycznych – w opinii ekspertów	16
1.5.	Komparatory	16
1.5.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	16
1.5.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zastąpią wnioskowaną interwencję	16
1.5.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
1.5.4.	Najszybsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.	Opinie ekspertów	17
3.	Rekomendacje kliniczne	17
4.	Analiza kliniczna	18
4.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	18
4.2.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	19
4.3.	Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe.....	35
5.	Koszty bezpośrednie	37
6.	Wielkość populacji	38
7.	Ograniczenia analizy	40
8.	Podsumowanie	40
8.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	40
8.2.	Kluczowe informacje i wnioski z opracowania	40
9.	Piśmiennictwo.....	44
10.	Załączniki	45
10.1.	Strategie wyszukiwania publikacji	45
10.2.	Diagram PRISMA	51

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bayer Pharma AG oraz Novartis Europharm Ltd.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bayer Pharma AG oraz Novartis Europharm Ltd.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer Pharma AG oraz Novartis Europharm Ltd.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RR) i znak pisma zlecającego 29-10-14
MZ-PLA-4610-253/ISU/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Avastin (bewacyzumab)

we wskazaniu: **leczenie neowaskularnej (wsiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) – wskazanie pozarejestacyjne**

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Podstawa zlecenia:

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Avastin (bewacyzumab)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

leczenie neowaskularnej (wsiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (wskazanie pozarejestacyjne)

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 28.10.2014 r. znak MZ-PLA-4610-253/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania analizy obejmującej skuteczność i bezpieczeństwo leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), w tym analizy porównawczej ze skutecznością i bezpieczeństwem technologii alternatywnych wraz z podaniem wielkości populacji docelowej oraz kosztów bezpośrednich w przypadku objęcia ww. leku refundacją w przedmiotowym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

1.1. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, Age-Related Macular Degeneration) to stan zmian w strukturze plamki połączone z podsiatkówkowymi wylewami krwi, obecnością różnorodnych twardych i miękkich druz połączonych z uszkodzeniami ściany naczyń krwionośnych, wysiękowymi zmianami oraz z odkładaniem się złogów wapnia w siatkówce oka. Odwarstwienia barwnika siatkówkowego (PED, *Pigment Epithelium Detachment*), często połączone są z jego przedarciem oraz z tworzeniem podsiatkówkowych błon naczyniowo-włóknistych. Choroba prowadzi do trwałych zmian w siatkówce i naczyniówce, w wyniku których dochodzi do nieodwracalnej, częściowej lub prawie całkowitej utraty widzenia. Występuje w dwóch postaciach – łagodniejszej o powolnym przebiegu, tzw. postaci suchej (85–90% chorych), i często przebiegającej bardzo szybko – postaci wilgotnej (10–15%). Postać mokra w zdecydowanej większości odpowiedzialna jest za znaczące uszkodzenie widzenia ze ślepotą włącznie.

Odmiana **sucha, niewysiękowa** cechuje się postępującą degeneracją komórek RPE (*Retinal Pigment Epithelium*, nabłonek barwnikowy siatkówki) i następczym obumieraniem fotoreceptorów, co jest konsekwencją tworzenia zlewających się i zajmujących coraz większe obszary druzów między warstwą RPE a błoną Brucha i/lub tworzenia się zaniku geograficznego. W efekcie tych zmian plamka żółta powoli traci swoją funkcję, a widzenie centralne znacząco się ogranicza. Pacjent często widzi jedną wielką czarną plamę w centrum widzenia.

W postaci **wysiękowej czyli neowaskularnej**, zwanej też **mokrą** pojawiają się nawrotowe wylewy krwi – najczęściej z naczyń włosowatych naczyniówki oka związane z zaburzeniem przepuszczalności naczyń. Zgodnie z obecną wiedzą na temat patogenezy AMD, w efekcie wydzielania przez śródbłonek naczyń włosowatych naczyniówki oka – naczyniowego czynnika wzrostu tzw. VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) i braku jego czynnika korygującego TGF beta2 (*Transforming Growth Factor*) dochodzi do powstawania patologicznych „przeciekających” naczyń krwionośnych i kolejnych podsiatkówkowych wylewów krwi, w konsekwencji czego powstają podsiatkówkowe błony naczyniowo-włókniste. Błony te w sposób mechaniczny utrudniają utlenianie zewnętrznych warstw siatkówki (fotoreceptorów) odżywianych wyłącznie z naczyń włosowatych naczyniówki, powodując ich długotrwałe niedotlenienie, a w efekcie trwałe uszkodzenie. Ta patologiczna angiogeneza z błonami naczyniowo-włóknistymi w rezultacie powoduje nieodwracalne zniszczenie prawidłowej struktury siatkówki i tworzenie obrazu klinicznie określanego jako „tarczowe zwyrodnienie plamki żółtej”. U podłoża tego obrazu klinicznego często leżą błony podsiatkówkowe rozwijające się z naczyniówki – określane jako CNV (*Choroidal Neo-Vascularization*).

Epidemiologia

Według Światowej Organizacji Zdrowia już w 2020 roku w wyniku zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem będzie na świecie aż 75 mln ludzi niewidomych i aż 270 mln słabowidzących. Rocznie przybywa 5 mln chorych na formę suchą i 50 000 na formę wysiękową AMD. Do głównych przyczyn upośledzenia narządu wzroku na świecie zalicza się: wady refrakcji (42%) oraz zaćmę (33%).

Kraje rozwijające się i rozwinięte różnią się pod względem struktury przyczyn upośledzenia widzenia. W krajach rozwijających się głównym schorzeniem odpowiedzialnym za niepełnosprawność narządu wzroku jest zaćma, a w krajach rozwiniętych – zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (AMD). Schorzenia te są odpowiedzialne za upośledzenie funkcji wzroku u połowy chorych. Wraz z wydłużeniem średniego czasu życia, AMD stało się znacznie powszechniejsze i obecnie stanowi istotny problem społeczny i ekonomiczny.

AMD dotyczy osób po 45.–50. roku życia, kiedy to częstość zachorowania wynosi około 8%, przy czym wraz z wiekiem liczba chorujących wzrasta, w populacji 80-latków osiągając około 40%. Z wiekiem wzrasta

również częstość występowania zaawansowanej postaci choroby z 0,1% wśród 50-latków do 7,1% wśród osób po 75. roku życia. Brak dokładnych statystyk uniemożliwia określenie liczby chorych na AMD na świecie. W USA choruje około 9 mln osób, przewiduje się jednak, że do 2020 roku liczba chorych wzrośnie o ponad 50%. W Polsce liczbę chorych szacuje się na około 1,2–1,5 mln osób, z czego u 10–15% występuje postać wysiękowa (wAMD, ang. *Wet Age-Related Macular Degeneration*). Obecnie w skali całego globu liczba chorych wynosi co najmniej 30–40 mln osób, a dane statystyczne z wielu krajów wskazują na wzrastającą tendencję zachorowalności na AMD. Dlatego też określenie „epidemia ślepoty” dla tej choroby wydaje się uzasadnione. Już teraz w krajach rozwiniętych, w tym w Polsce, AMD jest główną przyczyną nieodwracalnej ślepoty u osób powyżej 50. roku życia]. Roczna zapadalność na AMD rośnie wraz z wiekiem i kształtuje się na poziomie 5/1000 osób w wieku 60–69 lat i rośnie do 30/1000 w przedziale wiekowym 70–79 lat aż do 104/1000 osób wieku 80–89 lat.

Etiologia i patogeneza

Mimo bardzo intensywnych badań w wielu ośrodkach naukowych patogeneza tej choroby nadal jest niejasna. Ustalenie pierwotnych przyczyn AMD utrudnia prawdopodobny złożony, wieloczynnikowy mechanizm inicjujący pojawienie się i progresję choroby.

Czynnikami ryzyka mogącymi wpłynąć na wystąpienie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem są (oprócz pewnych predyspozycji genetycznych oraz czynników środowiskowych):

- zaawansowany wiek – największą zachorowalność odnotowuje się wśród osób po 75. roku życia,
- płeć – kobiety częściej zapadają na AMD,
- rasę – biała choruje częściej niż żółta i czarna, którą ta choroba atakuje najrzadziej,
- kolor tęczówki – osoby z niebieskimi tęczówkami częściej zapadają na AMD,
- nadciśnienie tętnicze, choroby układowe (m.in. cukrzyca), otyłość,
- palenie tytoniu – palacze chorują 6-krotnie częściej niż osoby niepalące,
- mała aktywność fizyczna,
- zwiększona ekspozycja na promieniowanie UV.

Wpływ czynników genetycznych na rozwój AMD wydaje się bardzo prawdopodobny, istnieją bowiem liczne dowody wskazujące na rodzinne występowanie choroby. W przeszłości zidentyfikowano wiele genów (m.in. ABCA4, ELOVL4, FIBL-6, SOD2, APOE), których mutacje warunkują objawy nakładające się w dużej części na obraz kliniczny AMD. Mimo że mutacje we wspomnianych genach mogą się przyczyniać w pewnym zakresie do rozwoju poszczególnych zaburzeń obserwowanych w obrazie klinicznym AMD, obecnie nie wydaje się, aby – występując pojedynczo – były odpowiedzialne za skomplikowaną etiopatogenezę tej choroby. Kilka pracujących niezależnie grup badaczy zidentyfikowało niedawno wspólny wariant genu CFH czynnika H układu dopełniacza, charakteryzującego się mutacją Y402H. Występowanie tej odmiany można wykazać u około 50% chorych cierpiących na pełnoobjawowe postaci AMD.

Patofizjologia AMD nie jest jeszcze wystarczająco poznana. Poza uwarunkowaniami genetycznymi co najmniej cztery procesy przyczyniają się do rozwoju choroby; należą do nich: **lipofuscynogeneza** – tworzenie lipofuscyny, czyli „pigmentu starości” związanego ze zjawiskiem stresu oksydacyjnego i przebiegająca w komórkach RPE, **druzogeneza** (tworzenie nierozpuszczalnych złogów pomiędzy warstwą RPE a błoną Brucha), lokalny **proces zapalny** i w przypadku postaci wysiękowej – **neowaskularyzacja** (powstawanie licznych wyniesień i zgrubień w siatkówce). Nadrzędnymi regulatorami w procesie neowaskularyzacji naczyńkowej są naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*) oraz czynnik wywodzący się z nabłonka barwnikowego siatkówki (PEDF, ang. *Pigment Epithelium Derived Factor*). Oba czynniki kontrolują stan unaczynienia.

Klasyfikacja

Wśród wielu systemów klasyfikowania AMD najbardziej przekonujący wydaje się zaproponowany w **badaniu AREDS** (*Age-Related Eye Disease Study*), sponsorowanym przez Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia. Opis poszczególnych stopni zaawansowania zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Klasyfikacja zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem zgodnie z schematem przedstawionym w badaniu o akronimie AREDS [Stankiewicz 2010]

Nazwa stadium	Opis
wczesne stadium A	Obecność nielicznych (< 20), średniej wielkości druz lub niewielkimi zaburzeniami pigmentacji siatkówki.
średnio zaawansowane stadium B	Obecność co najmniej jednej dużej druzy, licznych druz średniej wielkości lub występowanie zaniku geograficznego, który nie obejmuje centrum plamki żółtej.
zaawansowane C	W przypadku postaci suchej – obecność druzy i zanik geograficzny obejmujący środek plamki.
późne D	W przypadku postaci mokrej – tworzenie nowych naczyń w obrębie naczyniówki oraz procesy zapalne wywołane przez ten stan.

Ten podział AMD przedstawia chorobę jako pewien ciągły proces, toczący się latami, prowadzący nieuchronnie do znacznego pogorszenia widzenia (postać sucha stadium C/D) lub praktycznej utraty widzenia (postać wilgotna stadium D).

Obraz kliniczny

Pierwsze oznaki choroby są nieswoiste i często trudne do uchwycenia, szczególnie gdy proces patologiczny dotyczy tylko jednego oka. Charakterystyczne jest subiektywne wrażenie krzywienia się linii prostych w miejscu, na które wzrok jest skierowany, kontrastujące z prawidłowym ich przebiegiem na obrzeżach (przedstawione na rysunku poniżej). Główny objaw to mroczek centralny, czyli zaciemnienie środka oglądanego obrazu. Z czasem dochodzi do powiększania się mroczka centralnego z jednoczesnym zanikiem ostrości, kontrastu i barw w pozostałej części pola widzenia, aż do momentu gdy chory centralnie nie widzi już nic poza ciemną plamą – czyli traci użyteczną ostrość widzenia.

Mimo że u większości osób z zaawansowanym AMD nie dochodzi do całkowitej utraty widzenia, jego pogorszenie negatywnie wpływa na jakość życia, prowadząc u 1/3 pacjentów do klinicznie jawnej depresji, nawet jeżeli choroba dotyczy tylko jednego oka. Jeśli zaawansowana postać zwyrodnienia plamki rozwinie się w jednym oku, prawdopodobieństwo, że w ciągu 5 lat obejmie również drugie oko sięga 40%. Ryzyko wystąpienia prawnie zdefiniowanej obustronnej ślepoty u osoby z jednostronnym pogorszeniem widzenia z powodu wysiękowej postaci AMD może wynosić około 12% w ciągu 5 lat.

Diagnostyka

Do wczesnego zdiagnozowania AMD stosuje się **test Amslera**. Objawy mogą się ujawnić pod postacią przerw, falowania obrazu lub braku części linii siatki.

Optyczna koherentna tomografia (OCT, Optical Coherence Tomography) jest uniwersalną metodą diagnostyczną siatkówki pozwalającą na jej analizę strukturalną dzięki wykonaniu wysokiej rozdzielczości przekrojów tomograficznych. **Angiografia fluoresceinowa (AF) i indocyjaninowa** obrazują przede wszystkim stan nabłonka barwnikowego, naczyń siatkówki i naczyniówki w przebiegu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Optyczna koherentna tomografia pozwala zaś obrazować przestrzennie morfologię warstw siatkówki, granicę siatkówki z ciałem szklistym i z naczyniówką.

Angiografia fluoresceinowa daje obraz złożony, niemniej należy zawsze oceniać wynik badania w aspekcie rozpoznania dwóch zasadniczych form klinicznych CNV:

1. **Klasyczna błona neowaskularna (classic CNV)** wypełnia się środkiem cieniującym w początkowych fazach badania i ma charakterystyczną formę „koronki” z jaśniejszym, policyklicznym brzegiem. W fazach późnych hiperfluorescencja narasta, zasłaniając rysunek „koronki”, a środek cieniujący zatrzymuje się bardzo długo, wychwytywany przez towarzyszącą naczyniom tkankę włóknistą. Ze względu na rokowanie funkcjonalne oraz wskazania terapeutyczne klasyczna błona neowaskularna została sklasyfikowana w zależności od jej odległości od centrum strefy awaskularnej jako:

- * pozadołkowa – w odległości >200 µm od centrum strefy beznacyniowej (FAZ, Foveal Avascular Zone),
- * okołodołkowa – w odległości <200 µm od centrum FAZ,
- * poddołkowa – środek FAZ jest zajęty wyjściowo lub w wyniku rozszerzenia się błony neowaskularnej.

2. **Ukryta błona neowaskularna (occult CNV)** może przebiegać jako:

- * późny przeciek z nieokreślonego źródła, którzy z powodu rozwoju CNV pod maskującym fluorescencją nabłonkiem warstwowym nie jest widoczny we wczesnych fazach AF wcale, lub zaznacza się bardzo słabo,

natomiast w fazach późnych uwidocznią się jako nieostro ograniczone, poszerzające się w czasie ognisko hiperfluorescencji;

* włóknisto-naczyniowe odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (NBS) ujawnia się w AF jako wypukłe ognisko niehomogennej hiperfluorescencji pojawiające się wcześniej (1-2 min po podaniu środka cieniującego). W fazach późniejszych ogniska hiperfluorescencji rozlewają się i stają się intensywniejsze.

Ukryta CNV znacznie wyraźniej ujawnia się w obrazach angiografii indocyjaninowej. We włóknisto-naczyniowym odwarstwieniu NBS, na jego słabo wysyconym środkami cieniującym obszarze, widoczne są wyraźnie ogniska przecieku – tzw. gorące punkty (*hot points*).

Leczenie i cele leczenia

W dotychczasowych metodach leczenia dłuższy czas stosowano **laserokoagulację** zmian za pomocą lasera argonowego oraz diodowego. Dalszy etap to wprowadzenie **terapii fotodynamicznej** (PDT, *Photo-Dynamic Therapy*), po wstrzyknięciu dożylnym **werteporfiny** (photostabilizator) naświetlanie laserem o długiej długości fali, co w efekcie miało na celu obliterację (zamknięcie) patologicznych naczyń. Niestety, metoda ta była nie tylko bardzo kosztowna (koszt 1 ampułki werteporfiny to ok. 6000-7000 zł, a zazwyczaj potrzebne jest kilkakrotne powtarzanie tej terapii), ale często obciążona późniejszymi wznowami tworzenia patologicznych naczyń. Podobną do niej rolę (ograniczania patologicznej podsiatkówkowej angiogenezy) spełniała jedna z ostatnio stosowanych metoda TTT (*Transpupillary Thermotherapy* – termoterapia przezrzeniczna), również kosztowna co ta pierwsza.

Prawdziwy przełom w leczeniu tzw. mokrej postaci AMD nastąpił dopiero kilka lat temu, kiedy próby kliniczne potwierdziły skuteczność leków blokujących działanie miejscowe czynników VEGF. Pierwszym lekiem dopuszczonym do zastosowania u ludzi w przypadkach AMD postaci mokrej był lek o nazwie **Macugen (pegaptanib sodu)** firmy Pfizer. Jest to zmodyfikowany, syntetyczny oligonukleotyd RNA (zawierający łącznie 28 nukleotydów) z dużym powinowactwem do VEGF, a zwłaszcza do jej postaci zwanej izoformą VEGF-A. Zablokowanie aktywności zewnętrznych receptorów VEGF powinno skutkować ograniczeniem lub zablokowaniem patologicznej angiogenezy. Innym lekiem wprowadzonym już do leczenia postaci mokrej AMD jest **Lucentis (ranibizumab)** – część humanizowanego przeciwciała monoklonalnego. Jego działanie, podobnie jak pegaptanibu polega na blokowaniu aktywnych izoform VEGF, a zwłaszcza jego czynnika „A” (VEGF-A). Zarówno Macugen, jak i Lucentis są podawane w iniekcjach do ciała szklistego oka w okolicę plamki żółtej. Iniekcje te są powtarzane w razie potrzeby. Oba preparaty są obecnie dostępne w Polsce, lecz koszt ich jest wysoki. Dotychczasowe obserwacje kliniczne z całego świata są bardzo obiecujące i – pomimo krótkiego czasu od ich zastosowania – mówi się o przełomie w leczeniu postaci mokrej AMD.

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg wysiękowej postaci AMD prowadzi do następstw i powikłań, które powodują utratę centralnego widzenia i całkowitą niezdolność czytania: Przy patrzeniu zaś w dal ciemna plama w polu widzenia przesłania centrum obiektywu. Pozostaje jedynie widzenie obwodowe, które nie jest zagrożone.

Krwotoczne odwarstwienie NBS jest spowodowane nagłym przerwaniem naczyń w obrębie CNV. Gdy krew pozostaje w przestrzeni pod nabłonkiem barwnikowym, ma ona kolor brunatnawej, uniesionej zmiany. Uniesienie jest widoczne w badaniu USG i niekiedy wymaga różnicowania z czerniakiem naczyńki. Z czasem krwotok przedostaje się do przestrzeni podsiatkówkowej i jest widoczny jako żywo czerwona plama okalająca obszar bliznowacenia podsiatkówkowego. Krwotok do ciała szklistego pojawia się, gdy krew przerwie błonę graniczną wewnętrzną i rozleje się w jamie ciała szklistego. Bliznowacenie podsiatkówkowe w AMD pojawia się jako tarczowata jasna zmiana powstała w wyniku zorganizowania się krwotoku.

Postać wysiękowa AMD stanowi najszybciej postępującą odmianę choroby o zdecydowanie gorszym rokowaniu. Spośród ogółu pacjentów mających średnio zaawansowaną i zaawansowaną AMD ponad 80% z nich cierpi na postać suchą – niewysiękową, ale możliwe jest jej przejście w postać wysiękową, co prowadzi do znacznego i gwałtownego pogorszenia widzenia. W większości przypadków to postać wysiękowa odpowiada za znaczące uszkodzenia widzenia i prowadzi do ślepoty.

Źródło: Analiza Weryfikacyjna Agencji 184_AWA_5_OT-4351-21_Lucentis_AMD_2014.09.11

1.2. Interwencja oceniana i komparatory

1.2.1. Interwencja oceniana – Avastin (bewacyzumab)

Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Każdy mililitr koncentratu zawiera 25 mg bewacyzumabu. Każda fiołka o objętości 4 ml zawiera 100 mg bewacyzumabu, co odpowiada stężeniu 1,4 mg/ml, jeżeli roztwór jest rozcieńczany zgodnie z zaleceniami. Każda fiołka o objętości 16 ml zawiera

400 mg bewacyzumabu, co odpowiada stężeniu 16,5 mg/ml, jeżeli roztwór jest rozcieńczany zgodnie z zaleceniami.

Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC07.

Mechanizm działania:

Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

Zarejestrowane wskazania:

- Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.
- Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi.
- Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną.
- Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.
- Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.
- Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.
- Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.
- Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.

Źródło: ChPL Avastin

1.2.2. Komparatory

Ranibizumab (Lucentis)

Lucentis, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml

Grupa farmakoterapeutyczna: Oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA04

Mechanizm działania:

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa wraz z podaniem wielkości populacji docelowej oraz kosztów bezpośrednich w przypadku objęcia leku refundacją we wskazaniu pozarejestacyjnym

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

Zarejestrowane wskazania:

- Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. *Age-Related Macular Degeneration*).
- Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *Diabetic Macular Oedema*);
- Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO, ang. *Retinal Vein Occlusion*) tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO, ang. *central RVO*) lub jej gałęzi (BRVO, ang. *branch RVO*);
- Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV, ang. *Choroidal Neovascularisation*) wtórną do patologicznej krótkowzroczności (PM, ang. *Pathologic Myopia*).

Aflibercept (Eylea)

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne / Środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA05

Mechanizm działania:

Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego-A (VEGF-A) i łożyskowy czynnik wzrostu (ang. Placental Growth Factor, PIGF) należą do rodziny VEGF czynników angiogennych. Mogą one działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność naczyń określonych komórek śródbłonka. VEGF działa za pośrednictwem dwóch kinaz tyrozynowych receptorów, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłonka. PIGF wiąże się tylko z VEGFR-1, który jest także obecny na powierzchni leukocytów.

Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może powodować patologiczne nowotworzenie naczyń i nadmierną przepuszczalność naczyń. W tych procesach, PIGF może współdziałać z VEGF-A i jest również znany jako promotor infiltracji leukocytów oraz stanu zapalnego naczyń krwionośnych.

Zarejestrowane wskazania:

Produkt Eylea jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (ang. *Age-related Macular Degeneration, AMD*);
- zaburzenia widzenia spowodowane obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności żyły środkowej siatkówki (ang. *central retinal vein occlusion, CRVO*).

Uzasadnienie wyboru komparatorów zamieszczono w Rozdziale 4.1.

1.2.2.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą i komparatorami

Dotychczas Avastin był raz przedmiotem oceny Agencji w ocenianym wskazaniu. Zlecenie MZ dotyczyło przygotowania analizy skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania oraz zasadności finansowania ze środków publicznych (w ramach jednej z jednorodnych grup pacjentów) terapii produktem leczniczym Avastin® (bewacyzumab) pacjentów cierpiących na wysiękową postać zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem. Zlecenie zostało wycofane pismem MZ-PL-460-14444-31/GB/13 z dnia 15.01.2013 r.

W poniższej tabeli zebrano informacje o stanowiskach Agencji względem finansowania komparatorów: Lucentis (ranibizumab) i Eylea (aflibercept)

Tabela 2. Dotychczasowe opinie Rady Przejrzystości i rekomendacje Prezesa AOTM.

Dokument	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacja/opinia Prezesa AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 275/2014 z dnia 22 września 2014 r. w sprawie oceny leku Lucentis (ranibizumab) (EAN: 5909990000005) we wskazaniu: leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”</p> <p>Rekomendacja nr 219/2014 z dnia 22 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Lucentis, ranibizumab, 10 miligramów/mililitr, 1 fiołka, w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiołka, EAN: 5909990000005, we wskazaniu: leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD), w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”.</p> <p>Jednocześnie, Rada uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiołka, EAN: 5909990000005, we wskazaniu: leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD), w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”, pod warunkiem obniżenia kosztu leczenia ranibizumabem do kosztu leczenia afliberceptem (Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający). Program powinien obejmować wszystkie substancje czynne zarejestrowane w tym wskazaniu, które będą finansowane w ramach nowej, wspólnej grupy limitowej i wydawane pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Na podstawie uzyskanych wyników, zarówno z poszczególnych badań (dwa randomizowane, wielośrodkowe badania kliniczne III fazy: VIEW 1 i VIEW 2), jak i metaanalizy dostępnych danych, stwierdzono porównywalny profil skuteczności oraz bezpieczeństwa ranibizumabu i afliberceptu.</p> <p>Na podstawie wyników analizy ekonomicznej (podstawowej) można stwierdzić, że stosowanie ranibizumabu jest droższe od stosowania afliberceptu w wariancie bez RSS, jak i wariantcie z RSS. Potwierdzają to również obliczenia własne analityków AOTM.</p> <p>Cena zbytu netto, przy której koszt leczenia ranibizumabem nie jest wyższy od kosztu stosowania afliberceptu, zgodnie z wyliczeniami AOTM, to 1712,28 PLN.</p> <p>Wydanie pozytywnego stanowiska o objęciu refundacją leku Lucentis w ramach programu lekowego, w miejsce jego finansowania na dotychczasowych zasadach (w ramach JGP B02), uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA wnioskodawcy, spowodowałoby znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego.</p> <p>Bardzo istotną kwestią jest fakt, że zgodnie z ChPL wartość pojedynczej dawki to 0,5 mg ran bizumabu. Natomiast produkt leczniczy Lucentis (ranibizumab) dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwania, gdzie jedno opakowanie leku zawiera 2,3 mg substancji czynnej. Zgodnie z obowiązującymi zasadami rozliczeniowymi świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom – niewykorzystane części postaci leku nie podlegają rozliczeniu, więc koszty niewykorzystanych części opakowań nie będą obciążać budżetu płatnika publicznego, jednakże dla świadczeniodawcy będą stanowić bardzo znaczne obciążenie.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab), 10 miligramów/mililitr, 1 fiołka, EAN: 5909990000005 w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD- 10: H35.3)”, pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne randomizowane badania kliniczne III fazy wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo afliberceptu i wnioskowanej interwencji w omawianym wskazaniu.</p> <p>Odnalezione międzynarodowe rekomendacje kliniczne i refundacyjne zalecają stosowanie i finansowanie wnioskowanej substancji czynnej w omawianym wskazaniu. Jednocześnie rekomendacje kliniczne w równorzędny sposób traktują obie terapie (ranibizumab i aflibercept). Również rekomendacje NICE z 2012 i 2013 r. wskazują ran bizumab i aflibercept jako alternatywne opcje terapeutyczne, pozostawiając klinicytom wybór co do zastosowania jednej z nich.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują na wyższy koszt stosowania ran bizumabu w porównaniu do afliberceptu. Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania ranibizumabu nie jest wyższy od kosztu stosowania afliberceptu jest znacznie niższa niż cena zbytu netto proponowana przez wnioskodawcę.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na istotne obciążenie płatnika publicznego, związane z wydaniem pozytywnej decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii.</p> <p>Powyższe argumenty wskazują na zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii pod warunkiem obniżenia kosztu leczenia ranibizumabem. W ocenie Prezesa koszty terapii ranibizumabem i koszty terapii afliberceptem powinny być porównywalne.</p> <p>Docelowo program lekowy skierowany na leczenie chorych z neowaskularną postacią zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) powinien obejmować wszystkie substancje czynne zarejestrowane w tym wskazaniu, które powinny być finansowane w ramach nowej, wspólnej grupy limitowej i powinny być wydawane pacjentom bezpłatnie.</p>

<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 153/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Eylea (aflibercept) (kod EAN: 3837000137095) we wskazanym leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD) w ramach programu lekowego: „Leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (ICD-10 H35.3)”</p> <p>Rekomendacja nr 132/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Eylea (aflibercept), 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka po 100 µl, w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Eylea (aflibercept), 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka po 100 µl, EAN 3837000137095, we wskazanym leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD) w ramach programu lekowego: „Leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (ICD-10 H35.3)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Lek Eylea (aflibercept) podawany doszklitkowo w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD) jest porównywalnie skuteczny, jak podawany w ten sam sposób lek Lucentis (ran bizumab), który jest obecnie refundowany ze środków publicznych. Wymagana dla skutecznej terapii liczba wstrzyknięć doszklitkowych leku Eylea jest jednak istotnie niższa, niż w przypadku leku Lucentis. Zmniejszenie liczby wymaganych wstrzyknięć doszklitkowych, które są wykonywane w warunkach szpitalnych, przyczyni się do zwiększenia dostępności leczenia. Zarazem jednostkowa terapia lekiem Eylea będzie - mimo wyższej jednostkowej ceny za opakowanie - nieznacznie tańsza od terapii lekiem Lucentis.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eylea (aflibercept), 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka po 100 µl, w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność doszklitkowego podawania afliberceptu (lek Eylea) i ranibizumabu (lek Lucentis) w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD).</p> <p>Odnalezione międzynarodowe rekomendacje kliniczne i refundacyjne w znakomitej większości zalecają stosowanie i finansowanie wnioskowanej substancji czynnej w omawianym wskazaniu. Jednocześnie rekomendacje kliniczne w równorzędny sposób traktują obie terapie (ranibizumab i aflibercept). Również rekomendacja NICE z 2013 r. wskazuje ranibizumab i aflibercept jako opcje terapeutyczne, pozostawiając klinicyście wybór co do zastosowania jednej z nich.</p> <p>Pomimo wskazanych w analizie ekonomicznej oszczędności związanych z podawaniem afliberceptu, wynikających w horyzoncie dożywnym z przyjętej przez wnioskodawcę całkowitej mniejszej liczby podań leku i mniejszej liczby wizyt monitorujących niż przy zastosowaniu ranibizumabu, w opinii Prezesa Agencji powyższe nie uzasadnia zaproponowanej (wysokiej) ceny leku. Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają bowiem znamienne wpływy parametru liczba podań na całkowity koszt terapii.</p> <p>W związku z powyższym, w opinii Prezesa Agencji, warunkiem finansowania leku Eylea powinno być znaczne obniżenie kosztu substancji, co wpłynie na koszt pojedynczego zabiegu z wykorzystaniem afliberceptu. Koszt ten nie powinien być wyższy niż koszt podania ranibizumabu.</p> <p>Dodatkowo, aflibercept i ranibizumab, stanowiąc opcje terapeutyczne, powinny być finansowane w ramach tej samej kategorii świadczeń gwarantowanych.</p>
---	---	--

1.3. Skutki następstw stanu zdrowotnego, istotność ocenianej technologii medycznej, dowody naukowe – w opinii ekspertów klinicznych

X niezdolność do samodzielnej egzystencji

X niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa)

X przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba

X obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej

Uzasadnienie: wysiękowa postać AMD to choroba, która pozostawiona bez leczenia może prowadzić do ślepoty i niezdolności do samodzielnej egzystencji. Dlatego też wymaga leczenia zarejestrowanymi, skutecznymi i bezpiecznymi metodami.

1.4. Istotność wnioskowanych technologii medycznych – w opinii ekspertów

o ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia

o ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia

o zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi

o poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość

Uzasadnienie: Z uwagi na fakt, iż wnioskowana technologia nie jest zarejestrowana w leczeniu wysiękowej postaci AMD, co oznacza, że jej skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały potwierdzone w tym wskazaniu, nie można tym samym oszacować w oparciu o EBM czy ma ona wpływ na powyższe punkty.

1.5. Komparatory

1.5.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Obecnie w Polsce w leczeniu wysiękowego AMD stosowane są iniekcje dożylne ranibizumabu (Lucentis) oraz terapia fotodynamiczna z zastosowaniem werteportyny (Visudyne). Ranibizumab jest obecnie standardem leczenia wysiękowego AMD na świecie i w Polsce. Jego skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w wielu randomizowanych, prospektywnych, wiarygodnych badaniach klinicznych. Znane są przypadki zastosowania w wyżej wymienionym wskazaniu również bevacizumabu (Avastin). Należy jednak podkreślić, że lek ten nie jest przystosowany do podawania okulistycznego i ze względu na przygotowanie jedynie do podawania dożylnego nie może być stosowany w powyższym wskazaniu.

1.5.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zastąpią wnioskowaną interwencję

Ranibizumab (Lucentis) jest obecnie standardem leczenia wysiękowego AMD na świecie i w Polsce. Leczenie to jest zgodne z praktyką medyczną i wytycznymi. Brak jest dowodów medycznych uzasadniających potrzebę zastępowania obecnie stosowanych metod leczenia. Wnioskowana technologia nie może zastąpić obecnych metod leczenia, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Avastin nie zostały potwierdzone we wnioskowanym wskazaniu.

1.5.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce


Najtańszą technologią we wnioskowanym wskazaniu jest terapia fotodynamiczna z zastosowaniem werteportyny. Brak jest możliwości porównania obecnie dostępnej terapii do terapii wnioskowanej, ze względu na to, że koszt wnioskowanej technologii medycznej nie może być wiarygodnie oszacowany. Wnioskowana substancja jest przygotowana do podawania dożylnego. Nie są również znane koszty możliwych działań niepożądanych po podaniu wnioskowanej substancji czynnej dożylnie.

1.5.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ranibizumab (Lucentis®) jest najskuteczniejszą metodą leczenia wysiękowego AMD. Skuteczność ranibizumabu została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych o najwyższym stopniu wiarygodności (evidence level I). Rada konsultacyjna AOTM uchwałą z dnia 10 września 2008 r. zarekomendowała finansowanie ranibizumabu (Lucentis) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem w ramach programu terapeutycznego pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania.

2. Opinie ekspertów

Tabela 3. Opinie ekspertów ankietowanych przez AOTM

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych
	Jedynie pod warunkiem uzyskania rejestracji w tym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> • brak rejestracji w powyższym wskazaniu • brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzących z badań evidence level I • brak rzetelnych i wiarygodnych danych dotyczących działań niepożądanych • liczba zgłaszanych działań niepożądanych leku Avastin jest najprawdopodobniej zaniżona • nie są znane koszty leczenia możliwych działań niepożądanych po doszkliskowym podaniu leku Avastin • koszty leczenia możliwych działań niepożądanych mogą stanowić obciążenie dla płatnika

3. Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania bewacyzumabu w leczeniu nAMD przeprowadzono wyszukiwanie na stronach towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO) - www.pto.com.pl
- The Royal College of Ophthalmologists (RCO) - www.rcophth.ac.uk
- American Academy of Ophthalmology (AAO) - www.aao.org
- EURETINA - European Society of Retina Specialists (EURETINA) – www.euretina.org

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 teksty zaleceń, które opisano w poniższej tabeli.

Odnalezione rekomendacje dotyczące leczenia nAMD. W poniższej tabeli zebrano odnalezione rekomendacje kliniczne związane z ocenianą technologią.

Tabela 4. Rekomendacje kliniczne dotyczące przedmiotowej technologii

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendacja odnośnie bewacyzumabu
Polska	PTO 2014	Terapia anti-VEGF jest uważana obecnie za złoty standard w leczeniu wysiękowej postaci AMD i traktowana jako leczenie z wyboru w tym schorzeniu. Obecnie stosowane preparaty anti-VEGF to: ranibizumab, aflibercept i bewacyzumab . Bewacyzumab (Avastin) jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jainika chom ka chińskiego. Zarejestrowane wskazania obejmują schorzenia onkologiczne. W chorobach okulistycznych podawany poza wskazaniami rejestracyjnymi („off-label”) – wyłącznie na odpowiedzialność lekarza.
Europa	EURETINA 2014	Bewacyzumab może być zastosowany w terapii nAMD.
Stany Zjednoczone	AAO 2014	Mogą być stosowane iniekcje doszkliskowe bewacyzumabu (1,25 mg), jak opisano w opublikowanych raportach. Okulista powinien uzyskać świadomą zgodę pacjenta na zastosowanie Avastinu poza wskazaniem rejestracyjnym. Rekomendacja: iniekcje doszkliskowe preparatów anti VEGF (m. in. aflibercept, bewacyzumab i ranibizumab) są najskuteczniejszą metodą leczenia nAMD i stanowią I linię leczenia (poziom dowodów naukowych I++; jakość danych: dobra; siła rekomendacji: mocna)
Wielka Brytania	RCO 2013	W przypadku zalecania wewnątrzgałkowego podania bewacyzumabu (Avastin) niezwykle ważne jest, aby poinformować pacjentów o tym, że lek nie jest zarejestrowany do tego wskazania i że

		nie przeprowadzono typowych, rygorystycznych badań klinicznych ani niezależnej oceny przez organy ds. rejestracji leków. Należy także zbierać odpowiednie informacje w okresie dalszej kontroli na temat tych pacjentów i dokumentować je w odpowiedni sposób. Bewacyzumab charakteryzuje się podobną skutecznością funkcjonalną jak ranibizumab, ale nie jest zarejestrowany do stosowania wewnątrzgałkowego i przed podaniem pacjentom należy wyraźnie podkreślić jego stosowanie poza wskazaniem rejestracyjnym w tym kontekście.
--	--	--

4. Analiza kliniczna

4.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa Avastinu w leczeniu neowaskularnej postaci AMD przygotowano analizę obejmującą przegląd dowodów naukowych.

W tym celu, w dniu 13 listopada 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie badań w medycznych bazach danych: Pubmed, Embase, Cochrane Library oraz Center for Reviews and Dissemination (CRD).

Kryteria włączenia i wykluczenia badań do niniejszej analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie przeglądów systematycznych badań RCT bezpośrednio porównujących bewacyzumab z komparatorem z metaanalizą. W wyniku wstępnego przeglądu abstraktów zidentyfikowano przeglądy systematyczne z metaanalizą spełniające kryteria włączenia, dlatego odstąpiono od wyszukiwania badań z niższego poziomu wiarygodności, tj. badań RCT.

Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych oraz schemat selekcji publikacji do niniejszej analizy zamieszczono w załączniku 10.1.

Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie informacji nt. bezpieczeństwa iniekcji doszkliskowych bewacyzumabu na stronach URPL, EMA i FDA.

Poniżej w tabeli zamieszczono schemat PICOS, określający poszczególne elementy pytania klinicznego.

Tabela 5. Schemat PICO wraz z kryteriami włączenia i wykluczenia badań do niniejszej analizy.

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)	Inna niż określona w kryterium włączenia
Interwencja	Bewacyzumab	Inna niż bewacyzumab
Komparator	Ranibizumab, Aflibercept	Inne niż ranibizumab i aflibercept
Punkt końcowy	Skuteczność kliniczna: Punkty końcowe związane z oceną ostrości widzenia, oceną zmian anatomicznych w oku oraz jakości życia pacjentów Bezpieczeństwo: Zdarzenia niepożądane.	Inne niż określone w kryterium włączenia
Typ publikacji	Przegląd systematyczny badań RCT bezpośrednio porównujących bewacyzumab z komparatorem z metaanalizą. W przypadku braku powyższych – badania RCT.	Przegląd systematyczny bez metaanalizy. Przegląd niesystematyczny Badania inne niż RCT.

Uzasadnienie wyboru komparatora:

Ranibizumab i aflibercept należą do tej samej co bewacyzumab grupy inhibitorów VEGF, produkty lecznicze zawierające te substancje (odpowiednio Lucentis i Eylea) zarejestrowane są w leczeniu nAMD oraz są w Polsce refundowane (koszty związane z wykonaniem iniekcji tych leków zawierają się w ryczałcie za świadczenie w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów JGP B02 Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF/rekombinowanego białka fuzyjnego zgodnie z Zarządzeniem nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r.). Ponadto Lucentis i Eylea uzyskały pozytywne rekomendacje Prezesa AOTM.

Aflibercept jest białkiem fuzyjnym, natomiast bewacyzumab i ranibizumab są przeciwciałami monoklonalnymi. Bewacyzumab i ranibizumab pochodzą z tego samego przeciwciała monoklonalnego, dlatego prawdopodobnie rozpoznają ten sam epitop na wszystkich izoformach VEGF, ale ich powinowactwa wiązania są inne [RCO 2014]. Okres półtrwania bewacyzumabu w surowicy i ciele szklistym jest dłuższy niż

ranibizumabu. Ze względu na zbliżoną charakterystykę obu substancji ranibizumab należy traktować jako komparator pierwszego wyboru dla bewacyzumabu.

Aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego wskazują tę grupę leków (anty-VEGF) jako złoty standard w leczeniu nAMD (traktowane są jako leczenie z wyboru) [AMD 2014].

4.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 przeglądów systematycznych z metaanalizą (Moja 2014, Solomon 2014, Kodjikian 2014, Chen 2014, Jiang 2014, Schmucker 2010), w których porównywano skuteczność kliniczną i/lub bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w leczeniu nAMD w porównaniu do ranibizumabu (brak odnalezionych danych dla porównania bewacyzumabu z afliberceptem). Włączone przeglądy systematyczne opisano w tabeli 5. W tabeli 6 i 7 opisano również badania pierwotne włączone do uwzględnionych przeglądów systematycznych.

Wyniki w analizach prezentowano w postaci parametrów RR (risk ratio – ryzyko względne), OR (odds ratio – iloraz szans) lub WMD (weighted mean difference – średnia ważona różnic).

Tabela 5. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną bewacyzumabu w wAMD

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji
Moja 2014	<p>Cel: Ocena systemowego bezpieczeństwa preparatu Avastin (bewacyzumab) w porównaniu z preparatem Lucentis (ranibizumab) podawanych dożylnie u osób z wysiękowym AMD.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Przeszukano medyczne bazy danych: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE oraz inne bazy dostępne online z datą odcięcia 24 marca 2014 r. Uwzględniono również abstrakty oraz prezentacje zjazdowe, przeszukano rejestry badań klinicznych, a w razie wątpliwości kierowano zapytania do autorów.</p>	<p>Populacja: pacjenci z neowaskularną postacią AMD</p> <p>Interwencja: bewacyzumab</p> <p>Komparatory: ranibizumab</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>I-rzędowe: zgon, wszystkie poważne ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane (ang. all serious systemic adverse events, All SSAEs) jako punkt końcowy złożony w rozumieniu International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice.</p> <p>II-rzędowe: Poszczególne SSAEs: zakończony lub niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, udary, incydenty zakrzepowe, poważne infekcje, zdarzenia niepożądane zgrupowane wg Medical Dictionary for Regulatory Activities System Organ Classes (MedDRA SOC).</p> <p>Metodyka: badania RCT bezpośrednio porównujące dożylny bewacyzumab w dawce 1,25 mg z ranibizumabem w dawce 0,5 mg.</p> <p>Inne: włączono wszystkie badania bez względu na status publikacji, dawkę leku, schemat leczenia, długość okresu obserwacji czy raportowane punkty końcowe.</p>
Solomon 2014	<p>Cel: (1) zbadanie konsekwencji ocznych oraz systemowych, a także jakości życia pacjentów, w związku z dożylnym podawaniem preparatów anti-VEGF (pegaptanib, ranibizumab, bewacyzumab) w leczeniu wAMD w porównaniu z preparatami innymi niż anti-VEGF (2) porównanie relatywnej efektywności preparatów anti-VEGF pomiędzy sobą przy ich stosowaniu w podobnych dawkach i schematach leczenia</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Przeszukano bazy: CENTRAL, Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily, OvidOLDMEDLINE, EMBASE, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature Database (LILACS), meta Register of Controlled Trials (mRCT) (www.controlled-trials.com), ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (www.who.int/ictrp/search/en) bez zastosowania restrykcji czasowych lub co do</p>	<p>Populacja: pacjenci z neowaskularną postacią AMD</p> <p>Interwencja: pegaptanib, ran bizumab, bewacyzumab</p> <p>Komparatory: (1) terapia fotodynamiczna, leczenie pozorowane (2) inny preparat anti-VEGF</p> <p>Punkty końcowe: ostrość widzenia, obecność neowaskularyzacji podsiatkówkowej, centralna grubość siatkówki, poważne oczne zdarzenia niepożądane, poważne ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane</p> <p>Metodyka: badania RCT porównujące pegaptanib, ranibizumab lub bewacyzumab pomiędzy sobą lub z grupą kontrolną przyjmującą leczenie pozorowane lub stosującą terapię fotodynamiczną. Okres obserwacji wszystkich badań wynosił co najmniej rok.</p>

	języka publikacji. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 27 marca 2014 r.	
Kodjikian 2014	<p>Cel: przegląd systematyczny badań klinicznych porównujących skuteczność kliniczną i/lb bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w zestawieniu z ranibizumabem u pacjentów z AMD po roku leczenia bez względu na stosowany schemat dawkowania</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Przeszukano bazy Medline, Embase (od stycznia 2000) i Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia październik 2013 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z neowaskularną postacią AMD</p> <p>Interwencja: bewacyzumab</p> <p>Komparatory: ranibizumab</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>I-rzędowe zmiana w BCVA (najlepsza skorygowana ostrość wzroku) po roku leczenia;</p> <p>Inne:</p> <p>Anatomiczne parametry skuteczności mierzone początkowo i po roku leczenia (jak grubość siatkówki w dołku centralnym, obecność płynu wewnątrz- lub podsiatkówkowego w optycznej koherentnej tomografii, występowanie przecieku kontrastu w angiografii), punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa .</p> <p>Metodyka: do przeglądu włączano badania kliniczne (1) porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo bewacyzumabu w zestawieniu z ranibizumabem po roku leczenia bez względu na stosowany schemat leczenia (2) populacją leczoną byli chorzy na AMD.</p>
Chen 2014	<p>Cel: ocena relatywnej skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu w porównaniu z ranibizumabem w leczeniu wysiękowej postaci AMD.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Przeszukano bazy: PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library z datą odcięcia grudzień 2013 r., bez ograniczeń czasowych lub językowych. Dodatkowo ręcznie przeszukano listy referencji zidentyfikowanych publikacji celem włączenia opracowań niewyszukanych w komputerowych bazach danych.</p>	<p>Populacja: chorzy z wysiękową postacią AMD w wieku co najmniej 50 lat</p> <p>Interwencja: bewacyzumab</p> <p>Komparatory: ranibizumab</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>I-rzędowe: Średnia zmiana BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) od wartości początkowej.</p> <p>II-rzędowe: średnia zmiana centralnej grubości siatkówki od wartości początkowej</p> <p>Oceniano także bezpieczeństwo przez porównanie proporcji pacjentów, u których wystąpił zgon, tętnicze i żyłne incydenty zakrzepowe lub co najmniej jedno ciężkie ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane</p> <p>Metodyka: badania RCT</p> <p>Inne: Wykluczano abstrakty konferencyjne, pełne teksty bez wyników badań (opracowania poglądowe), duplikaty, listy do redakcji itp. W przypadku sekwencyjnych publikacji dotyczących wyników tych samych badań posługiwano się publikacją najaktualniejszą, a ewentualnie brakujące dane uzupełniano na podstawie wcześniejszych opracowań.</p>
Jiang 2014	<p>Cel: (1) porównanie skuteczności ranibizumabu stosowanego u pacjentów z wAMD w schemacie dawkowania co miesiąc vs. w schemacie dawkowania co kwartał w miarę potrzeby; (2) porównanie skuteczności ranibizumabu w dawce 0,5 mg z (a) produktem innym niż lek blokujący VEGF (b) ranibizumabem w dawce 0,3 mg (c) bewacyzumabem.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Przeszukano bazy: PubMed, Web of Science i Google Scholar od stycznia 2004 do marca 2013 r.</p> <p>Uwzględniono również stronę leku Lucentis zawierającą odnośne dane kliniczne.</p>	<p>Populacja: pacjenci z AMD</p> <p>Interwencja: ranibizumab lub bewacyzumab</p> <p>Komparatory: ranibizumab lub bewacyzumab</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Ostrość widzenia, rozumiana jako liczba nowoodczytywanych liter (zmienna ciągła) lub stwierdzenie czy pacjent zyskał lub nie umiejętności odczytania ≥ 15 liter (zmienna dychotomiczna)</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania RCT fazy III lub IV badające efektywność kliniczną ranibizumabu lub bewacyzumabu w AMD - badania analizujące wyselekcjonowane punkty końcowe - badania z wyraźnie określonym schematem dawkowania (podania comiesięczne lub „w miarę potrzeby”) i z co najmniej rocznym okresem obserwacji. Nie uwzględniano badań nie podających lub nie dających możliwości wyliczenia odchylenia standardowego oraz badań typu cross-over
Schmucker 2010	<p>Cel: ocena czy bewacyzumab stosowany off-label jest równie bezpieczny jak ranibizumab zarejestrowany w danym wskazaniu i czy bewacyzumab może być zasadnie oferowany pacjentom w leczeniu zwyrodnienia plamki</p>	<p>Populacja: pacjenci z wysiękową postacią AMD</p> <p>Interwencja: bewacyzumab</p> <p>Komparatory: ranibizumab</p> <p>Punkty końcowe: oczne i systemowe zdarzenia</p>

	<p>związanego z wiekiem na podstawie wiarygodnych dowodów o braku ryzyka różnicującego.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Przeszukano bazy Medline, Premedline, Embase i Cochrane Library do maja 2011.</p> <p>Toczące się badania RCT porównujące Avastin vs. Lucentis były poszukiwane w rejestrze badań klinicznych (http://clinicaltrials.gov/) oraz w rejestrze Światowej Organizacji Zdrowia: WHO International Clinical Trials Registry Platform (http://www.who.int/ictcp/en/).</p>	<p>niepożądane</p> <p>Metodyka: randomizowane badania III lub IV fazy bezpośrednio porównujące bewacyzumab z ranibizumabem u pacjentów z wAMD lub badania porównujące te interwencje z jakąkolwiek inną grupą kontrolną, kwalifikujące się do porównania pośredniego. Włączane były badania porównujące bewacyzumab z ran bizumabem bez względu na stosowany schemat dawkowania. Aby możliwa była ocena długofalowych skutków stosowanego leczenia, takich jak zawał mięśnia sercowego lub udar, włączano badania o minimalnie rocznym okresie obserwacji.</p> <p>Wykluczano badania obejmujące pacjentów ze wskazaniem innym niż wysiękowa postać AMD, pacjentów wcześniej leczonych preparatami anty-VEGF bądź aktualnie przyjmujących takie leczenie.</p> <p>Inne: Wykluczano badania z liczbą uczestników poniżej 20 osób.</p>
--	---	--

Tabela 6. Badania pierwotne włączone do przeglądów systematycznych

Przeгляд systematyczny	Włączone badania pierwotne
Moja 2014	Biswas, CATT, GEFAL, IVAN, MANTA, Subramanian, BRAMD (niepublikowane), LUCAS (niepublikowane), VIBERA (niepublikowane)
Solomon 2014	Biswas, CATT, GEFAL, IVAN, MANTA, Subramanian
Kodjikian 2014	Subramanian, CATT, IVAN, MANTA, GEFAL
Chen 2014	Biswas, CATT, GEFAL, IVAN, MANTA, Subramanian
Jiang 2014	CATT, Subramanian
Schmucker 2010	Biswas, CATT, Subramanian

Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądów systematycznych [na podstawie Moja 2014].

Identyfikator badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>CATT (ang. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatment Trials)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Eye Institute, National Institutes of Health, US</p>	<p>Metodyka: wielośrodkowe, zaślepione, czteroramienne</p> <p>Testowana hipoteza: non-inferiority (margines non-inferiority: 5 liter)</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie, 103 pacjentów włączonych i zrandomizowanych nie uwzględniono w analizie</p>	<p>Interwencja 1: 0,5 mg ranibizumabu doszklistkowo co 4 tygodnie przez okres 1 roku, po roku leczenia re-randomizacja do ramienia ranibizumabu przyjmowanego co 4 tygodnie lub w miarę potrzeby, n=284</p> <p>Interwencja 2: 1,25 mg bewacyzumabu doszklistkowo co 4 tygodnie przez okres 1 roku, po roku leczenia re-randomizacja do ramienia bewacyzumabu stosowanego co 4 tygodnie lub w razie potrzeby, n=265</p> <p>Interwencja 3: 0,5 mg ranibizumabu doszklistkowo stosowanego w razie potrzeby przez okres 2 lat, n=285</p> <p>Interwencja 4: 1,25 mg bewacyzumabu podawanego w miarę potrzeby przez okres 2 lat, n=271</p> <p>Długość okresu obserwacji: 12 miesięcy dla analizy głównej, 24 miesiące dla analiz wtórnych</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 50 lat lub więcej obecność w oku pacjenta aktywnej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) stwierdzona na podstawie obecności wycieku widocznego w angiografii fluoresceinowej lub obecności płynu wykazanej w optycznej tomografii koherencyjnej ostrość wzroku 20/25 do 20/320 stwierdzona w ramach elektronicznego badania ostrości wzroku <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zwłóknienie lub atrofia w centrum dołka środkowego siatkówki oka CNV w którymkolwiek z oczu wywołana innymi przyczynami odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki obejmujące plamkę żółtą inne schorzenie wnętrza gałki badanego oka (np. zaćma lub retinopatia cukrzycowa), które zdaniem badacza wymaga interwencji chirurgicznej lub innej, która może przyczynić się do utraty ostrości wzroku podczas 3 lat okresu obserwacji, aktywne lub przechodzone w przeciągu ostatnich 4 tygodni zapalenia wnętrza gałki ocznej krwotok do ciała szklanego w badanym oku przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce w historii choroby aktywne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki lub zapalenie wnętrza gałki ocznej ekwiwalent sferyczny > 8 dioptrii operacja obejmująca wnętrze gałki ocznej (w tym zaćmy) na oku leczonym w przeciągu ostatnich 2 miesięcy niekontrolowana jaskra pacjenci, u których nie można udokumentować 	<p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana ostrości wzroku od wartości początkowej (margines non-inferiority: 5 liter) <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> proporcja oczu ze zmianą ostrości wzroku do 15 liter liczba infekcji zmiana grubości dołka środkowego mierzona w badaniu OCT zmiana w wielkości uszkodzenia widoczna w badaniu OCT oraz angiografii fluoresceinowej częstość ocznych i ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych roczny koszt leku

			<p>CNV, w związku z alergią na kontrast, brak dostępu żylnego lub zaćmę zakłócającą CNV</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w okresie rozrodczym nieprzyjmujące odpowiedniej antykoncepcji okres ciąży lub karmienia piersią występowanie innego schorzenia lub zaburzenia metabolicznego, wynik badania, w tym laboratoryjnego, które dają uzasadnioną podstawę aby przypuszczać, że istnieje przeciwwskazanie do przyjmowania badanych leków lub, że utrudnione będzie obiektywne zinterpretowanie wyników przyjmowanie leczenia w związku z aktywną infekcją niekontrolowane choroby współtowarzyszące, takie jak choroby sercowo-naczyniowe, choroby układu nerwowego, oddechowego, zaburzenia czynności wątroby, nerek, endokrynne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe nawracające ciężkie infekcje lub zakażenia bakteryjne niezdolność do dotrzymania procedur badania 	
<p>IVAN (ang. Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme, UK</p>	<p>Metodyka: wieloośrodkowe, zaślepienie (co do leku), czteroramienne</p> <p>Testowana hipoteza: non-inferiority (margines non-inferiority: 3,5 litery)</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie, 67 pacjentów włączonych do badania i zrandomizowanych nie włączono do analizy po roku i 103 po dwóch latach</p>	<p>Interwencja 1: 0,5 mg ranibizumabu doszkliskowo co miesiąc przez 2 lata, n=134</p> <p>Interwencja 2: 1,25 mg bewacyzumabu doszkliskowo co miesiąc przez 2 lata, n=127</p> <p>Interwencja 3: przez pierwsze 3 miesiące 0,5 mg ranibizumabu doszkliskowo co miesiąc, następnie w miarę potrzeby w 3-miesięcznych cyklach, n=137</p> <p>Interwencja 4: przez pierwsze 3 miesiące 1,25 mg bewacyzumabu doszkliskowo co miesiąc, następnie w miarę potrzeby w 3-miesięcznych cyklach, n=127</p> <p>Długość okresu obserwacji: 2 lata</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 50 lat lub więcej wcześnie nieleczona wysiękowa postać AMD z uszkodzeniem śródbłonna naczyń neowaskularnych (obecność CNV, krwi, surowicze odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, wyraźnie ograniczona fluorescencja) obejmującym dołek środkowy, potwierdzone w angiografii fluoresceinowej; BCVA wynoszące 25 liter lub więcej na tablicy ETDRS (mierzone z odległości 1 m) <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> uszkodzenie wiekości 50% lub większe zwłóknienie lub krew średnica tarczy > 12 zabieg laserem argonowym na leczonym oku w przeciągu ostatnich 6 miesięcy 	<p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> najlepsza skorygowana ostrość wzroku mierzona liczbą liter na tablicy ETDRS po 2 latach leczenia <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość zdarzeń niepożądanych jakość życia mierzona kwestionariuszem generycznym lub specyficznym zadowolenie z leczenia łączny koszt leczenia i efektywność kosztowa pomiary ostrości wzroku (jak badanie poczucia kontrastu na tablicy Pelli-Robson, badanie ostrości wzroku z zastosowaniem kart Bailey-Love, badanie szybkości czytania na tablicach

	<p>badania</p> <p>Nietypowy schemat badania: schemat 2 x 2– dwustopniowa randomizacja: pierwsza do rodzaju przyjmowanego leczenia (ranibizumab lub bewacyzumab), druga do schematu dawkowania (typu kontunuj co miesięczne wstrzyknięcia lub przerw j comiesięczne wstrzyknięcia i przejdź do wstrzyknięć w miarę potrzeby podawanych w cyklach 3-miesięcznych)</p>		<ul style="list-style-type: none"> obecność zagęszczonej krwi w dołku środkowym obecność innej choroby oczu powodującej utratę wzroku krótkowzroczność ≥ 8 dioptrii wcześniejsze leczenie z zastosowaniem terapii fotodynamicznej lub inhibitora VEGF ciąża lub laktacja kobiety w wieku rozrodczym mężczyźni mający partnerkę w wieku rozrodczym 	<p>Belfast)</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany morfologiczne (w badaniu OCT lub angiografii fluoresceinowej) ostrość wzroku po roku leczenia przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia
<p>GEFAL (fr. Groupe d'Etude Français Avastin versus Lucentis dans la DMLA néovasculaire)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> French Ministry of Health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique National 2008); the French Health Insurance System</p>	<p>Metodyka: wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione</p> <p>Testowana hipoteza: non-inferiority (margines nie mniejszej skuteczności: 5 liter)</p> <p>Intention-to-treat analysis: nie, nie wszyscy pacjenci zrandomizowani zostali włączeni do analizy</p>	<p>Interwencja 1: 1,25 mg bewacyzumabu doszkliskowo co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, dalsze leczenie na podstawie badania OCT lub zmian ostrości wzroku, n=246 (analiza bezpieczeństwa po roku), n=207 (analiza skuteczności po roku), n=191 (analiza dla większości danych przy dostępności wartości początkowej BCVA i z co najmniej 10 miesięcznym okresem follow-up)</p> <p>Interwencja 2: 0,5 mg ranibizumabu doszkliskowo co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, dalsze leczenie na podstawie badania OCT lub zmian ostrości wzroku, n=239 (analiza bezpieczeństwa po roku), n=197 (analiza skuteczności po roku), n=183 (analiza dla większości danych przy dostępności wartości początkowej BCVA i z co najmniej 10 miesięcznym okresem follow-up)</p> <p>Długość okresu obserwacji: 1 rok</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 50 lat lub więcej aktywna neowaskularna postać AMD obszar zmian zwyrodnieniowych < 12 obszaru tarczy niedawny rozwój zwyrodnienia w przypadku nowopowstałych naczyń krwionośnych BCVA wynoszące 20/32 do 20/320 na tablicy ETDRS <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> krwotok podsiatkówkowy osiagający dołek środkowy oraz > 50% obszaru zwyrodnienia zwłóknienie lub atrofia w dołku środkowym oka leczonego CNV lub inna patogeneza odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki obejmujące plamkę żółtą 	<p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana BCVA po roku leczenia (co najmniej 10 miesięcy od włączenia do badania) mierzona na tablicy ETDRS <p>II-rzędowe (wg publikacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> ostrość wzroku po roku leczenia: BCVA zmiana BCVA proporcja pacjentów zyskujących ≥ 15 liter proporcja pacjentów ze stratą ≥ 15 liter proporcja pacjentów zyskujących ≥ 5 liter proporcja pacjentów ze stratą ≥ 5 liter zmiana w obszarze CNV w stosunku do wartości początkowej,

			<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze lub aktualne leczenie doszkliskowymi preparatami anti-VEGF leczenie 3 miesiące przed lub operacja obejmująca wnętrze gałki ocznej na 2 miesiące przed pierwszym wstrzyknięciem leku zastosowanie fotokoagulacji w leczonym oku lub doszkliskowego wyrobu medycznego zapalenie wnętrza gałki ocznej zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy retinopatia cukrzycowa autoimmunologiczne lub idiopatyczne zapalenie błony naczyniowej oka IOP\geq25 mmHg z miejscową terapią hipotensyjną afakia lub brak torebki soczewki oka obecność schorzenia, wymagającego w ciągu najbliższych 12 miesięcy przeprowadzenia operacji wnętrza gałki ocznej nadwrażliwość na badany lek lub alergia na substancje stosowane podczas badań okulistycznych niekontrolowane nadciśnienie tętnicze wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu kobiety w okresie rozrodczym niestosujące odpowiedniej antykoncepcji uczestnictwo w innym badaniu klinicznym brak ubezpieczenia w ramach francuskiego system opieki zdrowotnej 	<ul style="list-style-type: none"> obecność płynu podsiatkówkowego lub we wnętrzu gałki ocznej odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, zgrubienie na plamce żółtej zmiana grubości siatkówki przeciek w angiografii liczba podań leku model OCT zdarzenie niepożądane <p>II-rzędowe (wg protokołu badania):</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność po roku leczenia, oczne i ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane po roku leczenia, średnia roczna liczba podań i czas do następnego podania, profil leku we krwi i cieczy wodnistej oka w podgrupie 20 pacjentów po 3 miesiącach leczenia, medyczno-ekonomiczne efekty leczenia po roku drug profiles in blood and aqueous humor
MANTA (ang. a randomized observer and subject masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with meovascular age-related macular degeneration)	<p>Metodyka: wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, w układzie grup równoległych</p> <p>Testowana hipoteza: non-inferiority</p> <p>Intention-to-treat analysis: nie, 4</p>	<p>Interwencja 1: 1,25 mg bewacyzumabu doszkliskowo co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, dalsze leczenie na podstawie badania OCT lub zmian ostrości wzroku, n=154</p> <p>Interwencja 2: 0,5 mg ranibizumabu doszkliskowo co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, dalsze leczenie na podstawie badania OCT lub zmian ostrości wzroku, n=163</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 50 lat lub więcej; aktywne pierwotne lub nawracające zwyrodnienie plamki z CNV, widoczne w angiografii fluoresceinowej lub w badaniu OCT BCVA w oku leczonym pomiędzy 20/40 do 20/320, mierzona na tablicy ETDRS <p>Kryteria wykluczenia:</p>	<p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana BCVA od wartości początkowej po roku leczenia <p>II-rzędowe (wg publikacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> proporcja pacjentów zyskujących 15 liter proporcja pacjentów ze stratą 15 liter proporcja pacjentów zyskujących 5

<p>multicenter anti VEGF trial in Austria)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Austrian ophthalmologic society; the Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Lasersurgery</p>	<p>pacjentów włączonych i zrandomizowanych nie uwzględniono w analizie</p> <p>Dla 69 utraconych pacjentów (ang. lost to follow-up) zastosowano analizę wyników polegającą na ekstrapolacji ostatniej obserwacji</p>	<p>Długość okresu obserwacji: 12 miesięcy</p>	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie w związku z CNV lub AMD wcześniejsze leczenie lekiem podawanym doszklitkowo lub werteporfiną/terapią fotodynamiczną wcześniejsze leczenie bewacyzumabem wcześniejsze leczenie lekiem podawanym doszklitkowo lub werteporfiną/terapią fotodynamiczną w przebiegu ostatnich 3 miesięcy w przypadku oka niebadanego zabieg fotokoagulacji laserowej w oku badanym w przebiegu ostatniego miesiąca uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w przebiegu ostatniego miesiąca zwłóknienie lub atrofia >50% w oku badanym CNV w którymkolwiek z oczu z przyczyn innych niż AMD odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki obejmujące plamkę żółtą niekontrolowana jaskra w historii choroby lub inne schorzenie wnętrza gałki ocznej oka badanego ciąża alergia na fluoresceinę niezdolność do dotrzymania procedur badania 	<p>liter</p> <ul style="list-style-type: none"> proporcja pacjentów ze stratą 5 liter zakres zmian zwyrodnieniowych angiografii fluoresceinowej konieczność ponownego leczenia grubość siatkówki oceniana w badaniu OCT zdarzenia niepożądane
<p>Biswas 2011</p>	<p>Metodyka: dwuośrodkowe, brak informacji na temat zaślepienia</p> <p>Testowana hipoteza: bd</p> <p>Intention-to-treat analysis: nie, 16 pacjentów włączonych i zrandomizowanych nie uwzględniono w analizie</p>	<p>Interwencja 1: 1,25 mg bewacyzumabu doszklitkowo co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, dalsze leczenie na podstawie badania OCT lub zmian ostrości wzroku, n=50</p> <p>Interwencja 2: 0,5 mg ranibizumabu doszklitkowo co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, dalsze leczenie na podstawie badania OCT lub zmian ostrości wzroku, n=54</p> <p>Długość okresu obserwacji: 18 miesięcy</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 50 lat lub więcej obecność CNV obecność wysięku początkowa BCVA pomiędzy 35 do 70 na tablicy ETDRS początkowa grubość plamki żółtej $\geq 250 \mu\text{m}$, mierzona w badaniu OCT <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie CNV w którymkolwiek oku blizny w plamce żółtej 	<p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany BCVA oraz CMT od wartości początkowej <p>II-rzędowe (wg publikacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> pomiary ciśnienia krwi zgłoszenia ostrego bólu zdarzenia niepożądane

			<ul style="list-style-type: none"> • jakiekolwiek współtowarzyszące schorzenie oczne • pacjenci jednoczni • operacja okulistyczna w przeciągu ostatnich 6 miesięcy • zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu w historii choroby 	
Subramanian 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Veterans Affairs Boston Healthcare System, USA	Metodyka: jednoośrodkowe, podwójnie zaślepienie Testowana hipoteza: bd Intention-to-treat analysis: nie, 6 pacjentów włączonych i zrandomizowanych nie uwzględniono w analizie	Interwencja 1: 0,05 ml bewacyzumabu doszklistkowo co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, dalsze leczenie na podstawie badania OCT lub zmian ostrości wzroku, n=15 Interwencja 2: 0,05 ml ran bizumabu doszklistkowo co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, dalsze leczenie na podstawie badania OCT lub zmian ostrości wzroku, n=7 Długość okresu obserwacji: 12 miesięcy	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • wiek 50 lat lub więcej • obecność symptomatycznego CNV, obejmującego dołek środkowy, potwierdzona w angiografii fluoresceinowej lub badaniu OCT • możliwość wyrażenia zgody na udział w badaniu • chęć regularnego zgłaszania się na wizyty i uczestnictwa w badaniu przez cały okres obserwacji • wartość początkowa VA pomiędzy 20/40 a 20/200, później zmieniona na wartość początkową obejmująca VA również równą lub lepszą niż 20/400 Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie wAMD w przeciągu ostatniego roku • obecność krwotoku podsiatkówkowego obejmującego >50% obszaru zwyrodnienia w angiografii fluoresceinowej • obecność zaawansowanej jaskry • obecność innego zaburzenia plamki żółtej powodującego pogorszenie widzenia • niekontrolowane ciśnienie tętnicze w historii choroby • zapalenie wnętrza gałki ocznej • incydenty zakrzepowe w historii choroby • niezdolność udzielenia ważnej zgody • uczestnictwo w innym okulistycznym badaniu klinicznym 	I-rzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • ostrość widzenia II-rzędowe (wg publikacji): <ul style="list-style-type: none"> • grubość siatkówki w dołku środkowym w badaniu OCT, • całkowita liczba wstrzyknięć • pomiary ciśnienia krwi • zdarzenia niepożądane
LUCAS	Testowana hipoteza: non-inferiority	Interwencja badana: 25 mg/ml bewacyzumabu doszklistkowo	Kryteria włączenia:	

<p>(niepublikowane)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Ullevaal University Hospital, Norwegia</p>	<p>(margines nie mniejszej skuteczności 5 liter)</p> <p>Populacji ITT: brak danych</p>	<p>podawanego zgodnie z zasadą "inject and extend" („lecz i wydłużaj odstępy pomiędzy dawkami")</p> <p>Interwencja kontrolna: 10 mg/ml ranibizumabu doszkliskowo podawanego zgodnie z zasadą "inject and extend" („lecz i wydłużaj odstępy pomiędzy dawkami")</p> <p>Długość okresu obserwacji (ang. <i>follow-up</i>): 2 lata</p>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku co najmniej 50 lat; wysiękowa postać AMD w jednym lub obu oczach; nieleczone CNV w tym naczyniakowata proliferacja siatkówkowa (RAP) włączając również obrzęk plamki żółtej (potwierdzone angiografią fluoresceinową i OCT) BCVA w oku badanym: 20/25 do 20/320 <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> krwotok podsiatkówkowy i/lub włóknienie obejmujące co najmniej 50% całkowitej powierzchni zmiany obecność CNV innej patogenezy jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie CNV wcześniejsza terapia przy zastosowaniu leków z grupy anti-VEGF w oku niebadanym w okresie 4 tygodni przed badaniem jakiegokolwiek operacja wewnątrzgałkowa lub terapia z wykorzystaniem lasera w czasie ostatnich 3 miesięcy jakiegokolwiek infekcja w oku badanym lub w drugim oku zapalenie naczyńówki oka lub zapalenie wewnątrzgałkowe choroba siatkówki, która może spowodować utratę wzroku w badanym oku zwyrodnienie siatkówki uniemożliwiające poprawną diagnozę niekontrolowana jaskra w oku badanym (ciśnienie wewnątrzgałkowe wynoszące co najmniej 25 mmHg) zaćma wymagająca operacji w okresie 2 lat wcześniejsza terapia przy zastosowaniu leków z grupy anti-VEGF kobiety karmiące piersią lub w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiedniej metody antykoncepcji psychiczna lub fizyczna niezdolność do uczestniczenia w badaniu występowanie poważnej choroby, która może zakończyć się zgonem podczas trwania badania; branie udziału w innym badaniu klinicznym lub stosowanie leku oddziałującego na plamkę w oku badanym 	<p>Oceniane punkty końcowe:</p> <p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana BCVA po 52 tyg. i 104 tyg. (mierzona za pomocą tablicy ETDRS) <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ilość zabiegów po 52 tyg. i 104 tyg. porównanie zachowania ostrości wzroku (redukcja liczby uzyskanych liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15) po 52 tyg. i 104 tyg., zmiany morfologiczne plamki po 104 tyg. (oceniane za pomocą angiografii fluoresceinowej i OCT) zdarzenia niepożądane w 104 tyg. ilość pacjentów nieodpowiadających na leczenie w 104 tyg. <p>Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych: brak danych</p>
<p>VIBERA (niepublikowane)</p>	<p>Testowana hipoteza: brak danych</p>	<p>Interwencja badana: 1,25 mg/ml bewacyzumabu doszkliskowo</p>	<p>Kryteria włączenia:</p>	<p>Oceniane punkty końcowe:</p>

<p><u>Źródła finansowania:</u> Deutsche Stiftung für Chronisch Kranke (http://www.dsck.de)</p>	<p>Populacji ITT: nie, 142 pacjentów włączonych w analizie PP</p>	<p>podawanego co miesiąc lub według potrzeby</p> <p>Interwencja kontrolna: 0,5 mg ranibizumabu doszkliskowo podawanego co miesiąc lub według potrzeby</p> <p>Długość okresu obserwacji (ang. <i>follow-up</i>): 1 rok</p>	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku co najmniej 50 lat • zaburzenia widzenia spowodowane aktywna pierwotna lub wtórna neowaskularyzacją naczyniówkową powstała w przebiegu AMD • obecność klasycznego lub nie klasycznego CNV • BCVA w oku badanym: 20/40 do 20/320 <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • krwotok podsiatkówkowy i/lub włóknienie obejmujące co najmniej 50% całkowitej powierzchni zmiany lub ≥ 1 obszaru nerwu wzrokowego; • zwłóknienie lub atrofia • obecność CNV innej patogenezy; • wcześniejsze leczenie CNV lub terapia antyangiogenna; • wcześniejsze podania leku doszkliskowo, fotokoagulacja laserowa, operacje okulistyczne, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki obejmujące plamkę żółtą • aktywne zapalenie oka lub krwotok • afakia lub pseudofakia z brakiem torebki tylnej soczewki w oku badanym • krótkowzroczność powyżej 8 dioptrii • schorzenie wymagające interwencji chirurgicznej na oku • operacja na oku w przeciągu ostatnich 2 miesięcy • niekontrolowana jaskra • zwyrodnienie siatkówki uniemożliwiające poprawną diagnozę • kobiety karmiące piersią lub w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiedniej metody antykoncepcji • nadwrażliwość na badany lek lub alergia na leki wykorzystywane przy badaniach wzroku • uczestniczenie w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 4 tygodni • niemożliwość dotrzymania protokołu badania 	<p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana BCVA po 52 tyg. (mierzona za pomocą tablicy ETDRS) <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • proporcja pacjentów ze stratą 5 liter po 2 latach leczenia • proporcja pacjentów niewymagających leczenia przez co najmniej 3 miesiące w okresie 2 lat • całkowita liczba podań leku w ciągu 2 lat leczenia • liczba pacjentów utraconych z badania po 2 latach leczenia • liczba pacjentów nieodpowiadających po 2 latach leczenia • zwyrodnienie siatkówki po 2 latach • jakość życia po 2 latach • zdarzenia niepożądane po 2 latach
<p>BRAMD (niepublikowane)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Testowana hipoteza: <i>non-inferiority</i> (margines nie mniejszej skuteczności – 4 litery)</p>	<p>Interwencja 1: bewacyzumab 1,25 mg w iniekcji doszkliskowej raz na miesiąc przez 2 lata</p> <p>Interwencja 2: ranibizumab 0,5 mg w iniekcji doszkliskowej raz na miesiąc</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek > 60 lat • pierwotna lub nawrotowa postać CNV pod-, około-lub pozadołkowa, wtórna do AMD 	<p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana BCVA w leczonym oku od wartości początkowej do 12 miesiąca obserwacji o co najmniej 4 litery

Academic Medical Centre (AMC), Department of Ophthalmology; The Netherlands Organization for Health Research and Development	Populacja ITT: brak danych	przez 2 lata Długość okresu obserwacji: 12 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> • CNV z proliferacją naczyniówkowo-siatkówkową, która wykazuje szanse poprawę w związku z leczeniem • BCVA od 78 do 20 liter • wielkość zmiany <12 powierzchni tarczy nerwu <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • krwawienie podsiatkówkowe obejmujące $\geq 70\%$ obszaru zmian • podołkowe włóknienie lub atrofia w leczonym oku • CNV o innej patogenezie • historia leczenia anti-VEGF w ciągu ostatnich 2 miesięcy; leczenie triamcinolonem w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub leczenie laserowe w ciągu ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia • aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe • przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, uwzględniające plamkę żółtą, krwawienie w obrębie ciała szklistego lub męty znajdujące się blisko środka pola widzenia • IOP > 25 mmHg • usunięcie zaćmy w ciągu ostatnich 3 miesięcy • krótkowzroczność > 8 dioptrii • nadwrażliwość lub alergia na badane substancje • psychiczna lub fizyczna niezdolność do udziału w badaniu • poważna choroba, z występującym ryzykiem zgonu podczas udziału w badaniu 	(margines dla hipotezy <i>non-inferiority</i>) II-rzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, z utratą BCVA o > 15 liter w ciągu 12 miesięcy (odpowiadających na leczenie) • odsetek pacjentów, ze zmianą BCVA o < 15 liter w ciągu 12 miesięcy (choroba stabilna) • odsetek pacjentów, z utratą BCVA o ≥ 15 liter w ciągu 12 miesięcy (progresja choroby) • odsetek pacjentów, z poprawą BCVA o ≥ 15 liter w ciągu 12 miesięcy (poprawa stanu zdrowia) • częstość występowania przecieku fluoresceiny w 4. i 12. miesiącu obserwacji • całkowita zmiana CNV • całkowity obszar przecieku fluoresceiny z CNV • całkowity obszar zmian w 12. miesiącu • całkowita i procentowa zmiana grubości siatkówki, mierzona OCT w 4 i 12 miesiącu • odsetek pacjentów utraconych z badania w 4 i 12 miesiącu • koszty leczenia • zdarzenia niepożądane w 12 miesiącu obserwacji
--	----------------------------	---	---	---

n – liczba chorych poddanych analizie

Wyniki analizy skuteczności klinicznej zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Wyniki	Wnioski
Solomon 2014	
<p>Zysk ≥ 15 liter, ostrość widzenia po 1 roku: RR=0,90 (95%CI: 0,73; 1,11), P=0,34, N=2446 (6 badań)</p> <p>Zysk ≥ 15 liter, ostrość widzenia po 2 roku: RR=0,84 (95%CI: 0,64; 1,11), P=0,22, N=1295 (po rerandomizacji) (2 badania)</p> <p>Utrata < 15 liter, ostrość widzenia po 1 roku: RR=1,00 (95%CI: 0,98; 1,02), p=0,82, N=2446 (6 badań)</p> <p>Utrata < 15 liter, ostrość widzenia po 2 roku: RR=0,98 (95%CI: 0,94; 1,01), p=0,16, N=1295 (po rerandomizacji) (2 badania)</p> <p>Ostrość widzenia > 20/200 po 1 roku: RR=0,98 (95%CI: 0,96; 1,01), p=0,19, N=2026 (4 badania)</p> <p>Ostrość widzenia > 20/200 po 2 roku: RR=1,01 (95%CI: 0,95; 1,06), p=0,85, N=1295 (po rerandomizacji) (2 badania)</p> <p>Średnia zmiana w ostrości widzenia po 1 roku [ilość liter]: MD=-0,51 (95%CI: -1,64; 0,62), p=0,37, N=2446 (6 badań)</p> <p>Średnia zmiana w ostrości widzenia po 2 roku [ilość liter]: MD=-1,15 (95%CI: -2,82; 0,51), p=0,18, N=1295 (2 badania)</p> <p>Redukcja centralnej grubości siatkówki po 1 roku [µm]: MD=-13,97 (95%CI: -26,52; -1,41), p=0,029, N=1995 (4 badania)</p> <p>Redukcja centralnej grubości siatkówki po 2 roku [µm]: MD=-12,40 (95%CI: -33,83; 9,04), p=0,26, N=1199 (2 badania)</p> <p>Brak problemów w poszczególnych domenach jakości życia po 1 roku (tylko IVAN): <i>Mobilność</i> RR=0,98 (95%CI: 0,85; 1,12), p=nie podano, N=548 (1 badanie) <i>Samoopieka</i> RR=0,96 (95%CI: 0,90; 1,04), p=nie podano, N=548 (1 badanie) <i>Czynności codzienne</i> RR=0,98 (95%CI: 0,87; 1,09), p=nie podano, N=548 (1 badanie) <i>Ból/dyskomfort</i> RR=1,02 (95%CI: 0,89; 1,17), p=nie podano, N=548 (1 badanie) <i>Lęk/depresja</i> RR=0,96 (95%CI: 0,87; 1,06), p=nie podano, N=548 (1 badanie)</p> <p>Brak problemów w poszczególnych domenach jakości życia po 2 roku (tylko IVAN): <i>Mobilność</i> RR=1,05 (95%CI: 0,93; 1,18), p=nie podano, N=514 (1 badanie) <i>Samoopieka</i> RR=0,95 (95%CI: 0,90; 1,01), p=nie podano, N=514 (1 badanie) <i>Czynności codzienne</i> RR=0,98 (95%CI: 0,88; 1,09), p=nie podano, N=514 (1 badanie) <i>Ból/dyskomfort</i> RR=1,02 (95%CI: 0,88; 1,18), p=nie podano, N=514 (1 badanie) <i>Lęk/depresja</i> RR=1,00 (95%CI: 0,92; 1,08), p=nie podano, N=514 (1 badanie)</p>	<p>Stwierdzono istotnie statystycznie mniejszą redukcję centralnej grubości siatkówki po 1 roku w grupie BEV, jednak zmiany nie uznano za istotną klinicznie.</p> <p>Brak istotnych statystycznie różnic w punktach końcowych: ostrość widzenia po 1 i 2 roku (zysk ≥ 15 liter, utrata < 15 liter, ostrość widzenia > 20/200, zmiana w ostrości widzenia - ilość liter), redukcja centralnej grubości siatkówki po 2 roku oraz ocena jakości życia po 1 i 2 roku.</p>
Kodjikian 2014	
<p>Zmiana w BCVA po 1 roku: WMD=-0,57 (95%CI: -1,80; 0,66), P=0,37, N=2021 (GEFAL, IVAN, CATT, Subramanian)</p> <p>Zmiana w grubości siatkówki w centrum dołka po 1 roku: WMD=13,77 (95%CI: 2,05; 25,48), p=0,02, N=1891 (GEFAL, IVAN, CATT)</p> <p>Obecność płynu wewnątrzsiatkówkowego/podsiatkówkowego po 1 roku (fixed-effect): OR=1,56 (95%CI: 1,29;1,89), p<0,01, N=1910 (GEFAL, IVAN, CATT)</p> <p>Wyciek barwnika w angiogramie po 1 roku (fixed-effect): OR=1,23 (95%CI: 1,02; 1,49), P=0,03, N=1783 (GEFAL, IVAN, CATT)</p>	<p>W grupie BEV stwierdzono istotnie statystycznie: mniejszą redukcję grubości siatkówki w centrum dołka po 1 roku, więcej przypadków obecności płynu po 1 roku oraz więcej przypadków wycieku barwnika w angiogramie po 1 roku.</p> <p>Brak istotnych statystycznie różnic w punkcie końcowym: zmiana w BCVA po 1 roku.</p>
Chen 2014	

<p>Zmiana w BCVA po 1 roku: WMD=-0,40 (95%CI: -1,48; 0,69), P=0,47, N=2445 (Biswas 2011, CATT, GEFAL, IVAN, MANTA, Subramanian 2010)</p> <p>Zmiana w BCVA po 2 roku: WMD=-1,16 (95%CI: -2,82; 0,51), P=0,17, N=1295 (CATT, IVAN).</p> <p>Redukcja grubości centralnej siatkówki po 1 roku: WMD=4,35 (95%CI: 0,92; 7,78), P=0,01, N=2127 (Biswas 2011, CATT, GEFAL, IVAN, MANTA)</p>	<p>Istotnie statystycznie mniejsza w grupie BEV redukcja grubości centralnej siatkówki po 1 roku w porównaniu z RAN.</p> <p>Brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy BEV i RAN w zakresie poprawy najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA).</p>
<p>Jiang 2014</p>	
<p>Poprawa ostrości widzenia (zyskane litery) d=0,087 (95%CI: -0,052; 0,226), p>0,05, N=800 (CATT, Subramanian 2010)</p> <p>Poprawa ostrości widzenia (pacjenci, którzy zyskali ≥15 liter): OR=1,04 (95%CI: 0,77; 1,41), p>0,05, N=800 (CATT, Subramanian 2010)</p>	<p>Brak różnic istotnych statystycznie w zakresie poprawy ostrości widzenia pomiędzy BEV a RAN.</p>

* bardziej aktualne dane odnośnie bezpieczeństwa zaprezentowano w przeglądzie Cochrane'a *Moja 2014*.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności klinicznej

W najbardziej wiarygodnym przeglądzie systematycznym z metaanalizą - *Solomon 2014* stwierdzono, iż podawanie zarówno ranibizumabu jak i bewacyzumabu korzystnie wpływa na poprawę ostrości widzenia. Jedynym punktem końcowym, w którym autorzy wykazali istotnie statystyczną przewagę RAN nad BEV była redukcja centralnej grubości siatkówki, jednak zmiany nie uznano za istotną klinicznie.

Autorzy metaanalizy *Chen 2014* wykazali porównywalną skuteczność bewacyzumabu i ranibizumabu pod względem poprawy najlepszej skorygowanej ostrości widzenia oraz lepszą w przypadku ranibizumabu zdolność do redukcji grubości centralnej siatkówki.

Wyniki metaanaliz *Kodjikian 2014* i *Jiang 2014* wskazują na porównywalną skuteczność bewacyzumabu i ranibizumabu pod względem poprawy ostrości widzenia.

Wyniki analizy bezpieczeństwa bewacyzumabu zaprezentowano w poniższej tabeli. W przypadku metaanalizy *Solomon 2014*, odstąpiono od prezentacji jej wyników, bowiem autorzy tej publikacji zalecili, aby w kwestii oceny bezpieczeństwa bewacyzumabu odnosić się do bardziej aktualnego przeglądu Cochrane'a, tj. *Moja 2014*.

Tabela 9. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki	Wnioski
<p>Moja 2014</p>	
<p><u>BEV vs RAN, najdłuższy okres obserwacji:</u></p> <p>Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: RR=1,10 (95%CI: 0,78;1,57), p=0,58, N=3338 (8 badań)</p> <p>Wszystkie ogólnoustrojowe ciężkie zdarzenia niepożądane: RR=1,08 (95%CI: 0,90;1,31), p=0,42, N=3665 (9 badań)</p> <p>Tętniczne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe: RR=0,92 (95%CI: 0,62; 1,37), p=0,68, N=3190 (6 badań)</p> <p>Infekcja: RR=1,34 (95%CI: 0,97; 1,86), p=0,080, N=3190 (6 badań)</p> <p>Zawał mięśnia sercowego: RR=0,84 (95%CI: 0,42; 1,66), p=0,62, N=3190 (6 badań)</p> <p>Krwotoki (inne niż oczne): RR=0,39 (95%CI: 0,08; 1,85), p=0,23, N=1256 (3 badania)</p> <p>Udar mózgu: RR=0,83 (95%CI: 0,42; 1,66), p=0,61, N=3190 (6 badań)</p> <p>Zdarzenia naczyniowe związane leczeniem anti-VEGF: RR=1,03 (95%CI: 0,52; 2,05), p=0,94, N=1823 (3 badania)</p> <p>Zaburzenia serca (wg MedDRA): RR=1,20 (95%CI: 0,89; 1,61), p=0,23, N=2441 (4 badania)</p> <p>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wg MedDRA): RR=1,82 (95%CI: 1,04; 3,19), p=0,035, N=3190 (6 badań)</p> <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (wg MedDRA): RR=1,93 (95%CI: 0,32; 11,65), p=0,47, N=1256 (3 badania)</p>	<p>W grupie BEV stwierdzono istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz wszystkich ogólnoustrojowych ciężkich zdarzeń niepożądanych (tylko w przypadku metody fixed-effect a nie random effect, wynik na granicy istotności statystycznej) w porównaniu do grupy RAN.</p> <p>Ryzyko zgonu w grupie RAN wyniosło 3,4%, a w grupie BEV 3,7%.</p> <p>Ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego wyniosło w grupie RAN 22,2%, a w grupie BEV 24%.</p> <p>Wykluczenie z metaanalizy badania LUCAS oraz badań niepublikowanych skutkowało zwiększeniem ryzyka wystąpienia wszystkich ogólnoustrojowych ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie BEV.</p> <p>W przypadku pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.</p>

<p>Nowotwory: złośliwe łagodne, nieokreślone (wg MedDRA): RR=1,00 (95%CI: 0,68; 1,46), p=0,99, N=3190 (6 badań)</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego (wg MedDRA): RR=1,13 (95%CI: 0,77; 1,68), p=0,53, N=3190 (6 badań)</p> <p>Zaburzenia oddechowe, w obrębie piersi oraz śródpiersia (wg MedDRA): RR=0,94 (95%CI: 0,42; 2,12), p=0,89, N=1256 (3 badania)</p> <p>BEV vs RAN (metoda fixed effects): Wszystkie ogólnoustrojowe ciężkie zdarzenia niepożądane: RR=1,12 (95%CI: 1,00; 1,26), p=0,044, N=3665 (9 badań)</p> <p>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (MedDRA): RR=1,93 (95%CI: 1,20; 3,11), p=0,0066, N=3190</p> <p>W przypadku pozostałych punktów końcowych brak różnic istotnych statystycznie (jak w wynikach powyżej)</p> <p>BEV vs RAN, okres obserwacji – 1 rok: Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: RR=1,23 (95%CI: 0,72; 2,10), p=0,45, N=3218 (7 badań)</p> <p>Wszystkie ogólnoustrojowe ciężkie zdarzenia niepożądane: RR=1,11 (95%CI: 0,90; 1,37), p=0,33, N=3545 (8 badań)</p> <p>BEV vs RAN, wszystkie ogólnoustrojowe ciężkie zdarzenia niepożądane (z wyłączeniem badania CATT): Wszystkie ogólnoustrojowe ciężkie zdarzenia niepożądane: RR=1,01 (95%CI: 0,82; 1,25), p=0,92, N=2480 (8 badań)</p> <p>BEV vs RAN, wszystkie ogólnoustrojowe ciężkie zdarzenia niepożądane (z wyłączeniem badania LUCAS): Wszystkie ogólnoustrojowe ciężkie zdarzenia niepożądane: RR=1,19 (95%CI: 1,06; 1,34), p=0,0038, N=3233 (8 badań)</p> <p>BEV vs RAN (z wyłączeniem badań niepublikowanych): Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: RR=1,12 (95%CI: 0,78; 1,62), p=0,53, N=2745 (6 badań)</p> <p>Wszystkie ogólnoustrojowe ciężkie zdarzenia niepożądane: RR=1,21 (95%CI: 1,06; 1,37), p=0,0035, N=2745 (6 badań)</p>	
Kodjikian 2014	
<p>BEV vs RAN (metoda fixed effect): Ogólnoustrojowe ciężkie zdarzenia niepożądane po 1 roku*: OR=1,34 (95%CI: 1,08; 1,66), p=0,01 (GEFAL, MANTA, IVAN, CATT, Subramanian)</p> <p>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: OR=2,23 [1.09; 4.57], p=0,03 (5 badań)</p> <p>Infekcja: OR=1,61 [0.99; 2.64], p= 0,06 (5 badań)</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego: OR=1.07 [0.61; 1.87], p= 0,82 (5 badań)</p> <p>Nowotwór, łagodny lub złośliwy: OR=0.97 [0.52;1.81], p= 0,93 (5 badań)</p> <p>Zaburzenia serca: OR=1.06 [0.66; 1.69], p= 0,82 (4 badania)</p> <p>Zawał mięśnia sercowego: OR=0.83 [0.32; 2.10], p= 0,69 (5 badań)</p> <p>Udar mózgu: OR=0.67 [0.23; 1.97], p= 0,47 (6 badań)</p> <p>Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wg APTC: OR=0.82 [0.42; 1.59], p=0,55 (5 badań)</p> <p>Żylne zdarzenia zakrzepowe: OR=2.78 [0.82; 9.45], p= 0,10 (4 badania)</p> <p>Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: OR=1.32 [0.74; 2.36], p= 0,35 (6 badań)</p> <p>Zapalenie wnętrza gałki ocznej: OR=1.33 [0.33; 5.37], p= 0,69 (4 badania)</p> <p>Ciężkie krwotoki (nie oczne): OR=3.77 [0.62; 22.90], p=0,15 (2 badania)</p> <p>Ciężkie oczne zdarzenia niepożądane:</p>	<p>Stwierdzono istotnie statystycznie więcej przypadków ogólnoustrojowych ciężkich zdarzeń niepożądanych po 1 roku oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych w grupie BEV w porównaniu z grupą RAN (tylko w przypadku metody fixed-effect).</p> <p>W przypadku pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.</p>

OR=1,78 [0.87; 3.63], p= 0,11 (5 badań)	
Chen 2014	
<p>Zgon po 1 roku: RR=1,28 (0,72; 2,30), P=0,40, N=2486 (CATT, GEFAL, IVAN, MANTA)</p> <p>Zgony po 2 roku: RR=1,12 (0,76; 1,65), P=0,56, N=1795 (CATT, IVAN)</p> <p>Tętnicze zdarzenia zakrzepowe po 1 roku: RR=0,94 (0,52; 1,69), P=0,84, N=2486 (CATT, GEFAL, IVAN, MANTA)</p> <p>Tętnicze zdarzenia zakrzepowe po 2 roku: RR=0,98 (0,64; 1,51), P=0,94, N=1795 (CATT, IVAN)</p> <p>Żyłne zdarzenia zakrzepowe po 1 roku: RR=3,06 (0,83; 1,25), P=0,09, N=2169 (CATT, GEFAL, IVAN)</p> <p>Żyłne zdarzenia zakrzepowe po 2 roku: RR=2,42 (0,93; 6,28), P=0,07, N=1795 (CATT, IVAN)</p> <p>Min. 1 ciężkie ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane po 1 roku: RR=1,24 (1,04; 1,48), P = 0,02, N=2486 (CATT, GEFAL, IVAN, MANTA)</p> <p>Min. 1 ciężkie ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane po 2 roku: RR=1,20 (1,05; 1.37), P=0.008, N=1795 (CATT, IVAN)</p>	<p>Stwierdzono istotnie statystycznie więcej zdarzeń w grupie BEV dotyczących min. 1 ciężkiego ogólnoustrojowego zdarzenia niepożądanego po 1 i 2 roku w porównaniu do grupy RAN.</p> <p>Brak różnic istotnych statystycznie w punktach końcowych: liczba zgonów, tętnicze zdarzenia zakrzepowe, żyłne zdarzenia zakrzepowe.</p>
Schmucker 2012	
<p>Ciężkie oczne zdarzenia niepożądane po 1 roku: RR=2,77 (95%CI: 1,18; 6,54), p=0,6095, N=1317 (CATT, Subramanian 2010, Biswas 2011).</p> <p>Ciężkie infekcje i zaburzenia żołądkowo-jelitowe: RR=1,3 (1,0; 1,7), p=nie podano, N=1185 (CATT).</p> <p>Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (nieprowadzące do zgonu: zawał mięśnia sercowego i udar mózgu) po 1 roku: RR=0,80 (95%CI: 0,30; 2,13), p=0,9036, N=1213 (CATT, Subramanian 2010)</p> <p>Ciężkie krwotoki (inne niż oczne): RR=3,75 (95%CI: 0,62; 22,52), p=0,493, N=1185 (CATT)</p> <p>Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: RR=1,72 (95%CI: 0,78; 3,80), p=0,7023, N=1213 (CATT, Subramanian 2010)</p>	<p>Istotnie statystycznie więcej zdarzeń w grupie BEV dotyczących ciężkich ocznych zdarzeń niepożądanych po 1 roku oraz ciężkich infekcji i zaburzeń żołądkowo-jelitowych po 1 roku.</p> <p>Brak różnic istotnych statystycznie w punktach końcowych: tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, ciężkie krwotoki (inne niż oczne), zgon z jakiegokolwiek przyczyny.</p>

* z wyłączeniem zdarzeń w obrębie oka

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa

W najbardziej aktualnej i najobszerniejszej metaanalizie - przeglądzie systematycznym Cochrane'a *Moja 2014* nie stwierdzono różnic pomiędzy BEV a RAN pod względem liczby zgonów, wszystkich ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych czy też ich podtypów występujących w trakcie 2 pierwszych lat leczenia. Wykluczenie z metaanalizy badania LUCAS oraz badań niepublikowanych skutkowało zwiększeniem ryzyka wystąpienia wszystkich ogólnoustrojowych ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie BEV. Różnicę na niekorzyść BEV stwierdzono natomiast w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Ryzyko zgonu w obu grupach było zbliżone i wyniosło 3,4% dla RAN i 3,7% dla BEV. Również ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego było podobne w obu grupach (22,2% dla RAN, 24% dla BEV). Wg autorów dostępne dane są niejednoznaczne i mogą różnić się w przypadku oceny ryzyka dla poszczególnych pacjentów, jednak sumarycznie, jeśli różnica w bezpieczeństwie bewacyzumabu i ranibizumabu istnieje, to jest ona niewielka. Przyjęcie zasady stosowania ranibizumabu zamiast bewacyzumabu jako rutynowej interwencji w nAMD ze względu na bezpieczeństwo ogólnoustrojowe nie znajduje potwierdzenia w dostępnych dowodach naukowych. Wyniki i jakość badań powinny być zweryfikowane ponownie, po opublikowaniu wszystkich badań klinicznych.

W metaanalizie *Chen 2014* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami pod względem częstości zgonów, tętnicznych lub żylnych zdarzeń zakrzepowych. Natomiast stwierdzono istotnie statystycznie więcej zdarzeń w grupie BEV dotyczących wystąpienia min. 1 ciężkiego ogólnoustrojowego zdarzenia niepożądanego po 1 i 2 roku w porównaniu do grupy RAN.

Wyniki metaanalizy *Kodjikian 2014* wskazują, iż w porównaniu z RAN, podanie BEV wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Dostępne dane nie wskazują, jaki rodzaj zdarzeń niepożądanych występuje częściej.

W metaanalizie *Schmucker 2012* stwierdzono większe w grupie BEV niż w grupie RAN ryzyko wystąpienia ciężkich ocznych zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich infekcji i zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Zdaniem autorów istnieje potrzeba przeprowadzenia badań klinicznych mających na celu nie tylko ocenę skuteczności klinicznej, ale również bezpieczeństwa.

4.3. Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe

Przeprowadzono wyszukiwanie informacji na temat bezpieczeństwa doszklistkowego stosowania bewacyzumabu na stronach następujących urzędów i agencji:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) – www.urpl.gov.pl
- European Medicines Agency (EMA) - www.ema.europa.eu
- U.S. Food and Drug Administration (FDA) – www.fda.gov

URPL

Komunikat z dn. 09.02.2009 r.

Temat: Zgłoszenia ciężkich zapaleń gałki ocznej i jałowych zapaleń wnętrza gałki ocznej po niezgodnym z zatwierdzonymi wskazaniami doszklistkowym stosowaniu produktu Avastin (bewacyzumab) w Kanadzie

- Do 26 listopada 2008 r. do firmy Roche wpłynęły informacje o 2 ogniskach w Kanadzie, obejmujących łącznie 25 spontanicznie zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u pacjentów po niezgodnym z zatwierdzonymi wskazaniami doszklistkowym podaniu porcji produktu Avastin z serii B3002B028. Objawy obejmowały podrażnienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie i męty w ciele szklistym, związane z reakcją komórkową w przedniej i tylnej części gałki ocznej, o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, czasem z wykryciem fibryny w komorze przedniej. Nie potwierdzono przypadków zakaźnego zapalenia wnętrza gałki ocznej z dodatnim wynikiem posiewu.
- Firma Roche dokonała przeglądu wszystkich danych uzyskanych w wyniku analizy tej serii i wszystkie badane parametry znajdowały się w granicach normy ustalonych dla zatwierzonego sposobu stosowania produktu Avastin.
- Zgłoszenia zdarzeń niepożądanych związanych z niezgodnym z zatwierdzonymi wskazaniami doszklistkowym podaniem tej szczególnej serii produktu Avastin wpłynęły wyłącznie z Kanady.
- Nic nie wskazuje na to, aby podczas stosowania omawianej serii w onkologii występowały jakiegokolwiek wyjątkowe zdarzenia niepożądane.
- Niewielka liczba spontanicznych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych z doszklistkowym podaniem produktu Avastin wpłynęła z kilku państw, w tym z państw członkowskich UE. Zdarzenia te nie były związane z określonymi seriami produktu Avastin.
- Nie określono związku przyczynowego między stosowaniem produktu Avastin a wyżej wymienionymi zdarzeniami, dotychczasowe zgłoszenia są obecnie analizowane.
- Metody produkcji, postać farmaceutyczna oraz dawkowanie produktu Avastin zostały opracowane do stosowania dożylnego w onkologii.
- Firma Roche nie badała stosowania ani nie ubiegała się o dopuszczenie produktu Avastin do stosowania w okulistyce.
- Zastosowanie produktu Avastin w okulistyce nie zostało dotychczas zatwierdzone przez żaden organ kontroli leków na świecie.

Avastin jest pakowany w jednorazowe, jałowe, niezawierające konserwantów fiołki; praktyka dzielenia zawartości jednorazowych fiołek produktu Avastin na mniejsze porcje do podania śródgałkowego może wiązać się z zanieczyszczeniem produktu.

Informacja z bazy danych Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych [pismo Prezesa URPL z dnia 31.10.2014 r., znak: UR.DML.440.0027.2014.MM.1, przekazane przez MZ pismem z dn. 14.11.2014 r., znak: MZ-PLA-4610-253(6)/ISU/14]

W okresie od 01.01.2012 r. do 30.10.2014 r. z terenu Polski do URPL wpłynęły 3 indywidualne raporty dotyczące działań niepożądanych, związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu okulistycznym. Wskazaniem do zastosowania bewacyzumabu u wszystkich 3 pacjentów było zwyrodnienie plamki i bieguna tylnego (ICD-10 H35.3). U pierwszego pacjenta stwierdzono

ból i zaczerwienieni oka, u drugiego: ból i zaczerwienienie oka oraz wysięk w prawym oku, natomiast u trzeciego: ból i zaczerwienienie oka powierzchniowe, wysięk w lewym oku oraz krwotok do komory przedniej lewego oka. Brak informacji o ciężkości ww. działań niepożądanych.

W opinii analityków AOTM nie zmienia to profilu bezpieczeństwa leku ani stosunku korzyści do ryzyka.

EMA

Nie odnaleziono komunikatów odnośnie bezpieczeństwa iniekcji doszklistkowych bewacyzumabu.

FDA

Komunikat z marca 2013 r.

FDA informowało o przypadkach wewnątrzgałkowych infekcji u 5 pacjentów po iniekcji bewacyzumabu. Produkt został użyty poza wskazaniem rejestracyjnym (zwyrodnienie plamki) przez lekarzy oftalmologów. Lekarze ci zostało powiadomieni o natychmiastowym zaprzestaniu podawania wskazanych w komunikacie partii leku.

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm344377.htm>,
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm344664.htm>,
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm345019.htm>

Informacje na temat doszklistkowego stosowania bewacyzumabu z ChPL Avastin:

Stosowanie do ciała szklistego gałki ocznej

Avastin nie jest wytwarzany do podawania do ciała szklistego gałki ocznej.

Zaburzenia oka

Donoszono o pojedynczych przypadkach oraz seriach ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących oka, zgłaszanych po niezgodnym z rejestracją podaniu produktu Avastin do ciała szklistego gałki ocznej z fiolek przeznaczonych do zastosowania dożylnego u chorych na raka. Do tych działań niepożądanych należało: zakaźne zapalenie struktur wewnętrznych oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, takie jak jałowe wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklistego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie warstwy barwnikowej siatkówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, krwawienie wewnątrzgałkowe, takie jak krwotok do ciała szklistego lub krwotok siatkówkowy, krwawienie spojówkowe. Niektóre z powyższych działań spowodowały utratę wzroku różnego stopnia, łącznie z trwałą ślepotą.

Zaburzenia ogólnoustrojowe po zastosowaniu do ciała szklistego oka

Terapia anty-VEGF (VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń) zastosowana do ciała szklistego gałki ocznej może powodować zmniejszenie stężenia krążącego VEGF. Po zastosowaniu inhibitorów VEGF we wstrzyknięciu do ciała szklistego gałki ocznej zgłaszano przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym krwawienia niedotyczące gałki ocznej oraz epizody tętnicznej zakrzepicy zatorowej.

Lek Avastin został wynaleziony i stworzony do leczenia chorych na raka poprzez wstrzyknięcie leku do krwiobiegu. Nie został wynaleziony ani stworzony do wstrzyknięcia do oka. W związku z tym nie jest zarejestrowany do zastosowania w ten sposób. Po podaniu leku Avastin do oka (stosowanie niezgodne z rejestracją) mogą wystąpić poniższe działania niepożądane:

- Zakażenie lub zapalenie gałki ocznej,
- Zaczerwienienie oka, ruchome punkty lub plamy w polu widzenia (mroczki), ból oka,
- Błyski światła z mroczkami, które mogą prowadzić do częściowej utraty wzroku,
- Wzrost ciśnienia śródgałkowego,
- Krwawienie wewnątrz oka.

Źródło: ChPL Avastin

5. Koszty bezpośrednie

Aktualnie produkt leczniczy Avastin (bewacyzumab) refundowany jest w ramach programów lekowych: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” oraz „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”. Na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/71/akt.pdf - aktualne na dzień przekazywania opracowania) można stwierdzić, że w Polsce finansowane są dwie postaci bewacyzumabu:

- Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml (kod EAN: 5909990010486);
- Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml (kod EAN: 5909990010493).

W poniższej tabeli przedstawiono ceny powyższych produktów leczniczych.

Tabela 10. Ceny leków zawierających substancję czynną bewacyzumab

Lek	EAN	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]
Avastin, 100 mg	5909990010486	1 250	1 350	1 417,50
Avastin, 400 mg	5909990010493	5 000	5 400	5 670

Na podstawie badań uwzględnionych w ramach analizy klinicznej przyjęto dawkowanie bewacyzumabu na poziomie 1,25 mg na jedno podanie. Wynika z tego, że mniejsze opakowanie zawiera 80 dawek leku, natomiast większe 320 dawek. Koszt pojedynczej dawki, w oparciu o cenę hurtową oszacowano na 17,72 PLN (bez względu na opakowanie). Natomiast przyjmując założenie, że na jedno podanie leku używana jest 1 fiolka leku można przyjąć, że koszt dawki to 1 417,50 PLN (koszt mniejszego opakowania). Powyższe koszty oszacowano bazując na cenie hurtowej leku uzyskanej z obwieszczenia MZ.

Na podstawie wniosków refundacyjnych dla produktów leczniczych Eylea (aflibercept) oraz Lucentis (ranibizumab) można przyjąć następujące koszty dla tych leków:

- Lucentis 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, fiolka 0,23 ml – ██████ PLN bez RSS; ██████ z RSS (ceny hurtowe);
- Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, ampułkostrzykawka 0,09 ml – ██████ PLN (cena hurtowa);

Zgodnie z ChPL Lucentis dawka ranibizumabu to 0,5 mg na jedno podanie, więc koszt dawki wynosi ██████ PLN (bez RSS); ██████ PLN (z RSS), na podstawie ilości zużytych mg. Zakładając, że na jedno podanie zostanie wykorzystane jedno opakowanie leku koszt jednego podania to ██████ PLN (bez RSS); ██████ PLN (z RSS).

Zgodnie z ChPL Eylea dawka afliberceptu to 2 mg na jedno podanie, więc koszt dawki wynosi ██████ PLN, na podstawie ilość zużytych mg substancji. Zakładając, że na jedno podanie zostanie wykorzystane jedno opakowanie leku koszt jednego podania to ██████ PLN.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednego podania poszczególnych leków.

Tabela 11. Koszt jednego podania poszczególnych leków

Lek	Koszt jednego podania na podstawie ilości zużytych mg [PLN]	Koszt jednego podania = koszt jednego opakowania leku [PLN]
Avastin (bewacyzumab)	17,72	1 417,50
Lucentis (ranibizumab)	██████	██████
Eylea (aflibercept)	██████	██████

* - koszt bez RSS / z RSS

Nie uwzględniono kosztów związanych z podaniem leku, diagnostyką oraz monitorowaniem leczenia uznając te kategorie kosztów za koszty nieróżnicujące.

Aktualnie bewacyzumab, jako przeciwciało monoklonalne, może być stosowany w ramach JGP B02 „Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF/ rekombinowanego białka fuzyjnego”. Na podstawie Zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6102>) koszt tego świadczenia to około: 50 pkt x 52 PLN = 2 600 PLN (iloczyn liczby punktów i średniego kosztu za 1 punkt). Wartość punktowa tego świadczenia jest zgodna z wartością proponowaną w projekcie zarządzenia Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, do którego można składać opinie do dnia 26 listopada 2014r. (<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=17&artnr=6360>). W ramach JGP B02 mogą być stosowane również ranibizumab oraz aflibercept. Zatem w sytuacji obecnej koszt stosowania poszczególnych substancji leczniczych (bewacyzumab, ranibizumab i aflibercept) jest taki sam i wynosi około **2 600 PLN**. W ramach kosztu powyższego ryczału uwzględnione są koszty związane z lekiem, jego podaniem, diagnostyką oraz monitorowaniem leczenia – na podstawie Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, załącznik nr 10 (<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5855>), badania przy kwalifikacji do udzielenia świadczenia to:

- badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;
- OCT (optyczna koherentna tomografia);
- fotografia dna oka;
- angiografia fluoresceinowa (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia – angiografia indocyjaninowa),

natomiast badania przeprowadzane przy kolejnym udzielaniu świadczenia oraz w trakcie monitorowania leczenia to:

- badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;
- OCT (optyczna koherentna tomografia);
- opcjonalnie - fotografia dna oka;
- opcjonalnie - angiografia fluoresceinowa (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia – angiografia indocyjaninowa). Obowiązkowe jest wykonanie angiografii fluoresceinowej raz na 12 miesięcy (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia – wykonanie angiografii indocyjaninowej).

Nie rozpatrywano kosztów potencjalnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych leków ponieważ dane kliniczne dla porównania bewacyzumabu z ranibizumabem są niejednoznaczne w tej kwestii (patrz analiza kliniczna oraz Teper 2014), natomiast dla porównania bewacyzumabu z afliberceptem brak badań bezpośrednio porównujących te substancje.

6. Wielkość populacji

Na podstawie publikacji Stankiewicz 2010, można stwierdzić, że w Polsce chorych na AMD jest od 1,2 do 1,5 mln osób, z czego ok. 10-15% cierpi na postać wysiękową. Oznacza to, że chorych z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem jest w Polsce od 120 do 225 tys. W publikacji Montoya 2010 podano, że postać wysiękowa AMD stanowi 20% wszystkich raportowanych przypadków AMD, zgodnie z tym liczbę chorych na wAMD w Polsce można oszacować na zakres 240 do 300 tys.

W publikacji Klein 2006 oszacowano częstość występowania AMD wśród rasy białej na 5,4%, uwzględniając wielkość populacji Polski z dnia 31.12.2013 roku (dane GUS - <http://stat.gov.pl/>), można oszacować, że w Polsce jest około 2,08 mln chorych na AMD, z czego 10-20% choruje na postać wysiękową (Stankiewicz 2010, Montoya 2014), więc chorych na wAMD jest od 208 do 416 tys.

W publikacji Augood 2006 podano, że częstość występowania neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w populacji powyżej 65 r. ż. to 2,29% (na podstawie danych z 7 krajów europejskich (Norwegia, Estonia, Irlandia Północna, Francja, Włochy, Grecja i Hiszpania). Wykorzystując dane z powyższej publikacji oraz dane GUS, stan na dzień 31.12.2014 r. (<http://stat.gov.pl/>), można oszacować, że pacjentów z wAMD powyżej 65 r. ż. w Polsce jest około 161 tys.

Zgodnie zaś z szacunkami NFZ z 2010 r. (Zarządzenie Nr 30/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2010 r.; <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4131>) w Polsce jest ok. 84 000 pacjentów cierpiących na wysiękową postać AMD w różnych fazach jej rozwoju.

Na podstawie danych epidemiologicznych szacowana liczba chorych na wAMD w Polsce mieści się z bardzo szerokim zakresem 84 – 416 tys.

Aktualnie aby pacjent chory na wAMD w Polsce miał dostęp do leczenia musi spełniać następujące kryteria:

- obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzona w OCT (optycznej koherentnej tomografii) i angiografii fluoresceinowej;
- wiek powyżej 50 roku życia;
- wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego);
- ostrość wzroku w leczonym oku 0,1-0,5 określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
- zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych;
- brak dominującego zaniku geograficznego;
- brak dominującego wylewu krwi.

Z powodu braku precyzyjnych danych mogących posłużyć do oszacowania odsetka pacjentów chorych na wAMD, których potencjalnie mogłoby objąć leczenie, nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia. W opracowaniu NFZ (Zarządzenie Nr 30/2010/DGL Prezesa NFZ) pada stwierdzenie: „Polsce jest ok. 84 000 pacjentów cierpiących na wysiękową postać AMD w różnych fazach jej rozwoju, z których jednak większość nie kwalifikuje się do leczenia iniekcjami doszkliskowymi (zgodnie z powyższymi kryteriami – przy. analityka)”.

Na podstawie publikacji Augood 2006 można przyjąć, że 32,67% pacjentów z wAMD wykazuje również zanik geograficzny siatkówki, nie sprecyzowano jednak czy był to zanik dominujący. Dane te pochodzą również z niewielkiej próbki, więc obciążone są dużą niepewnością. Autorzy publikacji Teper 2014 zwracają uwagę, że pacjenci z zanikiem geograficznym siatkówki w okolicy dołka nie kwalifikują się do terapii (nie pada stwierdzenie o dominującym zaniku geograficznym). Przyjmując, więc założenie, że pacjenci z zanikiem geograficznym siatkówki nie będą kwalifikowani do leczenia można oszacować, że pacjentów, którzy mogą być leczeni jest w Polsce od 57 do 280 tys. (szacunek ten nie uwzględnia pozostałych kryteriów kwalifikacji do leczenia). Należy jednak zwrócić uwagę, że wynik ten jest obciążony niepewnością związaną z jakością wykorzystanych danych.

Na podstawie publikacji Teper 2014 można wnioskować, że w Polsce jedynie 5-10% populacji jest prawidłowo leczona. W publikacji nie podano jednoznacznie co oznacza prawidłowe leczenie. Sugeruje się, że powszechnie przyjmowanym założeniem jest podanie na początku leczenia 3 iniekcji w miesięcznych odstępach, lecz dalsze leczenie jest nadal przedmiotem badań. Pada stwierdzenie, że pacjenci powinni otrzymywać leki nie rzadziej niż co 3 miesiące, co jest arbitralnie uznawaną granicą. Można więc wnioskować, że jako minimum pacjent prawidłowo leczony powinien otrzymać 6 iniekcji inhibitorów VEGF w pierwszym roku leczenia i minimum 4 iniekcje w kolejnych latach. Autorzy zauważają również, że najlepsze wyniki uzyskiwano po comiesięcznych iniekcjach ranibizumabu (12 podań w roku). Przyjmując zatem, że prawidłowe leczenie to podanie minimum 4 iniekcji, a maksymalnie 12 iniekcji oraz, że w roku 2013 roku wykonano 16 620 iniekcji doszkliskowych można oszacować, że w Polsce w 2013 roku prawidłowo leczonych było od 1 385 (12 iniekcji rocznie) do 4 155 pacjentów (4 iniekcje rocznie). Na tej podstawie można oszacować, że wszystkich pacjentów wymagających leczenia w Polsce w 2013 roku było od 13 850 (12 iniekcji w roku, 10% prawidłowo leczonych) do 83 100 pacjentów (4 iniekcje rocznie, 5% prawidłowo leczonych). Wykorzystując dane w powyższej publikacji nie możliwe jest precyzyjne oszacowanie populacji chorych na wAMD wymagających leczenia w Polsce (zakres od około 14 do 83 tys. pacjentów).

Na podstawie danych NFZ (dane uzyskane w ramach oceny leku Lucentis – pismo znak: NFZ/CF/D002/2014/076/1074/W/27514/ROT z dnia 8 września; do dnia przekazywania niniejszego opracowania nie otrzymano od NFZ odpowiedzi na pismo związane z opracowywanym tematem) można wnioskować, że w 2013 roku w ramach JGP B02 leczonych było 6 620 pacjentów, natomiast w okresie od stycznia do czerwca 2014 5 587 pacjentów. Dane NFZ wskazują również, że liczba pacjentów w latach 2011-2013 oraz I-VI 2014 r. sprawozdanych do SI OW NFZ z rozpoznaniem zasadniczym ICD-10 H35.3 Zwrodnienie plamki i bieguna tylnego wynosiła odpowiednio 73 001, 94 443, 113 659 oraz 81 169 pacjentów.

Nie przyjmując założenia, że płatnik publiczny zwiększy w drastyczny sposób środki finansowe na leczenie chorych z wAMD (Agencja nie posiada jakichkolwiek danych na temat planowanych wydatków na leczenie wAMD), wydaje się że szacowanie wielkości rzeczywiście leczonej populacji w oparciu o dane ze statystyk JGP jest bardziej wiarygodne niż szacowanie wielkości tej populacji w oparciu o dane epidemiologiczne.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w zleceniu nie sprecyzowano na jakich warunkach bewacyzumab miałyby zostać objęte refundacją i jakiej subpopulacji miałyby potencjalna refundacja dotyczyć, z tego powodu przyjęto założenia zgodne ze stanem obecnym (możliwość refundacji bewacyzumabu z kryteriami analogicznymi do istniejących w ramach JGP B02).

7. Ograniczenia analizy


- Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji Thulliez 2014, co uniemożliwiło włączenie jej do niniejszej analizy.
- Zarówno badanie IVAN jak i CATT nie było zaprojektowane by wykryć różnice dotyczące szkodliwości stosowania interwencji [Chakravarthy 2013].
- Żadne z badań RCT włączonych do metaanalizy Kodjikian 2014 nie było zaprojektowanych lub nie miało wystarczającej mocy, aby ocenić bezpieczeństwo.
- Ograniczone raportowanie zdarzeń niepożądanych w badaniach RCT (Moja 2014).
- W badaniu Subramanian 2010 stwierdzono wyższą skuteczność bewacyzumabu pod względem poprawy ostrości widzenia w porównaniu do ranibizumabu, jednak badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby wykryć różnice [Jiang 2014].

8. Podsumowanie

8.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Opinii udzielił tylko jeden ekspert spośród czterech do których zwrócono się z prośbą o opinię.

Tabela 7. Opinie ekspertów ankietowanych przez AOTM

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych
	Jedynie pod warunkiem uzyskania rejestracji w tym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none">• brak rejestracji w powyższym wskazaniu• brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzących z badań evidence level I• brak rzetelnych i wiarygodnych danych dotyczących działań niepożądanych• liczba zgłaszanych działań niepożądanych leku Avastin jest najprawdopodobniej zaniżona• nie są znane koszty leczenia możliwych działań niepożądanych po dożylnym podaniu leku Avastin• koszty leczenia możliwych działań niepożądanych mogą stanowić obciążenie dla płatnika

8.2. Kluczowe informacje i wnioski z opracowania

Przedmiot wniosku

Zlecenie MZ dotyczy przygotowania analizy obejmującej skuteczność i bezpieczeństwo leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), w tym analizy porównawczej ze skutecznością i bezpieczeństwem technologii alternatywnych wraz z podaniem wielkości populacji docelowej oraz kosztów bezpośrednich w przypadku objęcia ww. leku refundacją w przedmiotowym wskazaniu pozarejestacyjnym. Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem to stan zmian w strukturze plamki połączony z podsiatkówkowymi wylewami krwi, obecnością różnorodnych twardych i miękkich druz połączonych z uszkodzeniami ściany

naczyń krwionośnych, wysiękowymi zmianami oraz z odkładaniem się złogów wapnia w siatkówce oka. Odwarstwienia barwnika siatkówkowego, często połączone są z jego przedarciem oraz z tworzeniem podsiatkówkowych błon naczyniowo-włóknistych. Choroba prowadzi do trwałych zmian w siatkówce i naczyniówce, w wyniku których dochodzi do nieodwracalnej, częściowej lub prawie całkowitej utraty widzenia. Występuje w dwóch postaciach – łagodniejszej o powolnym przebiegu, tzw. postaci suchej (85–90% chorych), i często przebiegającej bardzo szybko – postaci wilgotnej (10–15%). Postać mokra w zdecydowanej większości odpowiedzialna jest za znaczące uszkodzenie widzenia ze ślepotą włącznie. W postaci wysiękowej czyli neowaskularnej, zwanej też mokrą pojawiają się nawrotowe wylewy krwi – najczęściej z naczyń włosowatych naczyniówki oka związane z zaburzeniem przepuszczalności naczyń.

Według WHO w 2020 roku w wyniku zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem będzie na świecie aż 75 mln ludzi niewidomych i aż 270 mln słabowidzących. Rocznie przybywa 50 000 chorych na formę wysiękową AMD.

Opis ocenianej technologii

Avastin (25 mg/ml) jest dostępny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Każdy mililitr koncentratu zawiera 25 mg bewacyzumabu.

Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego. Należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L01XC07).

Mechanizm działania bewacyzumabu polega na wiązaniu się z czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

Zarejestrowane wskazania do stosowania Avastinu obejmują leczenie nowotworów, natomiast analizowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym. W przypadku AMD, stosowanie Avastinu polega na doszkliskowej iniekcji tego preparatu.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii medycznych można zaliczyć inne preparaty z grupy inhibitorów VEGF: ranibizumab i aflibercept.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie zgromadzonych dowodów naukowych w postaci metaanaliz badań RCT, można stwierdzić, iż bewacyzumab i ranibizumab cechują się podobną skutecznością pod względem poprawy ostrości widzenia. Natomiast część badań wskazywała na korzystniejszy wpływ ranibizumabu na poprawę cech anatomicznych oka.

Bezpieczeństwo

W najbardziej aktualnej i najobszerniejszej metaanalizie - przeglądzie systematycznym Cochrane'a *Moja 2014* różnicę na niekorzyść BEV zaobserwowano w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych (RR=1,93). Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy BEV a RAN pod względem liczby zgonów, wszystkich ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych czy też ich podtypów występujących w trakcie 2 pierwszych lat leczenia. Wykluczenie z metaanalizy badania LUCAS oraz badań niepublikowanych skutkowało zwiększeniem ryzyka wystąpienia wszystkich ogólnoustrojowych ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie BEV. Ryzyko zgonu w obu grupach było zbliżone i wyniosło 3,4% dla RAN i 3,7% dla BEV. Również ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego było podobne w obu grupach (22,2% dla RAN, 24% dla BEV). Wg autorów dostępne dane są niejednoznaczne i mogą różnić się w przypadku oceny ryzyka dla poszczególnych pacjentów, jednak sumarycznie, jeśli różnica w bezpieczeństwie bewacyzumabu i ranibizumabu istnieje, to jest ona niewielka. Przyjęcie zasady stosowania ranibizumabu zamiast bewacyzumabu jako rutynowej interwencji w nAMD ze względu na bezpieczeństwo ogólnoustrojowe nie znajduje potwierdzenia w dostępnych dowodach naukowych. Wyniki i jakość badań powinny być zweryfikowane ponownie, po opublikowaniu wszystkich badań klinicznych.

W metaanalizie *Chen 2014* zaobserwowano istotnie statystycznie więcej zdarzeń w grupie BEV dotyczących wystąpienia min. 1 ciężkiego ogólnoustrojowego zdarzenia niepożądanego w porównaniu do grupy RAN po 1 (RR=1,20) i po 2 roku (RR=1,24) obserwacji. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami pod względem częstości zgonów, tętnicznych lub żylnych zdarzeń zakrzepowych.

W jednej z metaanaliz (*Kodjikian 2014*) donoszono o większym ryzyku (o 34%) wystąpienia ciężkich ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych w przypadku BEV w porównaniu z RAN. W metaanalizie *Schmucker 2012* stwierdzono większe w grupie BEV niż w grupie RAN ryzyko wystąpienia ciężkich ocznych zdarzeń niepożądanych (RR=2,8) oraz ciężkich infekcji i zaburzeń żołądkowo-jelitowych (RR=1,3).

Analizując powyższe wyniki należy mieć na względzie różną liczbę włączanych do metaanaliz badań, a co za tym idzie większą bądź mniejszą liczebność populacji. Pod tym względem publikacją analizującą najliczniejszą populację była metaanaliza *Moja 2014*.

W ChPL Avastin zamieszczono doniesienia o pojedynczych przypadkach oraz seriach ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących oka, zgłaszanych po niezgodnym z rejestracją podaniu produktu Avastin do ciała szklistego gałki ocznej z fiolek przeznaczonych do zastosowania dożylnego u chorych na raka. Do tych działań niepożądanych należało: zakaźne zapalenie struktur wewnętrznych oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, takie jak jałowe wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklistego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie warstwy barwnikowej siatkówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, krwawienie wewnątrzgałkowe, takie jak krwotok do ciała szklistego lub krwotok siatkówkowy, krwawienie spojówkowe. Niektóre z powyższych działań spowodowały utratę wzroku różnego stopnia, łącznie z trwałą ślepotą.

Wg ChPL Avastin terapia anti-VEGF zastosowana do ciała szklistego gałki ocznej może powodować zmniejszenie stężenia krążącego VEGF. Po zastosowaniu inhibitorów VEGF we wstrzyknięciu do ciała szklistego gałki ocznej zgłaszano przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym krwawienia nie dotyczące gałki ocznej oraz epizody tętniczej zakrzepicy zatorowej. Po podaniu leku Avastin do oka (stosowanie niezgodne z rejestracją) mogą wystąpić poniższe działania niepożądane: zakażenie lub zapalenie gałki ocznej, zaczerwienienie oka, ruchome punkty lub plamy w polu widzenia (mroczki), ból oka, błyski światła z mroczkami, które mogą prowadzić do częściowej utraty wzroku, wzrost ciśnienia śródgałkowego czy krwawienie wewnątrz oka.

Z informacji z bazy danych Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPL wynika, iż w okresie od 01.01.2012 r. do 30.10.2014 r. do URPL wpłynęły z terenu Polski 3 indywidualne raporty dotyczące działań niepożądanych, związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu okulistycznym. U pacjentów stwierdzano: ból i zaczerwienienie oka, wysięk w oku, krwotok do komory przedniej lewego oka. Brak informacji o ciężkości ww. działań niepożądanych.

FDA w marcu 2013 r. otrzymała raporty o przypadkach wewnątrzgałkowych infekcji u 5 pacjentów po iniekcji bewacyzumabu. Produkt został użyty we wskazaniu pozarejestacyjnym – zwyrodnienie plamki.

Rekomendacje kliniczne

Odnalezione rekomendacje kliniczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego 2014 oraz American Academy of Ophthalmology 2014 zalecają terapię preparatami anti-VEGF: afliberceptem, ranibizumabem lub bewacyzumabem w leczeniu wysiękowej postaci AMD, która stanowi leczenie z wyboru w tym schorzeniu. Również europejskie wytyczne organizacji EURETINA z 2014 r. wymieniają bewacyzumab jako jeden z leków do zastosowania w nAMD.

Wg wytycznych brytyjskiego Royal College of Ophthalmologists 2013, w przypadku zalecania wewnątrzgałkowego podania bewacyzumabu niezwykle ważne jest, aby poinformować pacjentów o tym, że lek nie jest zarejestrowany do tego wskazania i że nie przeprowadzono typowych, rygorystycznych badań klinicznych ani niezależnej oceny przez organy ds. rejestracji leków.

Koszty bezpośrednie

Uwzględniono jedynie koszty leków (substancji czynnej), nie uwzględniono kosztów związanych z podaniem leku, diagnostyką oraz monitorowaniem leczenia uznając te kategorie kosztów za koszty nieróżnicujące. Nie rozpatrywano kosztów potencjalnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych leków ponieważ dane kliniczne dla porównania bewacyzumabu z ranibizumabem są niejednoznaczne w tej kwestii, natomiast dla porównania bewacyzumabu z afliberceptem brak badań bezpośrednio porównujących te substancje. Poniższe koszty oszacowano dla pojedynczego podania inhibitora VEGF.

Koszt pojedynczej dawki bewacyzumabu, bazując na zużytych mg substancji czynnej, oszacowano na 17,72 PLN. Natomiast przyjmując założenie, że na jedno podanie leku zużywana jest 1 fiołka leku można przyjąć, że koszt dawki to 1 417,50 PLN. Powyższe koszty oszacowano bazując na aktualnym obwieszczeniu MZ.

Zgodnie z ChPL Lucentis dawka ranibizumabu to 0,5 mg na jedno podanie, więc koszt dawki wynosi [REDACTED] PLN (bez RSS); [REDACTED] PLN (z RSS), na podstawie ilości zużytych mg. Zakładając, że na jedno podanie zostanie wykorzystane jedno opakowanie leku koszt jednego podania to [REDACTED] PLN (bez RSS [REDACTED] PLN (z RSS).

Zgodnie z ChPL Eylea dawka afliberceptu to 2 mg na jedno podanie, więc koszt dawki wynosi [REDACTED] PLN, na podstawie ilość zużytych mg substancji. Zakładając, że na jedno podanie zostanie wykorzystane jedno opakowanie leku koszt jednego podania to [REDACTED] PLN.

Wszystkie powyższe koszty oszacowano w oparciu o ceny hurtowe leków.

Wielkość populacji

Na podstawie danych epidemiologicznych szacowana liczba chorych na wAMD w Polsce mieści się w bardzo szerokim zakresie 84 – 416 tys. osób (w zależności od przyjętego źródła danych). Z powodu braku precyzyjnych danych mogących posłużyć do oszacowania odsetka pacjentów chorych na wAMD, których potencjalnie mogłoby objąć leczenie (uwzględniając kryteria włączenia do leczenia zgodne z kryteriami JGP B02), nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia. Można jednak założyć, że tylko część spośród wszystkich pacjentów z wAMD będzie spełniała kryteria włączenia do leczenia.

Na podstawie danych NFZ można wnioskować, że w 2013 roku w ramach JGP B02 leczonych było 6 620 pacjentów, natomiast w okresie od stycznia do czerwca 2014 - 5 587 pacjentów. Dane NFZ wskazują również, że liczba pacjentów w latach 2011-2013 oraz I-VI 2014 r. sprawozdanych do SI OW NFZ z rozpoznaniem zasadniczym ICD-10 H35.3 Zwrodnienie plamki i bieguna tylnego wynosiła odpowiednio 73 001, 94 443, 113 659 oraz 81 169 pacjentów.

9. Piśmiennictwo

AAO 2014	American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Age-Related Macular Degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology 2014. http://one.aao.org/Assets/5022080f-6df1-49e1-943e-3fa31dbb887b/635507250155970000/age-related-macular-degeneration-ppp-pdf [dostęp: 18.11.2014 r.]
Augood 2006	Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). Arch Ophthalmol 2006;124:529–535.
Biswas 2011	Biswas P, Sengupta S, Choudhary R, Home S, Paul A, Sinha S. Comparative role of intravitreal ranibizumab versus bevacizumab in choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. Indian Journal of Ophthalmology 2011;59(3):191–6.
BRAMD	Schauwvlieghe A-SM, Dijkman G, Hooymans JM, Verbraak FD, Dijkgraaf MG, Peto T, et al. Comparing the effectiveness of bevacizumab to ranibizumab in patients with exudative age-related macular degeneration. BRAMD. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2014;55: ARVO E-Abstract 870.
CATT	Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. Ophthalmology 2012;119(7):1388–98. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. New England Journal of Medicine 2011;364(20):1897–908.
Chen 2014	Chen G., Li W., Tzekov R., Jiang F., Mao S., and Tong Y. 2014. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Retina 2014; 0: 1-7.
ChPL Avastin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin
EURETINA 2014	Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol 2014;98:1144–1167.
GEFAL	Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faysse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. Ophthalmology 2013;120(11):2300–9.
IVAN	Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. Lancet 2013;382(9900):1258–67. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. Ophthalmology 2012;119(7):1399–411.
Jiang 2014	S. Jiang, C. Park i J. C. Barner. Ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment and bevacizumab. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2014, 39, 234–239.
Klein 2006	Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. Ophthalmology 2006; 113:373–380.
Kodjikian 2014	Kodjikian L, Decullier E, Souied EH, Girmens J-F, Durand EE, Chapuis FR, Huot L. Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of randomised clinical trials. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2014) 252:1529–1537
LUCAS	Berg K. Lucentis compared to Avastin Study (LUCAS). AAO Annual Meeting, 2013 subspecialty day. conference-cast.com/AAO/common/sessions.aspx/4/7.
MANTA	Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vecsei-Marlovits V, Egger S, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. British Journal of Ophthalmology 2013;97(3):266–71.
Moja 2014	Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G. Systematic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD011230. DOI: 10.1002/14651858.CD011230.pub2.
Montoya 2014	Current knowledge and trends in age-related macular degeneration: genetics, epidemiology, and prevention. Retina. 2014 Mar;34(3):423-41.
PTO 2014	Wytyczne leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego Stan na dzień 30 września 2014 r. http://pto.com.pl/dokumenty/pobierz/56.wytyczne-amd-2014 [dostęp: 18.11.2014 r.]
Schmucker 2012	Schmucker C, Ehliken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, et al. (2012) A Safety Review and Meta-Analyses of Bevacizumab and Ranibizumab: Off-Label versus Goldstandard. PLoS ONE 7(8): e42701. doi:10.1371/journal.pone.0042701
Solomon 2014	Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD005139. DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub3.
Stankiewicz 2010	Stankiewicz A., Figurska M., Współczesna terapia AMD, Przewodnik Lekarza 2010, 2:153-158
Subramanian 2010	Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. Eye 2010;24(11): 1708–15.

Teper 2014	Neovascular form of age-related macular degeneration --current management in Poland and in Europe, Pol Merkur Lekarski. 2014 Jul;37(217):56-60
Thuliez 2014	Thulliez M , Angoulvant D , Le Lez ML , Jonville-Bera AP , Pisella PJ , Gueyffier F , Bejan-Angoulvant T Cardiovascular Events and Bleeding Risk Associated With Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibodies: Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 2014 Nov 1;132(11):1317-26. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2333.
VIBERA	NCT00559715. Prevention of vision loss in patients with age-related neovascular macular degeneration by intravitreal injection of bevacizumab and ran bizumab in a typical outpatient setting. clinicaltrials.gov/show/NCT00559715

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

PubMed_10.11.2014

#42	Search (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh])) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])))) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) AND (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract]) OR ("Review"[Publication Type])))) AND (((("afibercept" [Supplementary Concept]) OR ((afibercept[Title/Abstract]) OR Zaltrap[Title/Abstract] OR eylea[Title/Abstract]) OR (((((((VEGF-Trap[Title/Abstract]) OR VEGF Trap-Eye[Title/Abstract] OR AVE 005[Title/Abstract] OR AVE-005[Title/Abstract] OR AVE005[Title/Abstract] OR AVE 0005[Title/Abstract] OR AVE-0005[Title/Abstract] OR AVE0005[Title/Abstract] OR ZIV-afibercept[Title/Abstract])) AND (((("Wet Macular Degeneration"[Mesh]) OR (((neovascular[Title/Abstract] OR wet[Title/Abstract] OR exudative[Title/Abstract])) AND (((("Macular Degeneration"[Mesh]) OR Macular degeneration[Title/Abstract] OR ((Macula*[Title/Abstract] AND degenerat*[Title/Abstract])) AND ((Age-Related[Title/Abstract] OR Age Related[Title/Abstract])) OR Macular Dystrophy[Title/Abstract] OR ((Macula*[Title/Abstract] AND Dystroph*[Title/Abstract])) OR ((Maculopathies[Title/Abstract] OR Maculopathy[Title/Abstract]) AND ((Age-Related[Title/Abstract] OR Age Related[Title/Abstract])))) AND (((((((bevacizu*[Title/Abstract] OR Avastin[Title/Abstract] OR altuzan[Title/Abstract] OR nsc 704865[Title/Abstract] OR nsc704865[Title/Abstract]) OR "bevacizumab" [Supplementary Concept])) OR (((("ranibizumab" [Supplementary Concept]) OR (((ranibizumab[Title/Abstract] OR rhuFab V2[Title/Abstract] OR Lucentis[Title/Abstract])) AND (((("Wet Macular Degeneration"[Mesh]) OR (((neovascular[Title/Abstract] OR wet[Title/Abstract] OR exudative[Title/Abstract]) AND (((("Macular Degeneration"[Mesh]) OR Macular degeneration[Title/Abstract] OR ((Macula*[Title/Abstract] AND degenerat*[Title/Abstract])) AND ((Age-Related[Title/Abstract] OR Age Related[Title/Abstract])) OR Macular Dystrophy[Title/Abstract] OR ((Macula*[Title/Abstract] AND Dystroph*[Title/Abstract])) OR ((Maculopathies[Title/Abstract] OR Maculopathy[Title/Abstract]) AND ((Age-Related[Title/Abstract] OR Age Related[Title/Abstract])))) AND (((((((bevacizu*[Title/Abstract] OR Avastin[Title/Abstract] OR altuzan[Title/Abstract] OR nsc 704865[Title/Abstract] OR nsc704865[Title/Abstract]) OR "bevacizumab" [Supplementary Concept]))	198
#41	Search (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh])) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])))) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) AND (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract]) OR ("Review"[Publication Type]))	4817900
#40	Search (((((((("afibercept" [Supplementary Concept]) OR ((afibercept[Title/Abstract] OR Zaltrap[Title/Abstract] OR eylea[Title/Abstract]) OR (((((((VEGF-Trap[Title/Abstract] OR VEGF Trap-Eye[Title/Abstract] OR AVE 005[Title/Abstract] OR AVE-005[Title/Abstract] OR AVE005[Title/Abstract] OR AVE 0005[Title/Abstract] OR AVE-0005[Title/Abstract] OR AVE0005[Title/Abstract] OR ZIV-afibercept[Title/Abstract])) AND (((("Wet Macular Degeneration"[Mesh]) OR (((neovascular[Title/Abstract] OR wet[Title/Abstract] OR exudative[Title/Abstract]) AND (((("Macular Degeneration"[Mesh]) OR Macular degeneration[Title/Abstract] OR ((Macula*[Title/Abstract] AND degenerat*[Title/Abstract])) AND ((Age-Related[Title/Abstract] OR Age Related[Title/Abstract])) OR Macular Dystrophy[Title/Abstract] OR ((Macula*[Title/Abstract] AND Dystroph*[Title/Abstract])) OR ((Maculopathies[Title/Abstract] OR Maculopathy[Title/Abstract]) AND ((Age-Related[Title/Abstract] OR Age Related[Title/Abstract])))) AND (((((((bevacizu*[Title/Abstract] OR Avastin[Title/Abstract] OR altuzan[Title/Abstract] OR	370

#20	Search (((Maculopathies[Title/Abstract] OR Maculopathy[Title/Abstract])) AND ((Age-Related[Title/Abstract] OR Age Related[Title/Abstract]))	859
#19	Search (Maculopathies[Title/Abstract] OR Maculopathy[Title/Abstract])	3023
#18	Search (Macula*[Title/Abstract] AND Dystroph*[Title/Abstract])	1818
#17	Search Dystroph*[Title/Abstract]	46359
#16	Search Macular Dystrophy[Title/Abstract]	911
#15	Search (((Macula*[Title/Abstract] AND degenerat*[Title/Abstract])) AND ((Age-Related[Title/Abstract] OR Age Related[Title/Abstract]))	10767
#14	Search (Age-Related[Title/Abstract] OR Age Related[Title/Abstract])	66120
#13	Search (Macula*[Title/Abstract] AND degenerat*[Title/Abstract])	13804
#12	Search degenerat*[Title/Abstract]	156272
#11	Search Macula*[Title/Abstract]	39292
#10	Search Macular degeneration[Title/Abstract]	12646
#9	Search "Macular Degeneration"[Mesh]	16026
#5	Search ((((((bevacizu*[Title/Abstract] OR Avastin[Title/Abstract] OR altuzan[Title/Abstract] OR nsc 704865[Title/Abstract] OR nsc704865[Title/Abstract])) OR "bevacizumab" [Supplementary Concept])	10103
#4	Search (((((bevacizu*[Title/Abstract] OR Avastin[Title/Abstract] OR altuzan[Title/Abstract] OR nsc 704865[Title/Abstract] OR nsc704865[Title/Abstract])	8963
#3	Search "bevacizumab" [Supplementary Concept]	6570

EmBase(OVID)_10.11.2014

	Searches	Results
1	exp bevacizumab/	32993
2	"bevacizu".ti,ab,kw.	15250
3	Avastin.ti,ab,kw.	1707
4	altuzan.ti,ab,kw.	2
5	nsc 704865.ti,ab,kw.	2
6	nsc704865.ti,ab,kw.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	33763
8	exp aflibercept/	1714
9	aflibercept.ti,ab,kw.	534
10	"ave 0005".ti,ab,kw.	1
11	ave0005.ti,ab,kw.	4
12	eylea.ti,ab,kw.	19
13	vascular endothelial growth factor trap.ti,ab,kw.	51
14	vasculotropin trap.ti,ab,kw.	0
15	VEGF Trap.ti,ab,kw.	304
16	zaltrap.ti,ab,kw.	16
17	ziv aflibercept.ti,ab,kw.	53
18	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1884
19	7 and 18	1391
20	exp ranibizumab/	3999

21	ranibizumab.ti,ab,kw.	1977
22	lucentis.ti,ab,kw.	353
23	rhuFab V2.ti,ab,kw.	4
24	20 or 21 or 22 or 23	4119
25	7 and 24	2387
26	exp retina macula degeneration/	18955
27	retina macula degeneration.ti,ab,kw.	0
28	"Macula*".ti,ab,kw.	40199
29	"degenerat*".ti,ab,kw.	154680
30	28 and 29	15267
31	Age-Related.ti,ab,kw.	70522
32	30 and 31	12546
33	Macular Dystrophy.ti,ab,kw.	931
34	"Dystroph*".ti,ab,kw.	40882
35	28 and 34	1791
36	Maculopathies.ti,ab,kw.	128
37	Maculopathy.ti,ab,kw.	3098
38	36 or 37	3187
39	31 and 38	981
40	retina atrophy.ti,ab,kw.	4
41	retina degeneration.ti,ab,kw.	70
42	26 or 32 or 33 or 35 or 39 or 40 or 41	21787
43	exp "systematic review"/	81374
44	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	102051
45	43 or 44	135098
46	exp meta analysis/	84324
47	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	77001
48	46 or 47	112745
49	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	472603
50	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	3483406
51	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	5901194
52	50 and 51	1829142
53	49 or 52	2019806
54	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes	675424

	research/	
55	(consensus and development).ti,ab,kw.	15986
56	(outcomes and research).ti,ab,kw.	85903
57	(evidence and based and medicine).ti,ab,kw.	26435
58	54 or 55 or 56 or 57	766473
59	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	321485
60	"consensus*".ti,ab,kw.	125580
61	"standard*".ti,ab,kw.	1002084
62	"recommendation*".ti,ab,kw.	187935
63	"Guidance*".ti,ab,kw.	83302
64	"guideline*".ti,ab,kw.	278825
65	60 or 61 or 62 or 63 or 64	1519010
66	58 or 59 or 65	2272539
67	45 or 48 or 53 or 66	3718422
68	exp exudative macular degeneration/	391
69	neovascular.ti,ab,kw.	6522
70	wet.ti,ab,kw.	43151
71	exudative.ti,ab,kw.	5999
72	69 or 70 or 71	54899
73	42 and 72	4797
74	68 or 73	4903
75	19 and 74	169
76	25 and 74	718
77	75 or 76	725
78	67 and 77	269

Cochrane_10.11.2014

Search Name: AMD_avastin_10.11.2014

Date Run: 10/11/14 10:38:08.814

Description:

ID	Search Hits	
#1	bevacizum*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1157
#2	Avastin:ti,ab,kw or altuzan:ti,ab,kw or nsc 704865:ti,ab,kw or nsc704865:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	119
#3	#1 or #2	1169
#4	aflibercept:ti,ab,kw or ave 0005:ti,ab,kw or ave0005:ti,ab,kw or eylea:ti,ab,kw or vasculotropin trap:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57
#5	VEGF trap:ti,ab,kw or zaltrap:ti,ab,kw or ziv aflibercept:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	40
#6	#4 or #5	76
#7	ranibizumab:ti,ab,kw or lucentis:ti,ab,kw or rhuFab V2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	378
#8	#7 or #6	447
#9	#8 and #3	93
#10	MeSH descriptor: [Macular Degeneration] explode all trees	1202

#11	Macula*:ti,ab,kw and degenerat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1467
#12	#10 or #11	1933
#13	#9 and #12	67

CRD-DARE_10.11.2014

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination


National Institute for
Health Research

- Home
- Results**
- History
- About the databases
- News
- Guide to searching
- My details
- RSS
- Contact
- Link to PROSPERO
- Disclaimer

Welcome to the CRD Database Sign in | Register

Search results [87 hits] Selected records [0 hits]

Title	<input type="text" value="bevacizumab"/>	OR	<input checked="" type="checkbox"/> DARE	<input type="checkbox"/> CRD assessed review (bibliographic)
Title	<input type="text" value="avastin"/>	AND	<input type="checkbox"/> NHS EED	<input type="checkbox"/> CRD assessed review (full abstract)
Author	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> HTA	<input type="checkbox"/> Cochrane review
Record date	<input type="text"/> to <input type="text"/>			<input type="checkbox"/> Cochrane related review record
Publication year	<input type="text"/> to <input type="text"/>			<input type="checkbox"/> CRD assessed economic evaluation (bibliographic)

CRD assessed economic evaluation (full abstract)

HTA in progress

HTA published

Results for: (bevacizumab):TI OR (avastin):TI IN DARE

10.2. Diagram PRISMA

Diagram włączenia publikacji do analizy dla technologii we wnioskowanym wskazaniu na podstawie abstraktów i pełnych tekstów.

