Deksametazon w implancie doszklistkowym (Ozurdex®) w terapii obrzęku plamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki

[redacted]

[redacted]

Warszawa

listopad 2012

Autorzy raportu:

[redacted]

Wkład pracy:

[redacted]

Adres do korespondencji:

[redacted]

Recenzja:
Prezes Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTM-RK-4351-4(3)/APe/2012

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Allergan Services International Ltd.

Allergan Sp. z o.o.

Aleje Jerozolimskie 94, 00-807 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[redacted]

[redacted]

Streszczenie

Analiza problemu

Zakrzep żył siatkówki (ang. *retinal vein occlusion*, RVO) jest drugą po retinopatii cukrzycowej przyczyną utraty wzroku wynikającą z chorób naczyniowych siatkówki. Jedną z głównych przyczyn pogorszenia widzenia w RVO jest obrzęk plamki, który jest spowodowany wysiękiem osocza z uszkodzonych naczyń włosowatych siatkówki. Ze względu na lokalizację zakrzepu wyróżniono dwa typy choroby: zakrzep żyły centralnej siatkówki (ang. central retinal vein occlusion, CRVO) oraz zakrzep gałęzi żyły siatkówki (ang. branch retinal vein occlusion, BRVO). Badania populacyjne wykazały, że BRVO występuje znacznie częściej niż CRVO. Standaryzowana wg wieku i płci częstość występowania RVO wynosi 5,20 na 1000 osób (95%CI: 4,40; 5,99), częstość występowania BRVO – 4,42 na 1000 (95%CI: 3,65; 5,19) a częstość występowania CRVO – 0,80 na 1000 (95%CI: 0,61; 0,99). Aktualnie dostępne metody leczenia znajdują zastosowanie głównie w leczeniu powikłań choroby, do których należą: obrzęk plamki, neowaskularyzacja, krwotoki i trakcyjne odwarstwienie siatkówki. Najczęściej stosowaną metodą leczenia jest fotokoagulacja laserowa, jednakże dane z badań klinicznych dowodzą, że terapia może być skuteczna jedynie w przypadku niektórych pacjentów z BRVO, ale nie pacjentów z CRVO. W chwili obecnej standardem leczenia obrzęku plamki w przebiegu RVO (CRVO i BRVO) przyjętym przez konsensem europejskich ekspertów z zakresu leczenia RVO (RVO Guidelines Development Group) jest stosowania implantów doszklistkowych steroidów o długim czasie działania lub inhibitorów VEGF (ze wskazaniem na ranibizumab jako jedyny lek z tej grupy posiadający rejestrację w tym wskazaniu).

Ozurdex® to produkt leczniczy występujący w postaci 700 µg dawek deksametazonu implantowanego do ciała szklistego w aplikatorze. Deksametazon powstrzymuje procesy zapalne, działając przeciwobrzękowo, zmniejszając odkładanie fibryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny. Ozurdex® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałązki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO).

Cel pracy

Celem analizy jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności preparatu Ozurdex® stosowanego w terapii obrzęku plamki spowodowanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach Medline, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencjach odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Poszukiwano badań pierwotnych spełniających ustalone uprzednio kryteria (prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją) oraz wtórnych (systematyczne przeglądy piśmiennictwa). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki

Do dnia 25.04.2012 r. zidentyfikowano 6 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo deksametazonu (GENEVA 008, GENEVA 009, Kuppermann 2007) i ranibizumabu (BRAVO, CRUISE i ROCC). Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównywano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Ozurdex® z ranibizumabem. Wyniki badań GENEVA 008 i 009 zostały opublikowane wspólnie jako badanie GENEVA.

Analiza wyników z badania GENEVA, dotyczących **skuteczności** preparatu Ozurdex® w populacji chorych z RVO podczas 6-miesięcznej obserwacji, wskazuje na:

Analiza wyników z badania GENEVA, dotyczących skuteczności preparatu Ozurdex® w subpopulacji chorych z **CRVO** podczas 6-miesięcznej obserwacji, wskazuje na:

[redacted]

Analiza wyników z badania GENEVA, dotyczących skuteczności preparatu Ozurdex® w subpopulacji chorych z **BRVO** podczas 6-miesięcznej obserwacji, wskazuje na:

[redacted]

Analiza wyników z badania GENEVA, dotyczących **bezpieczeństwa** preparatu Ozurdex® w populacji chorych z RVO podczas 6-miesięcznej obserwacji, wskazuje na:

Wyniki **porównania pośredniego** preparatu Ozurdex® i ranibizumabu w iniekcji doszklistkowej w populacji chorych z **CRVO** wskazują na:

Wyniki **porównania pośredniego** preparatu Ozurdex® i ranibizumabu w iniekcji doszklistkowej w populacji chorych z **BRVO** wskazują na:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wnioski

Na podstawie niniejszej analizy można wnioskować, że Ozurdex® (doszklistkowy implant deksametazonu) jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną leczenia obrzęku plamki spowodowanego RVO (CRVO lub BRVO). Brak badań typu head-to-head nie pozwala na wiarygodne wyciąganie wniosków dotyczących istotności różnic między preparatem Ozurdex® a ranibizumabem w iniekcji doszklistkowej w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia chorych z BRVO i CRVO. Przeprowadzone porównanie pośrednie pozwala przypuszczać, że skuteczność i profil bezpieczeństwa preparatu Ozurdex® i ranibizumabu w iniekcji doszklistkowej są porównywalne.

Spis treści

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AMD	Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (ang. *age-related macular degeneration*)
BCVA	Ostrość wzroku w najlepszej korekcji (ang. *best-corrected visual acuity*)
BRVO	Zakrzep gałęzi żyły siatkówki (ang. *branch retinal vein occlusion*)
CI	Przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CMT	Grubość centralnej części plamki (ang. *central macular thickness*)
CRVO	Zakrzep żyły centralnej siatkówki (ang. *central retinal vein occlusion*)
DEX	Deksametazon (ang. *dexamethasone*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
ERD	Wysiękowe odwarstwienie siatkówki (ang. *exudative retinal detachment*)
FA	Angiografia fluoresceinowa (ang. *fluorescein angiography*)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*)
ME	Obrzęk plamki (ang. *macular edema*)
OCT	Optyczna koherentna tomografia (ang. *optical coherence tomography*)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)
RR	Ryzyko względne (ang. *relative risk*)
RVO	Zakrzep żył siatkówki (ang. *retinal vein occlusion*)
TA	Acetonid triamcinolonu (ang. *triamcinolone acetonide*)
UE	Unia Europejska
VA	Ostrość wzroku (ang. *visual acuity*)
VEGF	Śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor*)

[redacted]

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Populacja

Zakrzep żył siatkówki (ang. *retinal vein occlusion*, RVO) to niedrożność naczynia żylnego siatkówki. RVO jest drugą po retinopatii cukrzycowej przyczyną utraty wzroku wynikającą z chorób naczyniowych siatkówki. Jedną z głównych przyczyn pogorszenia widzenia w RVO jest obrzęk plamki, który jest spowodowany wysiękiem osocza z uszkodzonych naczyń włosowatych siatkówki. Ze względu na lokalizację zakrzepu wyróżniono dwa typy choroby: zakrzep żyły centralnej siatkówki (ang. *central retinal vein occlusion*, CRVO) oraz zakrzep gałęzi żyły siatkówki (ang. *branch retinal vein occlusion*, BRVO).[1]

1.1.1 Patogeneza i etiologia

Czynniki ryzyka zakrzepu naczyń żylnych siatkówki można podzielić na dwie grupy:

- ogólnoustrojowe:
  - nadciśnienie (diagnozowane u 64% pacjentów powyżej 50. r.ż.),
  - hiperlipidemia (cholesterol >6,5 mmol/l),
  - cukrzyca,
  - zespół nadmiernej lepkości krwi (ma największe znaczenie u pacjentów powyżej 50. r.ż.);[2]
- miejscowe:
  - jaskra,
  - nadwzroczność,
  - stany zapalne,
  - defekty czynników krzepnięcia,
  - zagięcia i ucisk żył,
  - liczba skrzyżowań naczyń żylnych i tętniczych,
  - występowanie skrzyżowań, w których naczynie tętnicze jest zlokalizowane ponad naczyniem żylnym.[3]

Ponadto, wystąpienie choroby jest zależne od wieku – 90% pacjentów jest powyżej 50. roku życia.[4]

Jedną z głównych przyczyn wystąpienia RVO jest rozwój miażdżycy. Towarzyszące jej sztywnienie ścian tętnic powoduje zwężanie światła naczyń żylnych, szczególnie w miejscach skrzyżowań żył i tętnic, gdzie naczynia mają wspólną osłonkę. Ryzyko zwiększa się także, gdy naczynie tętnicze jest zlokalizowane ponad naczyniem żylnym. Zawirowania prądu krwi w zwężonych naczyniach oraz uszkodzenia śródbłonka spowodowane niedotlenieniem są przyczyną tworzenia się zakrzepów. Zaburzenia

przepływu, wzrost ciśnienia krwi i niedokrwienie powodują uszkodzenia śródbłonka i przesięk osocza, co skutkuje obrzękiem plamki i krwotokami.[5]

1.1.2 Epidemiologia

Rozwój RVO jest zależny od wieku; wskaźnik zachorowalności wzrasta u osób po 50. roku życia i osiąga wartość 2,9% u osób >65. r.ż. Występowanie choroby jest tak samo częste u obu płci, ale różni się w zależności od rasy/etniczności.[6] Badania populacyjne wykazały, że standaryzowana wg wieku i płci częstość występowania RVO wynosi 5,20 na 1000 osób (95%CI: 4,40; 5,99), częstość występowania BRVO – 4,42 na 1000 (95%CI: 3,65; 5,19) i częstość występowania CRVO – 0,80 na 1000 (95%CI: 0,61; 0,99).[7] Wskaźniki dla rasy białej wydają się niższe i zostały oszacowane na poziomie 3,7 na 1000 (95%CI: 2,8; 4,6).7 Dodatkowo, w trwającym 15 lat badaniu określono skumulowany współczynnik zapadalności, który wyniósł 1,8% i 0,5% odpowiednio dla BRVO i CRVO.6 W chwili obecnej nie ma opublikowanych danych epidemiologicznych charakterystycznych dla populacji polskiej. Na podstawie skumulowanego współczynnika zachorowalności dla osób powyżej 40. roku życia i odsetka osób z RVO oraz obrzękiem plamki (30-40%), można oszacować, że w populacji Polskiej każdego roku u 9000 – 11 000 pacjentów rozwinie się obrzęk plamki wynikający z RVO.6

1.1.3 Przebieg choroby

Pogorszenie ostrości widzenia oraz inne symptomy RVO zależą od rejonu, w którym doszło to wytworzenia zakrzepu oraz od perfuzji plamki. Zazwyczaj RVO dotyczy tylko jednego oka, ale u ok. 9% pacjentów choroba jest bilateralna.[8]

W przypadku BRVO, wyróżnia się 3 podtypy choroby: zakrzep gałęzi żylnej siatkówki w rejonie dysku nerwu wzrokowego (ang. *hemispheric retinal vein occlusion*), BRVO obejmujący jedną z głównych gałęzi żylnych (ang. *major BRVO*), BRVO obejmujący naczynie żylne zaopatrujące plamkę (ang. *macular BRVO*). Około 2/3 przypadków zakrzepu w rejonie dysku nerwu wzrokowego i zakrzepu gałęzi głównej występuje w postaci niedokrwiennej, 1/3 przypadków to postać bez niedokrwienia. Pacjenci cierpiący na zakrzep w rejonie plamki, u których dochodzi do braku perfuzji, doświadczają pogorszenia widzenia, ale zazwyczaj nie rozwija się u nich neowaskularyzacja, gdyż obszar ischemii najczęściej jest niewielki.[9] Angiografia fluoresceinowa dna oka, w którym pojawił się zakrzep gałęzi żyły siatkówki ukazuje charakterystyczne dla choroby cechy: opóźnienie perfuzji naczyń, hiperfluorescencja w obszarze, gdzie znajdują się nieszczelne naczynia i hipofluorescencja w rejonie ischemii. Wylewy na dnie oka zwykle widoczne są przez okres od 6 do 12 miesięcy. Pacjenci z BRVO uskarżają się na pogorszenie wzroku, chociaż mogą też nie pojawić się u nich żadne symptomy choroby. Po pewnym czasie od rozwinięcia się choroby,

[redacted]

w naczyniach zaczynają odkładać się złogi tłuszczowe, rozwija się miażdżyca oraz tworzą się kolaterale naczyń. Rokowania u pacjentów cierpiących na BRVO są dobre. W 50% przypadków ostrość wzroku powraca do poziomu 6/12, choć poprawa zależy od rozległości ischemii. Najczęstszymi przyczynami pogorszenia wzroku są przewlekły obrzęk plamki oraz neowaskularyzacja. Neowaskularyzacja może wywoływać krwotoki do ciała szklistego lub obszaru przedsiatkówkowego, co w konsekwencji prowadzi do trakcyjnego odwarstwienia siatkówki. Obrzęk plamki rozwija się u 35% pacjentów z co najmniej jednym kwadrantem objętym ischemią, najczęściej 6-12 miesięcy od momentu diagnozy.1

Wyróżnia się dwa podtypy CRVO: niedokrwienny i bez niedokrwienia. Postać bez niedokrwienna jest częstsza, występuje u 75-80% pacjentów z CRVO, jednakże postać niedokrwienna jest chorobą o cięższym przebiegu i może prowadzić do wtórnej neowaskularyzacji i utraty wzroku.[10] Pierwszymi symptomami postaci bez niedokrwiennej są zamglenie widzenia i późniejsze pogorszenie wzroku, a następnie symptomy mijają bez zastosowania jakiejkolwiek interwencji. Postać niedokrwienna natomiast objawia się nagłym pogorszeniem wzroku. Dno oka dotkniętego CRVO charakteryzuje się poszerzeniem i krętością żył, a także obecnością rozsianych okrągłych lub płomykowych wybroczyn. Są one widoczne we wszystkich 4 kwadrantach, a w największej ilości na obrzeżach dna oka. Charakterystyczne dla choroby są także obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i brak perfuzji włośniczkowej (tzw. „kłębki waty"). Zdjęcia z angiografii fluoresceinowej ujawniają opóźnione wypełnianie naczyń oraz, u pacjentów z postacią niedokrwienną, obszary ischemii. Dodatkowym sygnałem świadczącym o niedokrwiennym CRVO są zredukowane sygnały elektroretinograficzne i uszkodzenie dośrodkowej reakcji źrenicy na światło (źrenica Markusa-Gunna).1 Większość symptomów postaci bez niedokrwiennej mija w ciągu 6-12 miesięcy, ale w niektórych przypadkach mogą pojawić się powikłania, takie jak kolaterale na tarczy nerwu wzrokowego, zwłóknienie nasiatkówkowe lub zmiany w nabłonku barwnikowym. Zdarza się, że postać bez niedokrwienia może przerodzić się w niedokrwienną. Dzieje się tak u 15% pacjentów w czasie 4 miesięcy oraz u 34% w czasie 3 lat od początkowej diagnozy.1 Rokowanie u pacjentów z bez niedokrwiennym CRVO jest dobre. Pięćdziesiąt procent pacjentów doświadcza znacznej poprawy ostrości wzroku, jednakże u wielu pacjentów, z uwagi na powikłania, takie jak np. przewlekły obrzęk plamki prowadzący do wtórnych zmian w nabłonku barwnikowym, może dochodzić do pogorszenia widzenia. W postaci niedokrwiennej, w ciągu 9-12 miesięcy zmiany krwotoczne wchłaniają się, jednakże w gałce ocznej wciąż pozostają zmiany, do których należą kolaterale na tarczy nerwu wzrokowego, glioza przedsiatkówkowa i uszkodzenia nabłonka barwnikowego. U wielu pacjentów może się także rozwinąć rubeoza tęczówki (w 50% przypadków), neowaskularyzacja lub jaskra. W związku z możliwością wystąpienia powikłań pacjentom zaleca się comiesięczne kontrole okulistyczne przez pół roku, w celu wykluczenia rozwoju niebezpiecznych komplikacji grożących pogorszeniem wzroku.1

1.1.4 Rozpoznanie i diagnostyka

Pełna diagnostyka RVO powinna obejmować analizę systemowych i lokalnych czynników ryzyka.[11]

Kompleksowe badanie pacjenta z podejrzeniem RVO składa się z:[11]

- pomiaru ciśnienia krwi,
- echokardiografii,
- badania krwi: pełnej morfologii, pomiaru stężenia glukozy i lipidów, elektroforezy białek surowicy.

U pacjentów powyżej 50. roku życia wskazane są również:1

- rentgenografia klatki piersiowej,
- badania krwi: oznaczenie poziomu cysteiny, homocysteiny, kardiolipiny, enzymu przekształcającego angiotensynę, oznaczenie poziomu przeciwciał przeciwkardiololipinowych, przeciwtoczniowych, przeciw DNA i przeciwjądrowych,
- testy w kierunku trombofilii.

Diagnostyka RVO obejmuje także badanie dna oka po poszerzeniu źrenicy. Ponadto, angiografia fluoresceinowa (FA) pozwala na stwierdzenie ischemii, a ultrasonografia metodą Dopplera umożliwia ocenę przepływu krwi w naczyniach siatkówki.[11]

Badanie obrzęku plamki wykonuje się w biomikroskopie wyposażonym w lampę szczelinową oraz dzięki FA. Ocena rozległości obrzęku oraz pomiar grubości siatkówki możliwe są dzięki optycznej koherentnej tomografii (OCT).[12]

1.1.5 Leczenie

Z uwagi na brak wystarczających danych klinicznych, metody leczenia RVO nie są obecnie jasno zdefiniowane. Dostępne środki terapeutyczne znajdują zastosowanie głównie w leczeniu powikłań choroby, do których należą: obrzęk plamki, neowaskularyzacja, krwotoki i trakcyjne odwarstwienie siatkówki. Dodatkowo, u pacjentów z RVO zaleca się również leczenie przeciwko chorobom sercowo-naczyniowym, aby zapobiec tworzeniu nowych zakrzepów i zmniejszyć ryzyko śmierci.1

Obrzęk plamki wynikający z BRVO może być leczony przy pomocy fotokoagulacji punktowej obszaru, w którym dochodzi do wysięków. Zabieg powinien być poprzedzony lokalizacją uszkodzonych naczyń oraz oceną niedokrwienia plamki. Wskazane jest odłożenie fotokoagulacji w czasie (ok. 3-6 miesięcy po diagnozie), aby umożliwić częściowe wchłonięcie wybroczyn. Procedura nie przynosi poprawy u pacjentów charakteryzujących się ostrością wzroku słabszą niż 6/60 i u pacjentów, u których chorobę zdiagnozowano >1 rok przed zabiegiem.[2] W przypadku neowaskularyzacji siatkówki lub dysku nerwu wzrokowego wskazane jest zastosowanie fotokoagulacji rozsianej w rejonie braku perfuzji.2

[redacted]

W wyniku przeszukiwania baz danych, takich jak Medline, EMBASE i Cochrane zidentyfikowano 7 randomizowanych kontrolowanych badań oceniających stosowanie laseroterapii w leczeniu RVO. Trzy z badań dotyczyły pacjentów z BRVO, a cztery dotyczyły pacjentów z CRVO.

Shilling i Jones (1984) badali dwie populacje pacjentów z BRVO. Pierwsza objęła pacjentów z ostrością wzroku 6/18 lub słabszą, uszkodzeniem arkady naczyń okołodołkowych i rozpoznaniem nie wcześniej niż 3 miesiące przed rozpoczęciem badania. Druga objęła pacjentów o ostrości wzroku 6/18 lub słabszej, bez względu na uszkodzenie arkady naczyń okołodołkowych, u których zdiagnozowano BRVO co najmniej rok przed rozpoczęciem badania. Rozsianą fotokoagulację zastosowano w miejscach nieszczelnych naczyń, ale nie stwierdzono różnicy między grupą pacjentów poddanych zabiegowi i grupą pacjentów kontrolnych (obserwowanych) zarówno przy 1-rocznym, jak i 2-letnim okresie obserwacji. U pacjentów z krótszym okresem rozwoju choroby (3 miesiące) zaobserwowano zmniejszenie obrzęku plamki.[13]

Grupa badawcza Branch Vein Occlusion Study podjęła się oceny skuteczności fotokoagulacji punktowej laserem argonowym u pacjentów z BRVO, obrzękiem plamki i ostrością wzroku 20/40 lub słabszą. W czasie trwania badania 65% pacjentów z grupy interwencji, w porównaniu z 37% pacjentów z grupy kontrolnej, doświadczyło poprawy ostrości widzenia o dwie lub więcej linii. Podczas ostatniej wizyty, 60% pacjentów otrzymujących laseroterapię i 34% pacjentów z grupy kontrolnej miało ostrość widzenia na poziomie 20/40 lub lepszą. Średnia liczba liter uzyskanych przez pacjentów leczonych wyniosła 1,33, natomiast przez pacjentów obserwowanych – 0,23.[14] Ta sama grupa badawcza przeanalizowała rolę rozsianej fotokoagulacji laserem argonowym w profilaktyce neowaskularyzacji lub krwotoków do ciała szklistego u pacjentów z BRVO. Pierwsza część badania porównała rozwój neowaskularyzacji u pacjentów z grupy interwencji (n=160) i pacjentów z grupy obserwacyjnej (n=159). W czasie trwania badania u 12% pacjentów z grupy interwencji (vs 22% pacjentów z grupy obserwacyjnej) rozwinęła się neowaskularyzacja. Autorzy podsumowali, że rozsiana fotokoagulacja zmniejsza ryzyko rozwoju neowaskularyzacji. Druga część badania udowodniła, że zabieg zapobiega także krwotokom do ciałka szklistego. W wyniku badania stwierdzono, że krwotok wystąpił u 29% badanych z grupy poddanych fotokoagulacji (n=61) i u 61% badanych z grupy kontrolnej (n=41).[15]

Battaglia Parodi i wsp. (1999) zaprojektowali badanie, którego celem była ocena skuteczności punktowej fotokoagulacji laserowej w leczeniu BRVO obejmującego naczynie żylne zaopatrujące plamkę. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy kontrolnej (n=31), grupy otrzymującej leczenie wczesne (n=33) lub grupy otrzymującej leczenie późne (n=31). W grupie pacjentów leczonych wcześnie początkowa ostrość wzroku wyniosła 0,4 ± 0,13 logMAR, w 3. miesiącu 0,22 ± 0,07 logMAR, w 12. miesiącu 0,16 ± 0,07 i 0,16 ± 0,08 logMAR w 24. miesiącu. W grupie pacjentów otrzymujących leczenie późne początkowa ostrość wzroku wyniosła 0,43 ± 0,15 logMAR, w 3. miesiącu

0,20 ± 0,05 logMAR, w 12. miesiącu 0,16 ± 0,07 logMAR i 0,14 ± 0,08 logMAR w 24. miesiącu. W grupie kontrolnej początkowa ostrość wzroku wyniosła 0,42 ± 0,13 logMAR, w 3. miesiącu 0,21 ± 0,06 logMAR, w 12. miesiącu 0,15 ± 0,07 i 0,15 ± 0,08 logMAR w 24. miesiącu. Porównując zmiany ostrości wzroku do wartości początkowych, statystycznie istotna poprawa została stwierdzona w 3. i 12. miesiącu badania. Ostrość wzroku nie różniła się statystycznie między grupami badanych.[16]

Inne badanie, Battaglia Parodi i wsp. (2008), oceniło skuteczność punktowej fotokoagulacji laserowej u pacjentów z niedokrwiennym BRVO i jednoczesnym wysiękowym odwarstwieniem siatkówki. Trzydziestu jeden pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymujących leczenie – punktową fotokoagulację laserem ksenonowym (n=16) lub do grupy kontrolnej (n=15). Pod koniec okresu obserwacji żaden pacjent z grupy kontrolnej nie uzyskał poprawy ostrości widzenia ≥3 linie , natomiast w grupie otrzymujących leczenie taką poprawę uzyskało 40% pacjentów. Średnia BCVA zmieniła się z 20/160 do 20/125 w grupie leczonych fotokoagulacją i z 20/160 do 20/400 w grupie kontrolnej. Wyniki sugerują, że fotokoagulacja może być skuteczną metodą leczenia wysiękowego odwarstwienia siatkówki wynikającego z BRVO w 24-miesięcznym okresie terapii.[17]

Laatikainen i wsp. (1977) objęli swoim badaniem pacjentów z CRVO zdiagnozowanym 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia. Uczestnicy zostali podzieleni na dwie subpopulacje – subpopulację pacjentów z niedokrwiennym CRVO i subpopulację pacjentów z CRVO i obrzękiem plamki z wysoką przepuszczalnością naczyń. Następnie pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymujących przezsiatkówkową fotokoagulację lub do grupy obserwacyjnej. Końcowe wyniki badania pokazały, że o ile grupy nie różniły się między sobą pod względem ostrości wzroku, to u pacjentów z chorobą niedokrwienną zabieg obniżył prawdopodobieństwo rozwinięcia neowaskularyzacji tęczówki, siatkówki i dysku nerwu wzrokowego. Leczenie spowodowało zmniejszenie obrzęku plamki, ale nie wiązało się to z poprawą ostrości wzroku. Żaden z pacjentów należących do grupy otrzymujących leczenie nie rozwinął jaskry neowaskularnej.[18]

Rola rozsianej przezsiatkówkowej fotokoagulacji łukowej laserem ksenonowym w terapii pacjentów z CRVO została oceniona przez May i wsp. (1976). Uczestnicy badania zostali losowo przydzieleni do grupy kontrolnej lub grupy otrzymujących leczenie. Wyniki ostrości widzenia dla poszczególnych grup nie różniły się statystycznie między sobą, niemniej jednak autorzy sugerują, że zabieg może zmniejszać ryzyko wystąpienia neowaskularyzacji, rubeozy i jaskry neowaskularnej.[19]

Hayreh i wsp. (1989) ocenili skuteczność leczenia CRVO za pomocą przezsiatkówkowej fotokoagulacji laserem argonowym. Badanie było prospektywne, kontrolowane, trwało 10 lat i objęło 123 oczu (część RCT objęła 21 oczu). Wyniki pokazały, że grupa otrzymujących leczenie i grupa kontrolna nie różniły się między sobą pod względem ostrości widzenia oraz częstości występowania neowaskularyzacji kąta przesączania,

[redacted]

jaskry neowaskularnej, neowaskularyzacji siatkówki i/lub dysku nerwu wzrokowego oraz krwotoku do ciała szklistego. Laseroterapia okazała się jednak skuteczna w prewencji neowaskularyzacji tęczówki, ale tylko u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w ciągu 90 dni od rozpoznania. Wykazano również, że pacjenci otrzymujący leczenie charakteryzowali się większym ograniczeniem pola widzenia peryferycznego niż pacjenci z grupy kontrolnej. Analiza wyników uzyskanych od pacjentów włączonych do randomizowanej części badania pokazała, że pacjenci leczeni i pacjenci obserwowani nie różnili się między sobą pod względem występowania jaskry neowaskularnej, neowaskularyzacji tęczówki i kąta przesączania, a także krwotoków do ciała szklistego. Ponadto, nie zaobserwowano poprawy ostrości wzroku u pacjentów otrzymujących zabiegi fotokoagulacji, a w 5-14 miesięcznym okresie obserwacji nastąpiło pogorszenie pola widzenia. Wyniki badań z wizyty w 11. miesiącu badania wskazują, że terapia zmniejszyła częstość występowania krwotoków do ciała szklistego.[20]

Grupa badawcza Central Vein Occlusion Study przeprowadziła badanie na 155 pacjentach z obrzękiem plamki spowodowanym CRVO oraz o BCVA 20/50. Podczas trwającego 3 lata badania ostrość wzroku u pacjentów leczonych za pomocą punktowej fotokoagulacji zmieniła się z 20/160 na 20/200, a u pacjentów poddanych obserwacji zmieniła się z 20/125 na 20/160. Pomimo że ostrość wzroku nie różniła się między grupami, to grupa otrzymujących leczenie charakteryzowała się znaczącym zmniejszeniem obrzęku plamki. Mimo wszystko, autorzy nie zalecają fotokoagulacji w leczeniu obrzęku plamki spowodowanego CRVO.[21] Ta sama grupa badawcza oceniła też skuteczność przezsiatkówkowej fotokoagulacji w profilaktyce neowaskularyzacji tęczówki lub neowaskularyzacji kąta przesączania w podgrupie pacjentów cierpiących na CRVO. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej profilaktyczną przezsiatkówkową fotokoagulację (i dodatkowy zabieg w przypadku rozwinięcia neowaskularyzacji) (n=90) lub grupy poddawanej regularnym badaniom diagnostycznym, u których rozpoczynano terapię w przypadku pojawienia się oznak neowaskularyzacji (n=91). W końcowej fazie badania obie grupy nie różniły się pod względem częstości występowania neowaskularyzacji, ale stwierdzono, że choroba ustępowała szybciej u większego odsetka pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne (56%) niż u pacjentów, którzy profilaktyki nie otrzymywali (22%).[22]

Podsumowując, fotokoagulacja może być skuteczna jedynie w przypadku leczenia BRVO, natomiast pacjenci z CRVO najczęściej nie odnoszą korzyści z zastosowania tej terapii.

Jak podaje The Royal College of Ophthalmologists, większość aktualnie stosowanych metod jest nieskuteczna w leczeniu bez niedokrwiennego CRVO. Przegląd prac dotyczących laseroterapii wskazuje nawet na brak skuteczności fotokoagulacji laserowej.[2] Dostępne są badania sugerujące stosowanie acetonidu triamcinolonu w leczeniu obrzęku plamki. Badanie SCORE porównało acetonid triamcinolonu z fotokoagulacją laserową u pacjentów z BRVO lub z obserwacją u pacjentów z CRVO. Wyniki otrzymane z badań nad pacjentami z BRVO nie świadczą o większej skuteczności

triamcinolonu w porównaniu z laseroterapią. U pacjentów z CRVO natomiast triamcinolon wykazał większą skuteczność niż leczenie zachowawcze. Badanie SCORE ujawniło jednak niekorzystny profil bezpieczeństwa leku – triamcinolon powodował zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (aż do 40% pacjentów wymagało przyjęcia leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe), co jest najczęstszym działaniem niepożądanym dogałkowych kortykosteroidów, oraz zwiększał odsetek pacjentów, u których stwierdzono rozwój zaćmy.[23,24]

Stosowanie inhibitorów VEGF w terapii CRVO zostało ocenione przez Cochrane Collaboration. Grupa badawcza zidentyfikowała dwa RCT, które spełniały kryteria włączenia i wykluczenia: CRUISE oraz Pegaptanib in Central Retinal Vein Occlusion. Badania dotyczyły odpowiednio ranibizumabu i pegaptanibu. Na podstawie analizy stwierdzono, że leki te poprawiają ostrość widzenia u pacjentów z postacią bez niedokrwienną CRVO, ale sugerowano również, że efektywność i bezpieczeństwo powinny zostać potwierdzone w badaniach o dłuższym czasie obserwacji. Obecnie inhibitory VEGF, szczególnie ranibizumab, są często stosowane w praktyce klinicznej.[25]

Nową metodą w leczeniu CRVO może okazać się implantacja aktywatora plazminogenu tkankowego albo przecięcie osłonki tętniczo-żylnej naczyń siatkówki lub tarczy nerwu wzrokowego podczas wirektomii.1

W chwili obecnej standardem leczenia obrzęku plamki w przebiegu RVO (CRVO i BRVO) przyjętym przez konsensem europejskich ekspertów z zakresu leczenia RVO (RVO Guidelines Development Group) jest stosowania implantów doszklistkowych steroidów o długim czasie działania lub inhibitorów VEGF (ze wskazaniem na ranibizumab jako jedyny lek z tej grupy posiadający rejestrację w tym wskazaniu). W terapii obrzęku plamki w przebiegu BRVO opcją terapeutyczną drugiego rzutu, w przypadku braku poprawy po zastosowaniu leczenia pierwszej linii, jest fotokoagulacja laserowa. Fotokoagulacja laserowa może być również rozważana jako opcja terapeutyczna w przypadku wystąpienia niedokrwienie obwodowej części siatkówki. Fotokoagulacja laserowa nie jest wskazana w leczeniu obrzęku plamki w przebiegu CRVO z wyjątkiem sytuacji wystąpienia neowaskularyzacji siatkówki. Leczenie fotokoagulacją laserową należy również wdrożyć w przypadku wystąpienia neowaskularyzacji siatkówki w przebiegu BRVO.[26]

1.1.5.1 Wytyczne Royal College of Ophthalmologists

Wytyczne The Royal College of Ophthalmologists z 2010 r. rekomendują stosowanie deksametazonu w implancie doszklistkowym (siła zalecenia A – rekomendacja w oparciu o badania kliniczne wysokiej jakości, w tym co najmniej jedno badanie z randomizacją) i ranibizumabu (siła zalecenia A). Zalecenia te dotyczą zarówno chorych z zakrzepem gałęzi żyły siatkówki, jak i pacjentów z zakrzepem żyły centralnej siatkówki.

U pacjentów z bez niedokrwiennym CRVO należy rozważyć leczenie farmakologiczne przy zastosowaniu deksametazonu w implancie doszklistkowym lub ranibizumabu w iniekcji doszklistkowej, jeżeli ostrość wzroku wynosi nie więcej niż 6/12, a dodatkowo wynik optycznej tomografii koherencyjnej wynosi ≥250 mikronów. Ponowne podanie deksametazonu powinno mieć miejsce po upływie 4-6 miesięcy.

U pacjentów z obrzękiem plamki wywołanym BRVO, należy rozważyć leczenie farmakologiczne przy zastosowaniu deksametazonu w implancie doszklistkowym lub ranibizumabu w iniekcji doszklistkowej, jeśli nie minęły 3 miesiące od rozpoczęcia choroby. Po upływie więcej niż 3 miesięcy od rozpoczęcia BRVO rozważa się fotokoagulację laserową lub farmakoterapię przy zastosowaniu deksametazonu w implancie doszklistkowym lub ranibizumabu w iniekcji doszklistkowej.[2]

1.1.5.2 Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence

Deksametazon w implancie doszklistkowym jest rekomendowany przez NICE jako opcja terapeutyczna w leczeniu obrzęku plamki wywołanego zakrzepem żyły centralnej siatkówki.

Deksametazon w implancie doszklistkowym jest rekomendowany przez NICE jako opcja terapeutyczna w leczeniu obrzęku plamki wywołanego zakrzepem gałęzi żyły siatkówki, w przypadku gdy:

- leczenie metodą fotokoagulacji laserowej nie przyniosło korzyści, lub
- leczenie metodą fotokoagulacji laserowej nie jest odpowiednie ze względu na zasięg krwotoku plamki.

Pacjenci z obrzękiem plamki wywołanym zakrzepem gałęzi żyły siatkówki, przyjmujący obecnie deksametazon w implancie doszklistkowym, ale niespełniający powyższych kryteriów, powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia, chyba że w porozumieniu z lekarzem uznają, że właściwe będzie jego zakończenie.[27]

1.1.5.3 Rekomendacja Scottish Medicines Consortium

Preparat Ozurdex w postaci implantu doszklistkowego zawierającego 700 µg deksametazonu jest rekomendowany przez szkocką agencję oceny technologii medycznych SMC w leczeniu dorosłych pacjentów z obrzękiem plamki w przebiegu zakrzepu żyły centralnej siatkówki (CRVO) lub zakrzepu gałęzi żyły siatkówki (BRVO), którzy nie kwalifikują się do laseroterapii, włączając pacjentów z krwotokiem z plamki oraz pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni laseroterapią i nie przyniosła ona efektu.[28]

1.1.5.4 Rekomendacja RVO Guidelines Development Group

RVO Guidelines Development Group zaleca implantacje steroidu o długim czasie działania jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z obrzękiem plamki w przebiegu CRVO lub BRVO.[26]

1.2 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.[29]

Ozurdex® to produkt leczniczy występujący w 700 µg dawkach deksametazonu implantowanego do ciała szklistego w aplikatorze.

Substancja czynna: deksametazon.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, leki przeciwzapalne, kod ATC: S01BA01

Wykazano, że deksametazon — silnie działający kortykosteroid — powstrzymuje procesy zapalne, działając przeciwobrzękowo, zmniejszając odkładanie fibryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny. Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) jest cytokiną, która ulega ekspresji przy zwiększonych stężeniach w warunkach obrzęku plamki. Jest to silny czynnik zwiększający przepuszczalność naczyniową. Wykazano, że kortykosteroidy hamują ekspresję czynnika VEGF. Dodatkowo kortykosteroidy zapobiegają uwalnianiu prostaglandyn, wśród których zidentyfikowano mediatory torbielowatego obrzęku plamki.

Właściwości farmakokinetyczne

Wartości stężenia w osoczu zostały uzyskane w ramach dwóch 6-miesięcznych badań skuteczności dla podgrupy liczącej 21 pacjentów przed wstrzyknięciem implantu oraz w 7., 30., 60. i 90. dniu po wstrzyknięciu do ciała szklistego implantu zawierającego 350 µg lub 700 µg deksametazonu. 95% wartości stężenia deksametazonu w osoczu dla grupy pacjentów, którym podano dawkę wynoszącą 350 µg, i 86% dla grupy z dawką 700 µg było poniżej dolnej granicy ilościowej (0,05 ng/ml). Najwyższą wartość stężenia w osoczu wynoszącą 0,094 ng/ml zaobserwowano u jednego pacjenta z grupy z dawką 700 µg. Nie stwierdzono, aby stężenie deksametazonu w osoczu było związane z wiekiem, masą ciała lub płcią pacjentów.

W 6-miesięcznym badaniu na małpach stężenie Cmax deksametazonu w ciele szklistym po jednym wstrzyknięciu do ciała szklistego implantu Ozurdex® wynosiło 100 ng/ml w 42. dniu po wstrzyknięciu i 5,57 ng/ml w 91. dniu. Deksametazon był wykrywalny

w ciele szklistym przez 6 miesięcy po wstrzyknięciu. Tkanki w kolejności od najwyższego do najniższego stężenia deksametazonu: siatkówka > tęczówka > ciało rzęskowe > ciało szkliste > ciecz wodnista > osocze.

W badaniu metabolizmu in vitro po inkubacji przez 18 godzin [14C]-deksametazonu z tkankami ludzkiej rogówki, tęczówki, ciała rzęskowego, naczyniówki, siatkówki, ciała szklistego i twardówki nie zaobserwowano metabolitów. Wynik ten jest zgodny z wynikami uzyskanymi w badaniach metabolizmu oka prowadzonych u królików i małp.

Deksametazon jest ostatecznie metabolizowany do metabolitów rozpuszczalnych w tłuszczach i w wodzie, które mogą być wydzielane z żółcią i moczem.

Matryca implantu Ozurdex® rozkłada się powoli w wyniku prostej hydrolizy do kwasu mlekowego i kwasu glikolowego, a następnie do ditlenku węgla i wody.

Wskazania do stosowania

Ozurdex® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałązki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO).

Ozurdex® jest wskazany do stosowania u dorosłych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającego się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.

Dawkowanie i sposób podawania

Ozurdex® musi być podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę mającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzyknięć do ciała szklistego.

Zalecana dawka to jeden implant Ozurdex® podawany doszklistkowo do zmienionego chorobowo oka. Nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu.

Podanie kolejnych dawek należy rozważyć, jeśli u pacjenta wystąpi odpowiedź na leczenie, po której nastąpi utrata ostrości wzroku, oraz jeśli według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego leczenia może być korzystne dla pacjenta i nie będzie stanowić dla niego poważnego zagrożenia.

Nie należy powtarzać leczenia w przypadku pacjentów, u których nastąpiła i została utrzymana poprawa widzenia. Nie należy powtarzać leczenia w przypadku pacjentów z pogorszeniem widzenia, które nie zostało spowolnione przez zastosowanie implantu Ozurdex®.

Dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych niż 6 miesięcy są bardzo ograniczone. Brak obecnie informacji dotyczących podawania powyżej 2 implantów pacjentom z niedrożnością żyły siatkówki.

Należy obserwować pacjentów po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia w przypadku wystąpienia zakażenia lub zwiększonego ciśnienia śródgałkowego.

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 roku życia).

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

Stosowanie produktu leczniczego Ozurdex® u dzieci i młodzieży z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałązki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO) nie jest właściwe.

Jednorazowy implant do ciała szklistego w aplikatorze wyłącznie do zastosowania do ciała szklistego. Każdy aplikator może być użyty do leczenia tylko jednego oka.

Procedurę wstrzyknięcia do ciała szklistego należy przeprowadzać w kontrolowanych warunkach aseptycznych z użyciem jałowych rękawiczek, jałowej serwety i jałowego wziernika ocznego (lub innego podobnego przyrządu).

Przed procedurą wstrzyknięcia i w dniu jej przeprowadzania należy podać miejscowy środek przeciwbakteryjny o szerokim spektrum działania. Należy zastosować odpowiednie znieczulenie miejscowe. Wyjąć torebkę foliową z pudełka i sprawdzić pod kątem uszkodzeń. Następnie otworzyć torebkę foliową w jałowym polu i delikatnie umieścić aplikator na jałowej tacy. Ostrożnie zdjąć zatyczkę z aplikatora. Aplikatora należy użyć niezwłocznie po otwarciu torebki foliowej.

Przytrzymać aplikator w jednej ręce i zerwać osłonkę zabezpieczającą z aplikatora. Nie przekręcać ani nie zginać osłonki. Prowadząc igłę skosem odwróconym od powierzchni twardówki, wprowadzić igłę na około 1 mm do twardówki, a następnie skierować w stronę środka oka do komory ciała szklistego, aż silikonowy rękaw dojdzie do spojówki. Powoli nacisnąć przycisk uruchamiający, aż będzie słychać kliknięcie. Przed wycofaniem aplikatora z oka należy upewnić się, że przycisk uruchamiający został całkowicie wciśnięty i zablokowany równo z powierzchnią aplikatora. Wycofać igłę w tym samym kierunku, w którym została wprowadzona do ciała szklistego.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu implantu Ozurdex® potwierdzić pomyślną implantację, stosując metodę oftalmoskopii pośredniej w kwadrancie miejsca wstrzyknięcia. W większości przypadków wizualizacja jest wyraźna. W przypadkach, gdy nie można zwizualizować implantu, należy delikatnie nacisnąć miejsce wstrzyknięcia wacikiem na patyczku, aby przesunąć implant w pole widzenia.

Po wstrzyknięciu do ciała szklistego należy kontynuować leczenie środkiem przeciwbakteryjnym o szerokim spektrum działania.

Przeciwwskazania

[redacted]

Stosowanie implantu Ozurdex® jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynne lub podejrzewane zakażenie oka lub jego okolicy, w tym większość chorób wirusowych rogówki i spojówki, włącznie z aktywnym nabłonkowym opryszczkowym zapaleniem rogówki (zapaleniem rogówki drzewkowatym), ospą krowią, ospą wietrzną, zakażeniami prątkowymi i chorobami grzybiczymi.
- Zaawansowana jaskra, której nie można w wystarczającym stopniu kontrolować tylko produktami leczniczymi.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obserwacja

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

Należy poinformować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące wystąpienie wewnętrznego zapalenia oka lub któregokolwiek z wymienionych wyżej zdarzeń.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy zachować ostrożność, stosując kortykosteroidy u pacjentów, którzy w przeszłości mieli opryszczkę oczną, i nie wolno ich stosować u pacjentów z czynną opryszczką oczną.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Ozurdex® u pacjentów bezsoczewkowych. Dlatego należy zachować ostrożność, stosując produkt Ozurdex® u tych pacjentów.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Ozurdex® u pacjentów z wtórnym obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością żyły siatkówki ze znacznym niedokrwieniem siatkówki. Dlatego stosowanie implantu Ozurdex® nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność, stosując produkt Ozurdex® u pacjentów przyjmujących przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe produkty lecznicze.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Wchłanianie układowe jest minimalne i nie przewiduje się żadnych interakcji.

Działania niepożądane

Bezpieczeństwo kliniczne produktu Ozurdex® u pacjentów z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością żyły środkowej lub gałązki żyły środkowej siatkówki zostało ocenione w dwóch randomizowanych badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane. W dwóch badaniach III fazy uczestniczyło łącznie 427 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej produkt Ozurdex® i 426 pacjentów przydzielonych losowo do grupy kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane. Okres leczenia początkowego (do dnia 180) ukończyło łącznie 401 pacjentów (94%) losowo przypisanych do grupy leczonej przy użyciu implantu Ozurdex®.

Łącznie u 47,3% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów, którzy otrzymali produkt Ozurdex®, były zwiększone ciśnienie śródgałkowe (24,0%) i wylew spojówkowy (14,7%). Profil działania niepożądanego w przypadku pacjentów z niedrożnością gałązki żyły środkowej siatkówki był podobny do zaobserwowanego u pacjentów z niedrożnością żyły środkowej siatkówki, chociaż ogólna częstość występowania działań niepożądanych była wyższa dla podgrupy pacjentów z niedrożnością żyły środkowej siatkówki.

Podczas dwóch badań klinicznych III fazy zgłaszano następujące działania niepożądane, które uznano za związane z leczeniem przy użyciu implantu Ozurdex®. Działania niepożądane wymieniono w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, stosując następującą konwencję: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe, wylew spojówkowy*
	Często	Nadciśnienie oczne, odłączenie ciała szklistego, zaćma, zaćma podtorebkowa, krwotok do ciała szklistego*, zaburzenia widzenia, zmętnienie ciała szklistego* (w tym męty ciała szklistego), ból oka*, fotopsja*, obrzęk spojówek*, obecność komórek w komorze przedniej*, przekrwienie spojówek*
	Niezbyt często	Przedarcie siatkówki*, zaczerwienienie komory przedniej*

*Działania niepożądane uznane za związane raczej z zabiegiem wstrzyknięcia do ciała szklistego niż z implantem z deksametazonu.

Maksymalna wartość zwiększonego ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z implantem Ozurdex® została osiągnięta w 60. dniu; powróciła do wartości początkowych do dnia 180. Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego nie wymagało leczenia lub było leczone poprzez tymczasowe zastosowanie miejscowych produktów leczniczych obniżających zwiększone ciśnienie śródgałkowe. Podczas początkowego okresu leczenia 0,7% (3/421) pacjentów, którzy otrzymali implant Ozurdex®, w porównaniu do 0,2% (1/423) pacjentów z grupy kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane wymagało zabiegów chirurgicznych lub z użyciem lasera w celu leczenia zwiększonego ciśnienia śródgałkowego w badanym oku.

Profil działań niepożądanych analizowany po drugim wstrzyknięciu implantu Ozurdex® u 341 pacjentów był podobny do profilu po pierwszym wstrzyknięciu. Łącznie u 54% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Częstość występowania zwiększonego ciśnienia śródgałkowego (24,9%) była zbliżona do obserwowanej po pierwszym wstrzyknięciu i podobnie powróciła do wartości początkowej do dnia 180. fazy prowadzonej metodą otwartej próby. Całkowita częstość występowania zaćmy była wyższa po 1. roku w porównaniu do pierwszych 6 miesięcy.

1.3 Komparatory

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1*, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.[30]

Według danych z Narodowego Funduszu Zdrowia, aktualnie w polskiej praktyce lekarskiej stosowane są dwie metody leczenia RVO (CRVO oraz BRVO):

- leczenie zachowawcze,
- fotokoagulacja laserowa.

Jak wcześniej zauważono (patrz rozdział 1.1.5), obecnym standardem leczenia obrzęku plamki w przebiegu RVO (CRVO i BRVO) przyjętym przez konsensem europejskich ekspertów z zakresu leczenia RVO (RVO Guidelines Development Group) jest stosowania implantów doszklistkowych steroidów o długim czasie działania lub inhibitorów VEGF (ze wskazaniem na ranibizumab jako jedyny lek z tej grupy posiadający rejestrację w tym wskazaniu).[26]

Fotokoagulacja laserowa została odrzucona z grupy potencjalnych komparatorów, gdyż w chwili obecnej w myśl konsensusu europejskich ekspertów z zakresu leczenia RVO (RVO Guidelines Development Group) fotokoagulacja laserowa w terapii obrzęku plamki w przebiegu BRVO jest opcją terapeutyczną drugiego rzutu (w przypadku braku poprawy po zastosowaniu leczenia pierwszej linii). Fotokoagulacja laserowa może być rozważana jako opcja terapeutyczna w przypadku wystąpienia niedokrwienie

obwodowej części siatkówki. Fotokoagulacja laserowa nie jest wskazana w leczeniu obrzęku plamki w przebiegu CRVO z wyjątkiem sytuacji wystąpienia neowaskularyzacji siatkówki. Fotokoagulacją laserową należy wdrożyć również w przypadku wystąpienia neowaskularyzacji siatkówki w przebiegu BRVO. Należy podkreślić, że neowaskularyzacja jest odrębnym, niezależnym od obrzęku plamki powikłaniem RVO.

W przypadku ***acetonidu triamcinolonu*** (Kenalog®, Trivaris®) argumentem za włączeniem leku do analizy jest fakt, że należy on do tej samej grupy leków (kortykosteroidy) co Ozurdex®. Niemniej jednak, acetonid triamcinolonu został wykluczony z listy komparatorów, gdyż Kenalog® nie jest zarejestrowany do podaży doszklistkowej (argument wspólny z argumentacją Komisji NICE), a Trivaris® (Allergan, Inc.) nie będzie dostępny na rynku polskim i na terenie UE w tym wskazaniu (argument wspólny z argumentacją Komisji NICE).

W przypadku leków z grupy inhibitorów VEGF wśród potencjalnych komparatorów można wymienić takie leki jak: ***bewacyzumab, pegaptanib*** oraz ***ranibizumab***. Podobnie jak acetonid triamcinolonu, ***bewacyzumab*** (Avastin®) nie jest zarejestrowany we wskazaniu okulistycznym, co wydaje się silnym argumentem przeciw włączeniu leku do analizy. Wytyczne The Royal College of Ophthalmologists z 2010 r. nie rekomendują stosowania bewacyzymabu z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających jego skuteczność (siła zalecenia D). ***Pegaptanib sodu*** również nie jest zarejestrowany w leczeniu RVO. Ponadto raport NICE nie uwzględnił pegaptanibu jako komparatora dla preparatu Ozurdex®, ponieważ lek ten nie jest powszechnie stosowany w Wielkiej Brytanii (w opinii ekspertów klinicznych również w Polsce pegaptanib nie jest stosowany w leczeniu RVO).

Jedynym lekiem z grupy inhibitorów VGEF, który jest zarejestrowany w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki jest ***ranibizumab***. Lek ten jest rekomendowany przez The Royal College of Ophthalmologists, Wielka Brytania (Grudzień 2010) w leczeniu RVO (siła zalecenia A), a także został pozytywnie oceniony w przeglądzie systematycznym Cochrane dotyczącym terapii RVO.[25]

Podsumowując, w raporcie jako komparator dla preparatu Ozurdex® wybrano ranibizumab z uwagi na rejestrację w leczeniu RVO, oraz rekomendację w wytycznych europejskich. Leczenie ranibizumabem nie jest w chwili obecnej finansowane ze środków publicznych.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.4 Oceniane punkty końcowe

W zakresie oceny skuteczności przede wszystkim przedmiotem oceny będą istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak:

- czas do osiągnięcia 15-literowej poprawy ostrości wzroku w porównaniu z początkową ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA),
- odsetek oczu, które w 180. dniu doświadczyły co najmniej 15-literowej poprawy ostrości wzroku w porównaniu z początkową BCVA.
- odsetek oczu, których ostrość wzroku poprawiła się co najmniej o 10, 11, 12, 13, 14, lub 15 liter w porównaniu z początkową BCVA,
- odsetek oczu, które doświadczyły co najmniej 15-literowego pogorszenia wzroku w porównaniu z początkową BCVA,
- średnia zmiana ostrości wzroku w porównaniu z początkową BCVA,
- średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki.

2 Cel pracy

Celem analizy jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności preparatu Ozurdex® stosowanego w terapii obrzęku plamki spowodowanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki.

Tabela 1. Analiza problemu decyzyjnego według schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z obrzękiem plamki wywołanym zakrzepem żyły środkowej siatkówki lub zakrzepem gałęzi żyły
Interwencja (I)	Deksametazon 700 μg implantowany do ciała szklistego (Ozurdex®).
Komparatory (C)	• Placebo, • ranibizumab 0,5 mg podawany doszklistkowo.
Efekty zdrowotne (O)	• Poprawa ostrości widzenia w porównaniu z początkową ostrością wzroku w najlepszej korekcji (ang. *best-corrected visual acuity*, BCVA), • zmiana grubości centralnej części siatkówki, • bezpieczeństwo stosowania, • jakość życia związana ze zdrowiem.

[redacted]

3 Metodyka

3.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz – bazy bibliograficzne i rejestry badań:
  - Medline,
  - EMBASE,
  - The Cochrane Library.
- W zakresie doniesień konferencyjnych – dostępne publikacje abstraktów z konferencji American Academy of Ophthalmology z lat 1999-2011 i The Association for Research in Vision and Ophthalmology z lat 1962-2011.
- Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
  - Center for Reviews and Dissemination,
  - Strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Heath*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych http://www.clinicaltrials.gov/, http://www.controlled-trials.com/.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.F., T.M.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 18.04.2012 dla baz Medline i Cochrane oraz 25.04.2012 dla bazy EMBASE.

3.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- Populacja:
  - pacjenci z pogorszeniem ostrości widzenia wynikającym z obrzęku plamki spowodowanym zakrzepem naczyń żylnych siatkówki
- Badana interwencja:
  - deksametazon (700 μg) w postaci implantu doszklistkowego (Ozurdex®).
- Komparator:
  - ranibizumab (Lucentis®) 500 μg w iniekcji doszklistkowej,
  - placebo.
- Badane punkty końcowe:
  - poprawa ostrości widzenia w porównaniu z początkową ostrością wzroku w najlepszej korekcji (ang. *best-corrected visual acuity*, BCVA),
  - zmiana grubości centralnej części siatkówki,
  - bezpieczeństwo stosowania,
  - jakość życia związana ze zdrowiem.
- Metodyka badania:
  - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepą próbą) badania kliniczne z randomizacją.

3.3 Kryteria wykluczenia z opracowania

Populacja badana:

- zdrowi ochotnicy,
- pacjenci kwalifikujący się do fotokoagulacji laserowej.

Interwencja:

- deksametazon w innej dawce niż 700 μg lub innej postaci niż implant doszklistkowy.

Komparator:

- ranibizumab w innej dawce niż 500 μg lub innej postaci niż iniekcja doszklistkowa.

Metodyka badania:

- badania retrospektywne, nierandomizowane, opisy przypadków.

Punkty końcowe:

- badania, w których oceniano jedynie właściwości farmakodynamiczne lub farmakokinetyczne, a także wyniki miar laboratoryjnych.

3.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące obu rodzajów badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (T.M. lub M.F.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2007), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów (T.M. lub M.F.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

W przypadku preparatu Ozurdex® ekstrahowano dane tylko dla zarejestrowanej w leczeniu dawki, tj. 700 μg. Podobnie w przypadku ranibizumabu ekstrahowano dane tylko dla zarejestrowanej dawki w leczeniu obrzęku plamki w przebiegu RVO, tj. 500 μg.

3.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (aneks 10). Prace oceniano także pod kątem:

- liczebności badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (M.F. i T.M.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.6 Strategia analizy badań

3.6.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (relative risk, RR) i 95% przedziału ufności (95%CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect*). Ze względu na konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich, a także w przypadku dużej heterogeniczności badań (I^2>50%), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD – *weighted mean difference*) i 95% przedziału ufności (95%CI) oraz wartości p. Do wykonania analiz użyto arkusza Microsoft Excel 2007.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność deksametazonu i ranibizumabu (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*).

3.6.2 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategorycznych wyniki przedstawiono w formie ryzyka względnego (relative risk, RR) i 95% przedziału ufności (95%CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto Microsoft Excel 2007.

W opracowaniu przedstawiono również informacje na temat bezpieczeństwa, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) – patrz aneks 13.

4 Wyniki wyszukiwania

4.1 Liczba dostępnych badań

W toku przeszukiwań baz danych 342 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod kątem zgodności z tematem opracowania. Następnie 11 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod katem kryteriów włączenia do opracowania i wykluczenia z niego. Spośród tych prac do analizy włączono 7 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 5 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Dodatkowo w toku przeszukiwań abstraktów konferencyjnych z konferencji organizowanych przez American Academy of Ophthalmology i The Association for Research in Vision and Ophthalmology zidentyfikowano 22 abstrakty konferencyjne, które dotyczyły wymienionych wcześniej kontrolowanych badań klinicznych. Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych, na podstawie których zidentyfikowano jedno badanie – Kuppermann 2007, które dotyczyło populacji pacjentów z przetrwałym obrzękiem plamki. Ze względu na fakt, że jedynie 32% chorych w badaniu miało ME w przebiegu RVO, badania tego nie włączono do analizy, ale opisano oddzielnie – patrz Aneks 12.

W toku przeszukiwań nie zidentyfikowano badań typu head-to-head, w których bezpośrednio porównywano by deksametazon z ranibizumabem.

Spośród 5 zidentyfikowanych i włączonych do przeglądu badań, dwa dotyczyły deksametazonu (GENEVA 008 i GENEVA 009), a trzy – ranibizumabu (BRAVO, CRUISE oraz ROCC).

Dodatkowo, w związku z sugestią Ministerstwa Zdrowia i uwag Prezesa AOTM do wniosku o objęcie preparatu Ozurdex refundacją, do analizy włączono jeszcze jedną publikację (Varma 2012) opisującą wyniki z badań BRAVO i CRUISE (ranibizumab). Publikacja ta została opublikowana po zakończeniu przeszukiwania baz danych.

Projekt GENEVA składał się z dwóch oddzielnych badań klinicznych (008 i 009), które objęły pacjentów zarówno z obrzękiem plamki w przebiegu BRVO, jak i CRVO. Badania BRAVO i CRUISE miały ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu w leczeniu obrzęku plamki spowodowanego BRVO (badanie BRAVO) lub CRVO (badanie CRUISE). Celem badania ROCC było potwierdzenie potencjału terapeutycznego ranibizumabu w leczeniu CRVO i wynikającego z choroby obrzęku plamki.

Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania i wyłączenia z niego przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

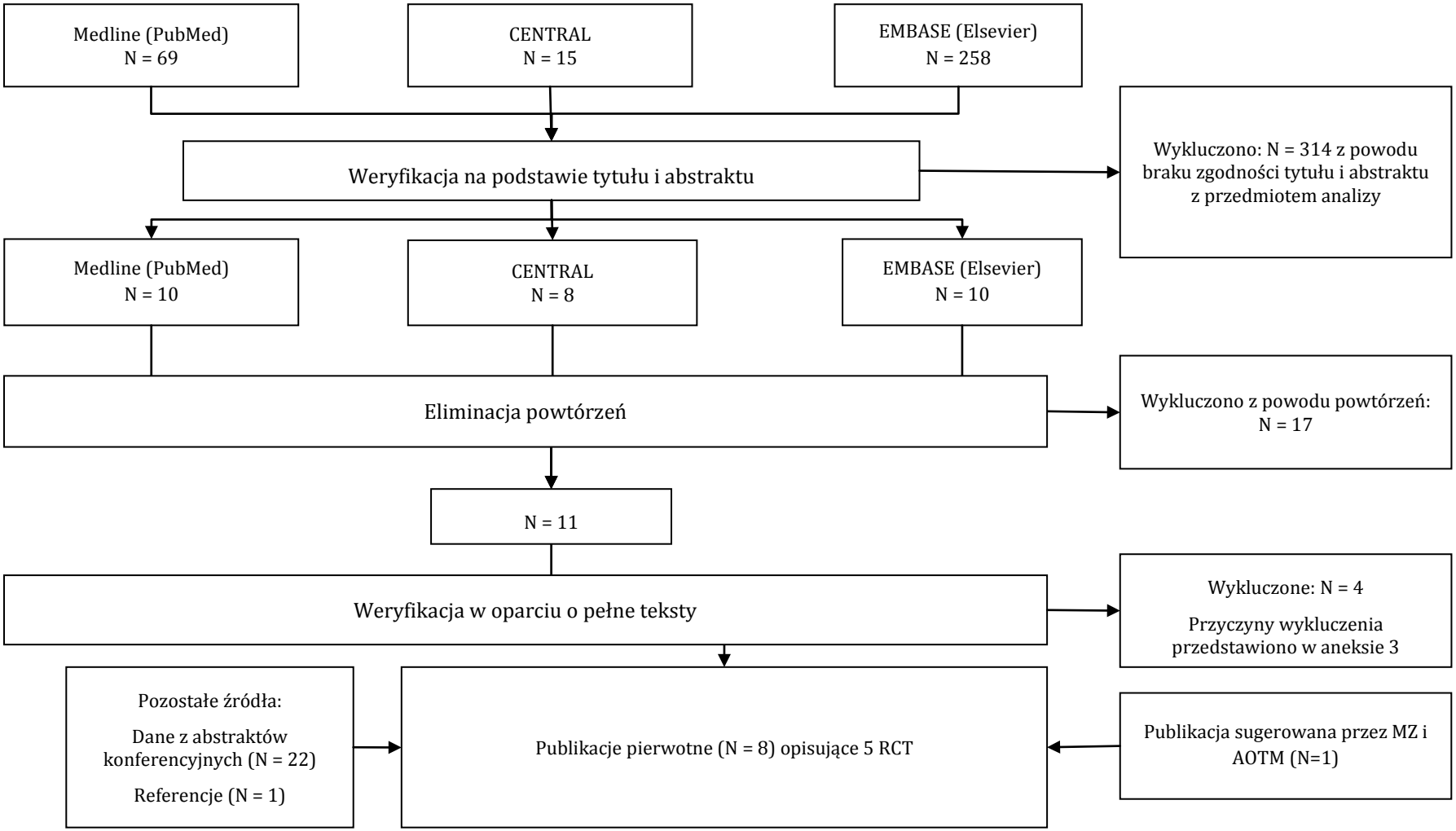
Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria przeglądu systematycznego piśmiennictwa.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono na rycinie 1.

Nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami (M.F., T.M.) w zakresie selekcji prac.

[redacted]

Rycina 1. Selekcja prac włączonych do opracowania.



4.2 Jakość dostępnych badań pierwotnych

[redacted]

[redacted]

5 Opracowania wtórne

Nie zidentyfikowano badań wtórnych spełniających kryteria przeglądu systematycznego piśmiennictwa.

6 Kontrolowane badania kliniczne – charakterystyka badań

6.1 GENEVA

Badanie GENEVA obejmowało dwa odrębne badania, których celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii deksametazonem stosowanej w leczeniu obrzęku plamki wynikającego z BRVO lub CRVO. Okres pierwszych 6 miesięcy to badanie wieloośrodkowe, zaślepione, randomizowane i kontrolowane wstrzyknięciami pozorowanymi. Pacjentów spełniających kryteria włączenia (patrz aneks 4) randomizowano w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup, w których otrzymywali pojedynczy implant deksametazonu w dawce 700 µg, pojedynczy implant deksametazonu w dawce 350 µg lub jednorazowe wstrzyknięcie pozorowane. Kolejne 6 miesięcy to faza badania otwartego, podczas którego wszyscy pacjenci bez przeciwwskazań do terapii otrzymali implant deksametazonu 700 µg (badanie Haller i wsp. 2011).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania był czas do osiągnięcia 15-literowej poprawy ostrości wzroku w stosunku do początkowej BCVA oraz odsetek oczu, które doświadczyły poprawy ostrości widzenia o 15 liter. Drugorzędowe punkty końcowe badania GENEVA to: odsetek oczu, których ostrość widzenia poprawiła się co najmniej o 10, 11, 12, 13, lub 14 liter w porównaniu z początkową BCVA, odsetek oczu, które doświadczyły co najmniej 15-literowego pogorszenia wzroku w porównaniu z początkową BCVA, średnia zmiana ostrości wzroku w porównaniu z początkową BCVA, średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki, bezpieczeństwo leczenia oraz jakość życia związana ze zdrowiem.

Pierwszorzędowym punktem końcowym fazy kontynuacji badania w warunkach otwartej próby, w której wszyscy pacjenci otrzymywali implant deksametazonu 700 µg była ocena bezpieczeństwa, a drugorzędowymi punktami końcowymi były ostrość wzroku w najlepszej korekcji (odsetek oczu, które doświadczyły co najmniej 15-literowej poprawy ostrości wzroku, odsetek oczu, które doświadczyły co najmniej 15-literowego pogorszenia ostrości wzroku, średnia zmiana ostrości wzroku) i zmiana grubości centralnej części siatkówki.

Do badania GENEVA włączono 1267 pacjentów, których losowo przydzielono do grup otrzymujących implant deksametazonu w dawce 700 µg (n=427) lub implant deksametazonu w dawce 350 µg (n=424), lub wstrzyknięcie pozorowane (n=426). U 66% pacjentów zdiagnozowano BRVO, a u 34% pacjentów – CRVO. Tylko u 17% pacjentów czas trwania obrzęku plamki był krótszy niż 90 dni. Wyjściowe dane demograficzne populacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 5. Większość pacjentów (N=1196) ukończyła 180-dniowy okres badania. W przedłużeniu badania wzięło udział 997 pacjentów (implant deksametazonu 700 µg bez zaślepienia),

a pozostali chorzy zostali pod obserwacją bez dalszego leczenia. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli przedłużonej fazy badania był mniejszy niż 5%.

6.2 BRAVO

Celem badania BRAVO była ocena bezpieczeństwa i skuteczności comiesięcznych doszklistkowych iniekcji ranibizumabem (w dawce 300 µg lub 500 µg) u pacjentów z obrzękiem plamki wynikającym z BRVO. Badanie było wieloośrodkowe, randomizowane, zaślepione i kontrolowane wstrzyknięciami pozorowanymi. Pacjentów rekrutowano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia (patrz aneks 4). Okres obserwacji zaplanowano na 12 miesięcy, z czego pierwsze 6 miesięcy stanowiła faza zaślepiona i kontrolowana, a kolejne 6 miesięcy faza otwarta, w której wszyscy chorzy otrzymywali comiesięczne iniekcje ranibizumabu (wyniki fazy przedłużonej przedstawiono w publikacji Brown i wsp. 2011).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, którzy zyskali co najmniej 15 liter w 6. miesiącu badania w porównaniu z początkowym BCVA. Drugorzędowymi punktami końcowymi badania był odsetek pacjentów, którzy stracili co najmniej 15 liter w porównaniu z początkowym BCVA, średnia zmiana BCVA w 6. miesiącu w porównaniu z wartością początkową, odsetek pacjentów, charakteryzujących się grubością centralnej części siatkówki mniejszą niż 250 µm, średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki, średnia zmiana HRQoL mierzona za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25) w czasie 6 miesięcy oraz bezpieczeństwo leczenia.

Do badania włączono 397 pacjentów, których losowo przydzielono w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup (iniekcja pozorowana, ranibizumab w dawce 300 µg oraz ranibizumab w dawce 500 µg). Stu trzydziestu czterech pacjentów znalazło się w grupie otrzymujących ranibizumab w dawce 300 µg, 131 pacjentów w grupie otrzymujących ranibizumab w dawce 500 µg oraz 132 w grupie otrzymujących wstrzyknięcia pozorowane. Grupy nie różniły się między sobą pod względem wyjściowych danych demograficznych (patrz aneks 5). W grupie otrzymujących ranibizumab 300 µg 95,5% pacjentów ukończyło badanie, w grupie otrzymujących ranibizumab 500 µg – 95,4% pacjentów oraz w grupie kontrolnej – 93,2% pacjentów. Fazę kontynuacji w warunkach próby otwartej badania ukończyło ~90% pacjentów. Przyczyny nieukończenia badania przedstawiono w aneksie 6.

Dodatkowo 85% chorych, którzy ukończyli badanie BRAVO, zostało włączonych do badania HORIZON. Badanie HORIZON było otwartym wieloośrodkowym badaniem z pojedynczym ramieniem, w którym pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa comiesięcznego podawania ranibizumabu.

6.3 CRUISE

CRUISE to badanie wieloośrodkowe, randomizowane, zaślepione i kontrolowane wstrzyknięciami pozorowanymi, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu w terapii obrzęku plamki spowodowanego CRVO. Populację pacjentów włączono do badania na podstawie predefiniowanych kryteriów (patrz aneks 4) i randomizowano w stosunku 1:1:1 do trzech grup – otrzymujących comiesięczne doszklistkowe iniekcje ranibizumabem w dawce 300 µg lub iniekcje ranibizumabem w dawce 500 µg, lub otrzymujących iniekcje pozorowane. Okres obserwacji zaplanowano na 12 miesięcy, z czego pierwsze 6 miesięcy stanowiła faza zaślepiona i kontrolowana, a kolejne 6 miesięcy faza otwarta, w której wszyscy chorzy otrzymywali comiesięczne iniekcje ranibizumabu (wyniki fazy kontynuacji leczenia przedstawiono w publikacji Campochiaro i wsp. 2011).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, którzy zyskali co najmniej 15 liter w 6. miesiącu badania w porównaniu z początkowym BCVA. Drugorzędowymi punktami końcowymi badania był odsetek pacjentów, którzy stracili co najmniej 15 liter w porównaniu z początkowym BCVA, średnia zmiana BCVA w 6. miesiącu w porównaniu z wartością początkową, odsetek pacjentów, charakteryzujących się grubością centralnej części siatkówki mniejszą niż 250 µm, średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki, średnia zmiana HRQoL mierzona za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25) w czasie 6 miesięcy oraz bezpieczeństwo leczenia.

Do badania włączono 392 pacjentów, z których 132 losowo przydzielono do grupy otrzymujących 300-µg dawkę leku, 130 do grupy otrzymujących 500-µg dawkę leku oraz 130 do grupy otrzymujących wstrzyknięcia pozorowane. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem wyjściowych danych demograficznych (patrz aneks 5). Większość pacjentów włączonych do badania ukończyła 6-miesięczny okres obserwacji – 97,7% pacjentów z grupy otrzymujących ranibizumab w dawce 300 µg, 91,5% z grupy otrzymujących ranibizumab w dawce 500 µg oraz 88,5% pacjentów z grupy otrzymujących wstrzyknięcia pozorowane. Fazę kontynuacji w warunkach próby otwartej badania ukończyło ~90% pacjentów. Przyczyny nieukończenia badania wymieniono w aneksie 6.

Dodatkowo 87% chorych, którzy ukończyli badanie CRUISE, zostało włączonych do badania HORIZON. Badanie HORIZON było otwartym wieloośrodkowym badaniem z pojedynczym ramieniem, w którym pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa comiesięcznego podawania ranibizumabu.

6.4 ROCC

Badanie ROCC objęło pacjentów z obrzękiem plamki wynikającym z CRVO i zostało przeprowadzone dla oceny terapeutycznego potencjału ranibizumabu w poprawie BCVA

i zmniejszeniu obrzęku plamki. Trzydziestu dwóch pacjentów wzięło udział w trwającym 6 miesięcy prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, zaślepionym i kontrolowanym wstrzyknięciami pozorowanymi badaniu. Warunkiem włączenia do badania było spełnienie wcześniej określonych kryteriów (patrz aneks 4). Uczestników randomizowano w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup – otrzymujących ranibizumab w dawce 500 µg (n=15) lub otrzymujących wstrzyknięcia pozorowane (n=14). Zabiegi wykonywano raz w miesiącu przez 3 miesiące lub dłużej w przypadku braku redukcji obrzęku plamki. Wyjściowe dane demograficzne pacjentów włączonych do badania przedstawiono w aneksie 5. Trzech pacjentów nie ukończyło planowanego okresu obserwacji, przyczyny nieukończenia badania przedstawiono w aneksie 6.

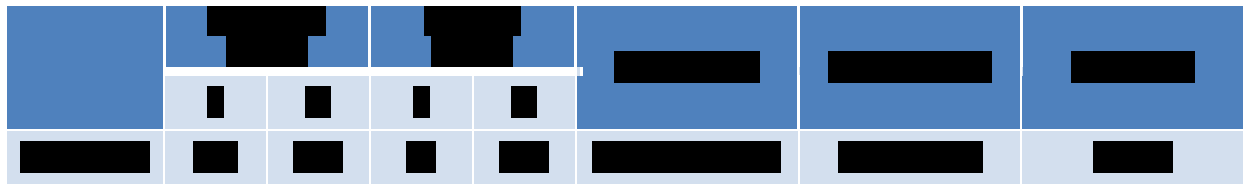
Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły średniej zmiany liczby liter w porównaniu z początkową BCVA i średniej zmiany grubości centralnej części siatkówki w 6. miesiącu badania. Drugorzędowe punkty końcowe to konieczna liczba dawek leku, rozwój neowaskularyzacji, bezpieczeństwo leczenia oraz tolerancja leku.

7 Analiza wyników badań pierwotnych

7.1 Ozurdex®

7.1.1 Obserwacja 180-dniowa

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]			[redacted]			[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

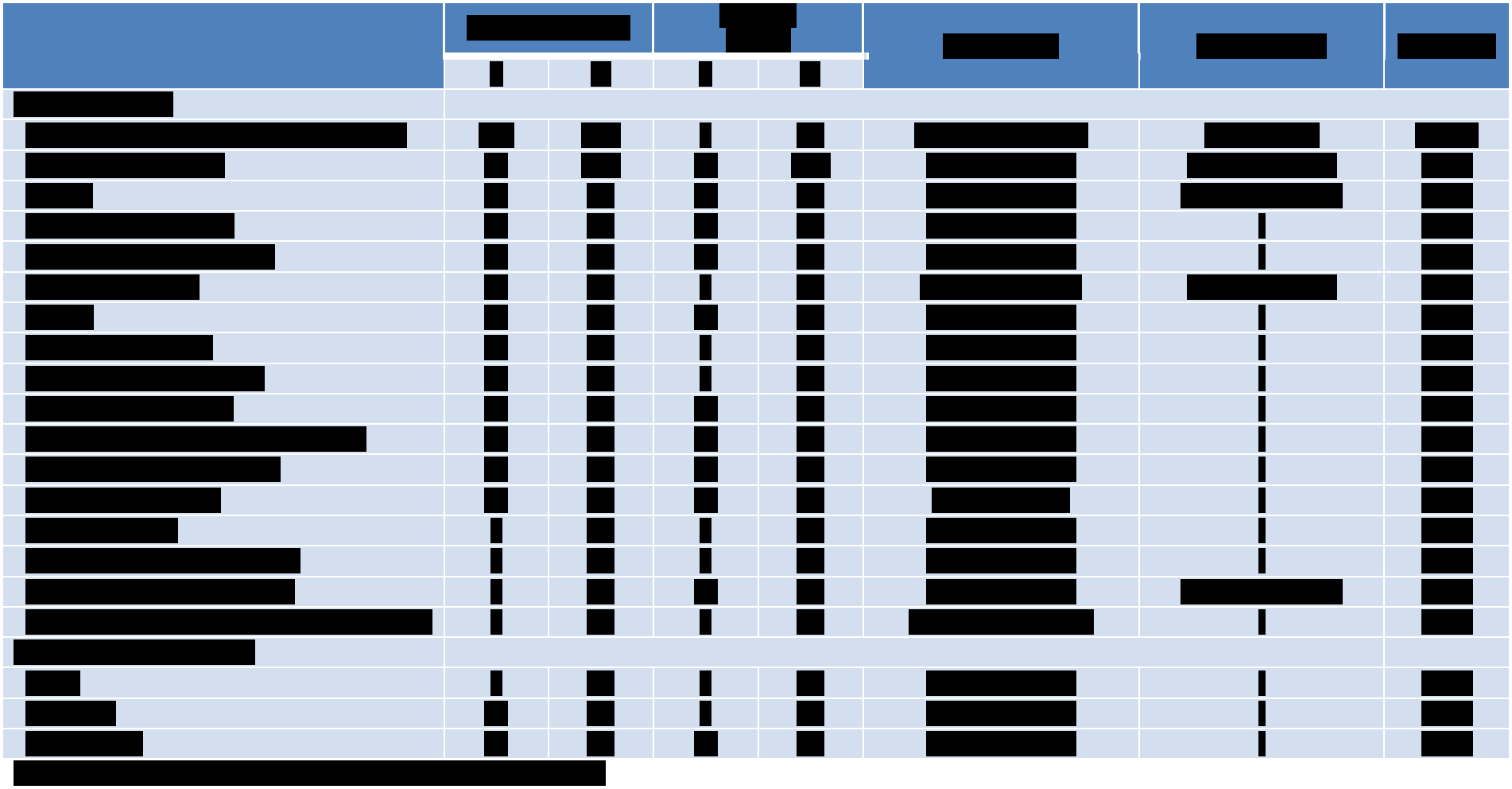
[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[*] Kwestionariusz VFQ-25 jest skróconą wersją kwestionariusza National Eye Institute (NEI) VFQ Field Test Version zawierającego 51 pytań. VFQ-25 obejmuje 25 pytań odnoszących się do 11 domen jakości życia związanej z widzeniem oraz jednej dotyczącej ogólnego poczucia zdrowia.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]				[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]				[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

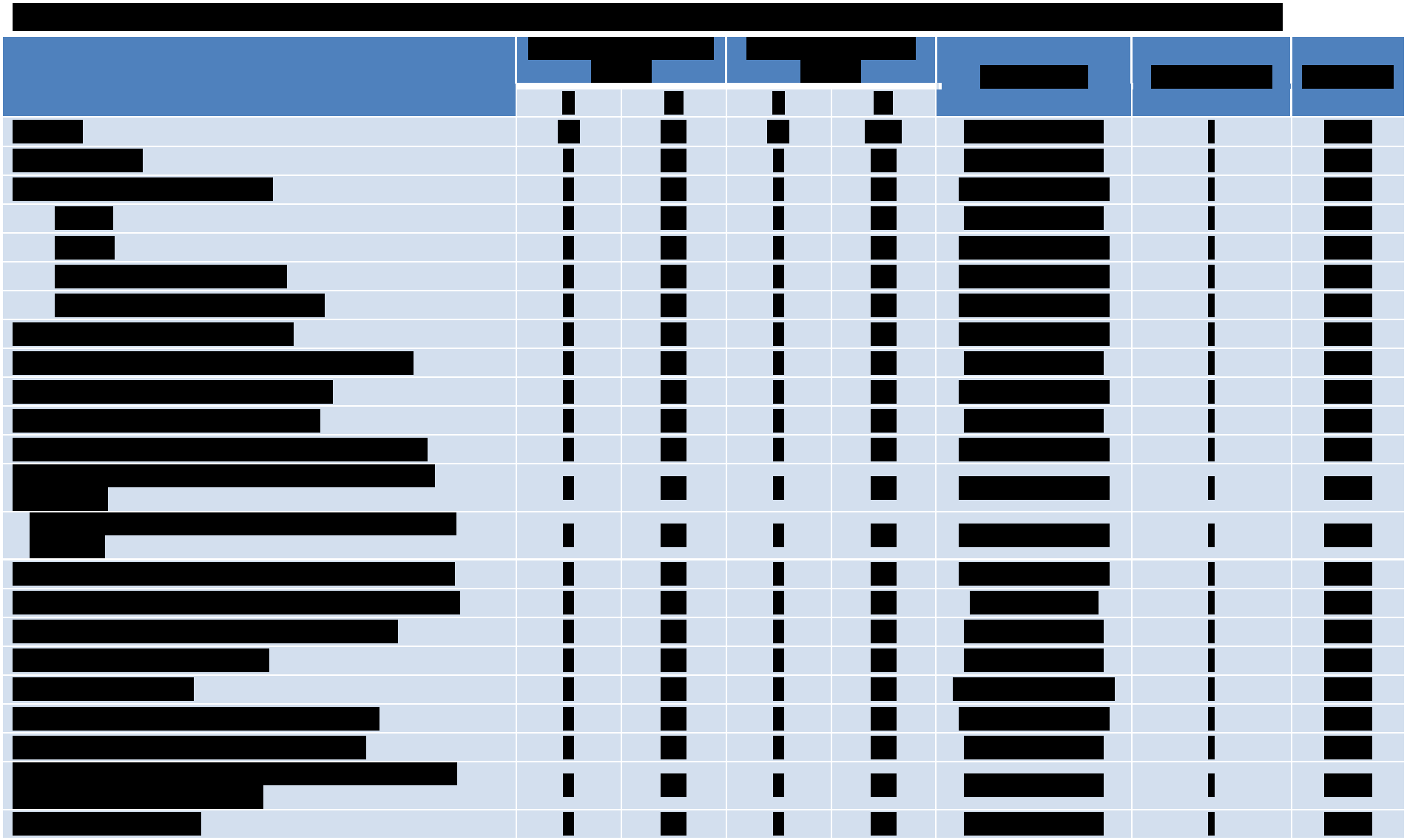
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



7.2 Ranibizumab

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

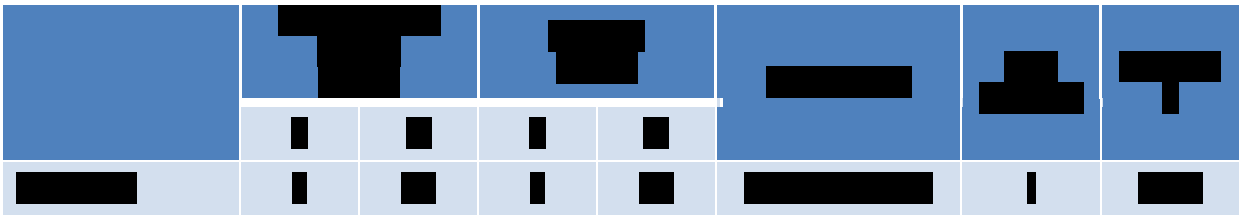
[redacted]

[redacted]

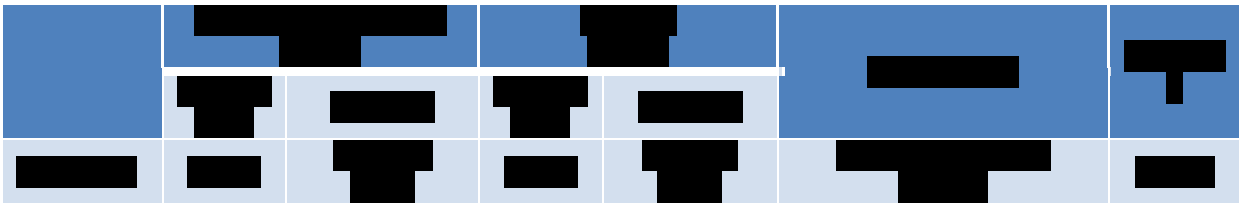
[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

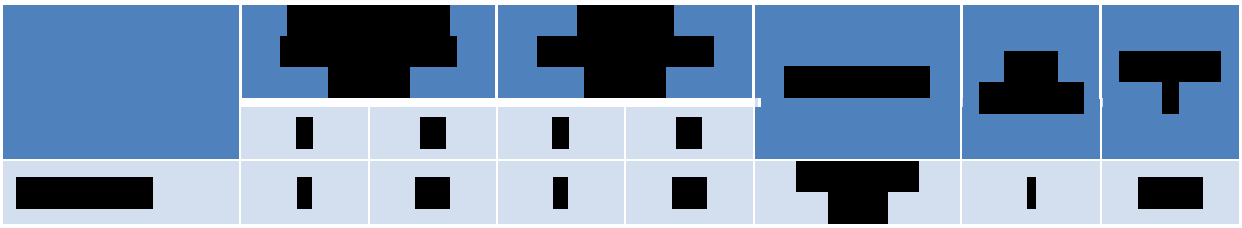
[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

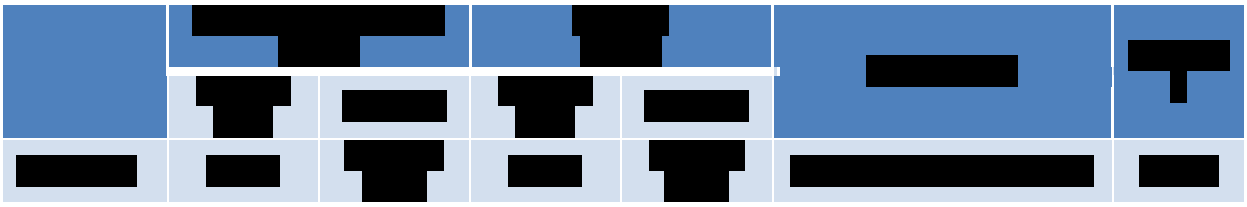
[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

7.3 Porównanie pośrednie

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	Porównanie bezpośrednie RR (95%CI)		Porównanie pośrednie RR (95%CI)
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

8 Dyskusja

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

9 Wnioski

Zakrzep żył siatkówki jest drugą po retinopatii cukrzycowej przyczyną utraty wzroku wynikającą z chorób naczyniowych siatkówki. Szacuje się, że w populacji Polskiej każdego roku u 9000-11 000 pacjentów rozwija się obrzęk plamki wynikający z RVO. Pogorszenie wzroku, które następuje w wyniku RVO może znacząco wpływać na codzienną aktywność i jakość życia i pacjentów.[34] Ze względu na ograniczone badania kliniczne, terapia RVO nie została dotychczas jasno zdefiniowana. Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa deksametazonu w implancie doszklistkowym (Ozurdex®) w populacji pacjentów z obrzękiem plamki wynikającym z zakrzepu naczyń żylnych siatkówki. Na podstawie przedstawionej analizy można wnioskować, że skuteczność preparatu Ozurdex® w porównaniu z placebo w zakresie poprawy ostrości wzroku jest wysoka. Została ona potwierdzona w dobrze zaprojektowanych wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dotyczą jednak stosunkowo krótkiego, 6.-miesięcznego okresu obserwacji i ograniczają się do jednokrotnego podania leku. Dane dotyczące skuteczności drugiej dawki preparatu Ozurdex® ograniczone są do wyników, które pochodzą z badania niekontrolowanego również o stosunkowo krótkim 6.-miesięcznym czasie obserwacji. Potencjalnym komparatorem dla preparatu Ozurdex® może być zarejestrowany w leczeniu obrzęku plamki w przebiegu RVO preparat ranimizumabu w iniekcji doszklistkowej. Brak badań typu head-to-head nie pozwala na wiarygodne wyciąganie wniosków dotyczących różnic między preparatem Ozurdex® a ranimizumabem w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia chorych z BRVO i CRVO. Przeprowadzone porównanie pośrednie pozwala przypuszczać, że różnice w skuteczności i bezpieczeństwie między tymi terapiami nie są istotne klinicznie. Należy jednak wziąć pod uwagę ograniczenia niniejszej analizy, w tym szczególnie różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów leczonych preparatem Ozurdex® i ranimizumabem.

Podsumowując, preparat Ozurdex® jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną leczenia obrzęku plamki spowodowanego RVO (CRVO lub BRVO). Skuteczność i profil bezpieczeństwa preparatu Ozurdex® i ranimizumabu w iniekcji doszklistkowej wydają się być porównywalne. Z uwagi na ograniczenia wynikające z porównania pośredniego konieczne są prawidłowo zaprojektowane randomizowane badania kliniczne head-to-head, w celu potwierdzenia wyników uzyskanych w niniejszej analizie.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tabela 85. Strategia przeszukiwania Cochrane Library, 18.04.2012.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Retinal Vein Occlusion explode all trees	119
#2	(Retinal Vein Occlusion)	254
#3	(Retinal Vein Thrombosis)	42
#4	(#1 OR #2 OR #3)	269
#5	MeSH descriptor Dexamethasone explode all trees	2127
#6	(Dexamethasone)	4051
#7	(Ozurdex)	5
#8	(#5 OR #6 OR #7)	4056
#9	(Ranibizumab)	195
#10	(rhuFab V2)	9
#11	(Lucentis)	45
#12	(#9 OR #10 OR #11)	204
#13	MeSH descriptor Injections, Intraocular explode all trees	78
#14	(Intravitreal)	633
#15	(Intraocular)	6514
#16	(Intravitreous)	78
#17	(#13 OR #14 OR #15 OR #16)	6995
#18	(#8 OR #12)	4256
#19	(#17 AND #18)	293
#20	(#4 AND #19)	25
#21	limit 20 to clinical trials	15

Tabela 86. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Ovid), 25.04.2012.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'retinal vein occlusion'/syn AND [embase]/lim	4232
#2	'dexamethasone'/syn AND [embase]/lim	95683
#3	'ranibizumab'/syn AND [embase]/lim	2261
#4	'dexamethasone'/syn AND [embase]/lim OR ('ranibizumab'/syn AND [embase]/lim)	97747
#5	'retinal vein occlusion'/syn AND [embase]/lim AND ('dexamethasone'/syn AND [embase]/lim OR ('ranibizumab'/syn AND [embase]/lim))	258

[redacted]

Tabela 87. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed), 18.04.2012.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Retinal Vein Occlusion"[Mesh]	2499
#2	"Retinal Vein Occlusion"[tw]	3184
#3	"Retinal Vein Thrombosis"[tw]	178
#4	"Retinal Vein Thromboses"[tw]	9
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3295
#6	"Dexamethasone"[Mesh]	41181
#7	"Dexamethasone"[tw]	53884
#8	"Ozurdex"[tw]	25
#9	#6 OR #7 OR #8	53912
#10	"Ranibizumab"[Supplementary Concept]	836
#11	"Ranibizumab"[tw]	1102
#12	"rhuFab V2"[tw]	3
#13	"Lucentis"[tw]	174
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	1111
#15	#9 OR #14	55008
#16	"Injections, Intraocular"[Mesh]	1102
#17	"Intravitreal"[tw]	7695
#18	"Intraocular"[tw]	59915
#19	“Intravitreous”[tw]	707
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	65916
#21	#15 AND #20	1486
#22	#5 AND #21	69

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Badania wtórne

Nie zidentyfikowano badań wtórnych spełniających kryteria systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

Badania pierwotne

GENEVA

Pełna publikacja

Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2010; 117(6):1134-46.

Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; Ozurdex GENEVA Study Group,Li J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. Ophthalmology. 2011 Dec;118(12):2453-60. Epub 2011 Jul 20.

Abstrakty konferencyjne

Haller JA, Bandello F, Jiao J, Li X-Y, Whitcup SM. 12-Month Evaluation of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients With Macular Edema Due to Branch Retinal Vein Occlusion. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010; 51: E-Abstract 2439.

Kowalski, J, Rentz A, Revicki D, Belfort R Jr, Haller JA, Liu C-C, Whitcup SM. Effect of Dexamethasone Intravitreal Implant on Patient-Reported Visual Functioning for the Treatment of Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010; 51: E-Abstract 4726.

Rentz A, Kowalski, J, Revicki D, Loewenstein A, Blumenkranz MS, Yoon Y, Whitcup SM. Normative Comparison of Generic- and Vision-Targeted Health-Related Quality of Life (HRQL)Outcomes in Patients With Vision Loss Due to Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010; 51: E-Abstract 4728.

Bandello F, Blumenkranz MS, Jiao J, Li X-Y, Whitcup SM. 12-Month Evaluation of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients With Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010; 51: E-Abstract 6397.

Belfort R Jr, Heier J, Haller JA, Blumenkranz MS, Bandello F, Loewenstein A, Jiao J, Li X-Y, Whitcup SM. Benefits of Early Treatment With Dexamethasone Intravitreal Implant in

Patients With Macular Edema Due to BRVO or CRVO Over 12 Months. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010; 51: E-Abstract 6398.

Sadda SR, Yeh D, Huang GH, Hashad J, Whitcup SM. IOP Elevation and Visual Acuity in Retinal Vein Occlusion With Dexamethasone Implant Treatment. American Academy of Ophthalmology. 2011. Poster 551.

Haller J, Kuppermann BD, Bandello FM, Jiao J, Li X, Whitcup SM. Dexamethasone Intravitreal Implant Results in Rapid Improvement in BCVA in Patients With Retinal Vein Occlusion. American Academy of Ophthalmology. 2010. Poster 550.

Li X, Sadda S, Danis RP, Jiao J, Whitcup SM. Retinal Vascular Changes Following Treatment With Dexamethasone Intravitreal Implant (DEX Implant) in Patients With Macular Edema (ME) Secondary to Branch or Central Retinal Vein Occlusion (RVO). The Association for Research in Vision and Ophthalmology. 2011, abstract 1259/A9.

Danis RP, Sadda S, Jiao J, Li X, Whitcup SM. Central Retinal Thickness Following Dexamethasone Intravitreal Implant Treatment in Patients With Macular Edema Due to Branch or Central Retinal Vein Occlusion. The Association for Research in Vision and Ophthalmology. 2011, abstract 1260/A10.

Kuppermann BD, Haller JA, Bandello F, Belfort R, Loewenstein A, Gillies M, Heier JS, Jiao J, Li X, Whitcup SM. Efficacy of Dexamethasone Intravitreal Implant for Best Corrected Visual Acuity in Patients With Retinal Vein Occlusion After 7 Days. The Association for Research in Vision and Ophthalmology. 2011, abstract 3966.

Yeh WD, Haller JA, Kuppermann BD, Mitchell P, Lanzetta P, Whitcup SM, Wong TY, Kowalski JW. Association Between Duration of Macular Edema and Clinical Outcomes in Patients with Retinal Vein Occlusion Following Treatment With Dexamethasone Intravitreal Implant. The Association for Research in Vision and Ophthalmology. 2011, abstract 3965.

BRAVO

Pełna publikacja

Campochiaro PA, Heier JS, FeinerL, Gray S, Saroi N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG for BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010; 117(6):1102-12.

Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, Adamis AP, Rubio RG, Murahashi WY. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology. 2011 Aug;118(8):1594-602.

Abstrakty konferencyjne

Singer M, Gray S, Murahashi WY, Saroj N, Rundle A, Rubio R. Subgroup analyses of visual acuity outcomes in the BRAVO Study of intravitreal ranibizumab in patients with macular edema following branch retinal vein occlusion. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010; 51: E-Abstract 3561.

Bhisitkul RB, Gray S, Murahashi WY, Saroj N, Rundle A, Rubio R, Chan A. Anatomical outcomes of the BRAVO Study of intravitreal ranibizumab in patients with macular edema following branch retinal vein occlusion. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010; 51: E-Abstract 6400.

Pieramici DJ, Shapiro H, Lai P, Beres T. Rescue Laser in the BRAVO Study of Ranibizumab in Retinal Vein Occlusion. The Association for Research in Vision and Ophthalmology. 2011, abstract 4888/A132.

CRUISE

Pełna publikacja

Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY for the CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010;117(6):1124-33.

Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, Murahashi WY, Rubio RG. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein oc clusion: twelve-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology. 2011 Oct;118(10):2041-9. Epub 2011 Jun 29.

Abstrakty konferencyjne

Wieland M, Ward JF, Wong P, Ehrlich JS. Baseline predictors of the number of ranibizumab re-treatment injections in the CRUISE Study during months 6-11. American Academy of Ophthalmology. 2010. Poster 257.

Feiner L, Rubio R, Saroj N, Li Z, Rundle A, Gray S, Murahashi WY. Anatomical outcomes of the CRUISE Study of intravitreal ranibizumab in patients with macular edema following central retinal vein Occlusion. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010; 51: E-Abstract 3564.

Regillo CD, Rubio R, Saroj N, Li Z, Rundle A, Gray S, Murahashi WY. Subgroup analyses of visual acuity outcomes in the CRUISE Study of intravitreal ranibizumab in patients with macular edema following central retinal vein occlusion. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010; 51: E-Abstract 3566.

[redacted]

BRAVO i CRUISE

Pełna publikacja

Varma R, Bressler NM, Suñer I, Lee P, Dolan CM, Ward J, Colman S, Rubio RG; BRAVO and CRUISE Study Groups. Improved Vision-Related Function after Ranibizumab for Macular Edema after Retinal Vein Occlusion: Results from the BRAVO and CRUISE Trials. Ophthalmology. 2012 Oct;119(10):2108-18.

Abstrakty konferencyjne

Suner IJ, Varma R, Bressler NM, Lee PP, Dolan C, Ward J, Colman S, Rubio R. Improvements in Reading Speed After 6 Months of Ranibizumab Treatment in Bravo and Cruise. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010; 51: E-Abstract 945.

Varma R, Bressler NM, Suner IJ, Lee P, Dolan CM, Ward J, Colman S, Rubio RG, BRAVO and CRUISE Study Groups. Ranibizumab improves patient-reported near and distance vision activities in patients with macular edema following retinal vein occlusion. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010; 51: E-Abstract 5212.

Ho AC, Gray S, Rundle A, Li Z, Murahashi WY, Rubio R, the BRAVO and CRUISE Investigators. Ranibizumab in patients with macular edema following retinal vein occlusion: 12-month outcomes of BRAVO and CRUISE. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010; 51: E-Abstract 6452.

Singh RP, Yau L, Yee W. Collateral Vessel Presence in Patients With Branch and Central Retinal Vein Occlusions in the BRAVO and CRUISE Trials. American Academy of Ophthalmology. 2010. Poster 273.

ROCC

Pełna publikacja

Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, Fossen K, Haugstad M, Helgesen OH, Seland J, Stene-Johansen I. Efficacy of Ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC study. American Journal of Ophthalmology 2010;150(3):310-4.

Abstrakt konferencyjny

Kinge B, Stordahl P, Forsaa V, Fossen K, Haugstad M, Helgesen O, Seland J, Stene-Johansen I. The ROCC-study: A randomized study comparing the safety and efficacy of ranibizumab (Lucentis®) to sham in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO). Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2008; 49: E-Abstract 2701.

Kuppermann 2007

Pełna publikacja

Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled study of an intravitreous dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. Arch Ophthalmol. 2007 Mar;125(3):309-17.

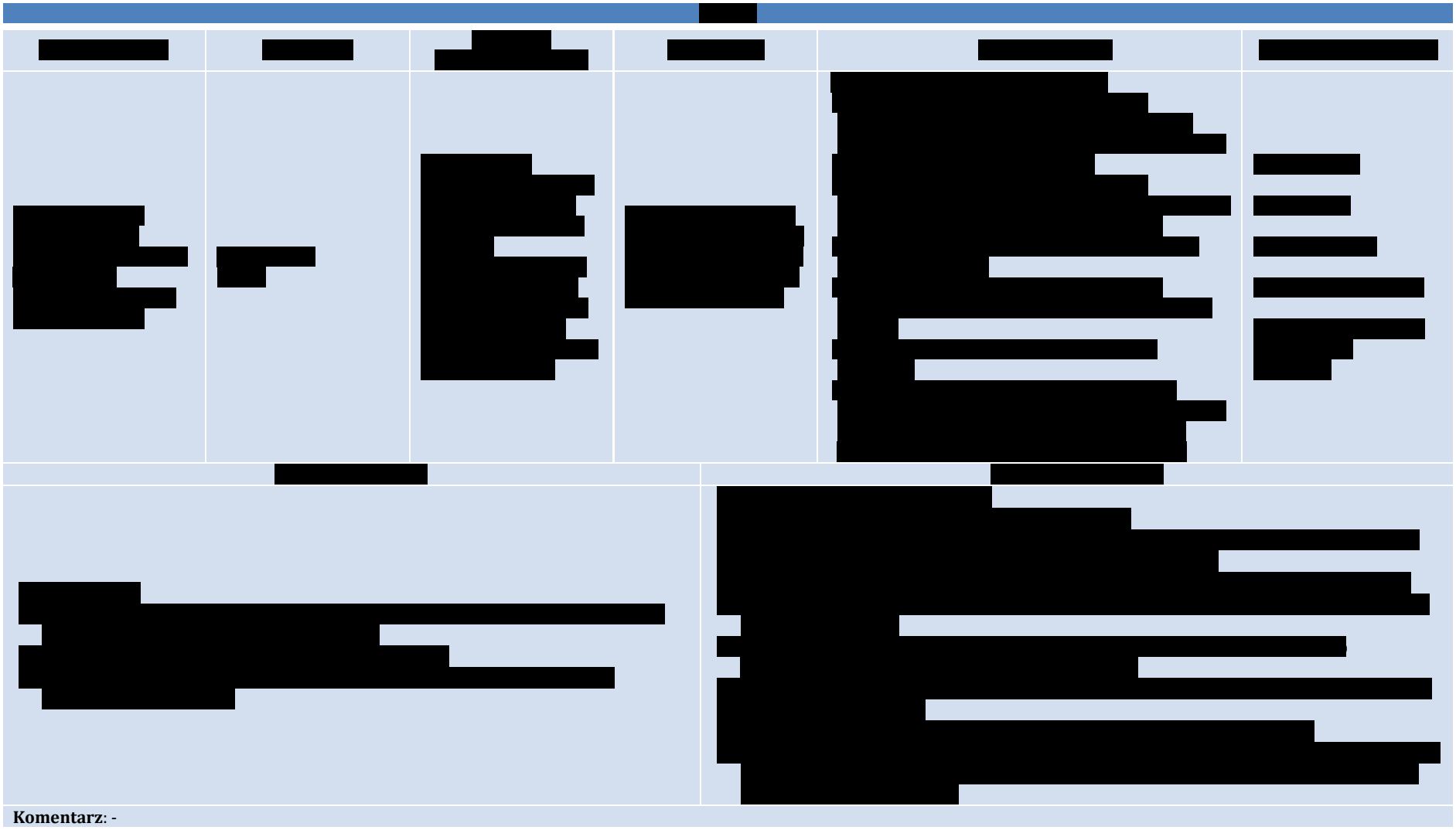
[redacted]

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

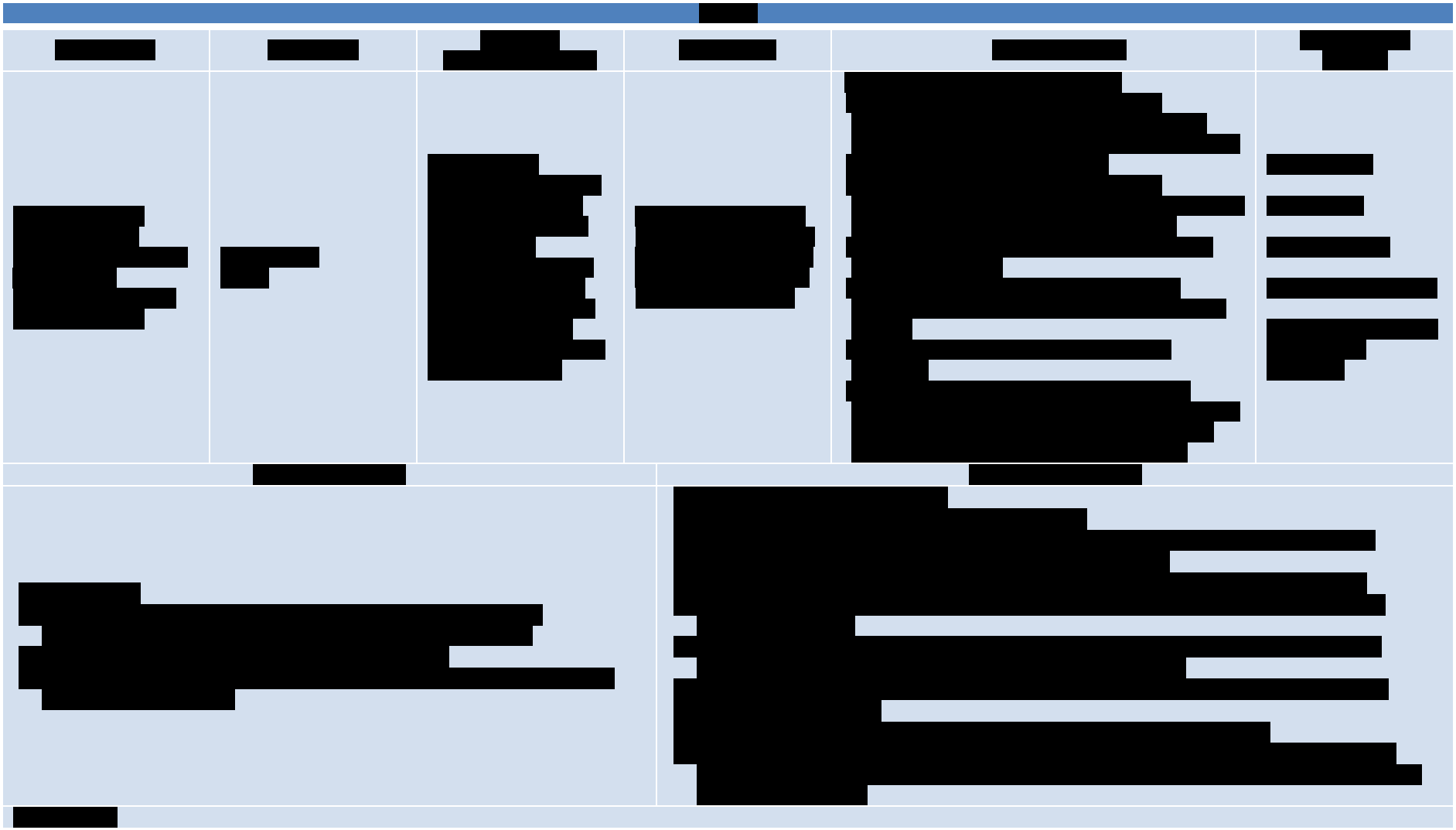
Kod badania	Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Haller i wsp. 2003	Haller JA, Blumenkranz MS, Williams GA, Kuppermann BD and Posurdex Study Group. Treatment of persistent macular edema associated with central and branch retinal vein occlusion with extended delivery of intravitreal Dexamethasone. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2003;44:E-Abstract 4311.	Brak wyników badań, ponieważ abstrakt konferencyjny został opublikowany przed ukończeniem badania.
Georgopoulos i wsp. 2006	Georgopoulos M, Sacu S, Vecsei PV, Michels S, Kiss C, Scholda C, Schmidt-Erfurth U. Klinischer Einsatz eines intravitrealen Dexamethason- Implantats in der Behandlung des Makulaödems. Spektrum der Augenheilkunde 2006;20(5):231-33.	Nie wyszczególniono wyników dla pacjentów z obrzękiem plamki wynikającym z RVO.
Campochiaro i wsp. 2010	Campochiaro PA, Hafiz G, Channa R, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, Zimmer-Galler I, Solomon SD, Sung JU, Syed B. Antagonism of vascular endothelial growth factor for macular edema caused by retinal vein occlusions: two-year outcomes. Ophthalmology. 2010 Dec;117(12):2387-2394.e1-5. Epub 2010 Jul 13.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch różnych dawek ranibizumabu.
Yeh i wsp. 2012	Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P, Kuppermann BD, Wong TY, Mitchell P, Whitcup SM, Kowalski JW. Effect of the Duration of Macular Edema on Clinical Outcomes in Retinal Vein Occlusion Treated with Dexamethasone Intravitreal Implant. Ophthalmology. 2012 Feb 21. [Epub ahead of print]	Analiza post hoc dwóch RCT.
Heier i wsp. 2012	Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, Lai P. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: Long-term follow-up in the HORIZON trial. Ophthalmology (2012) 119:4 (802-809).	Badanie obserwacyjne, włączające pacjentów, którzy ukończyli badania BRAVO i CRUISE, ocena bezpieczeństwa.

Aneks 4. Ocena jakości badań

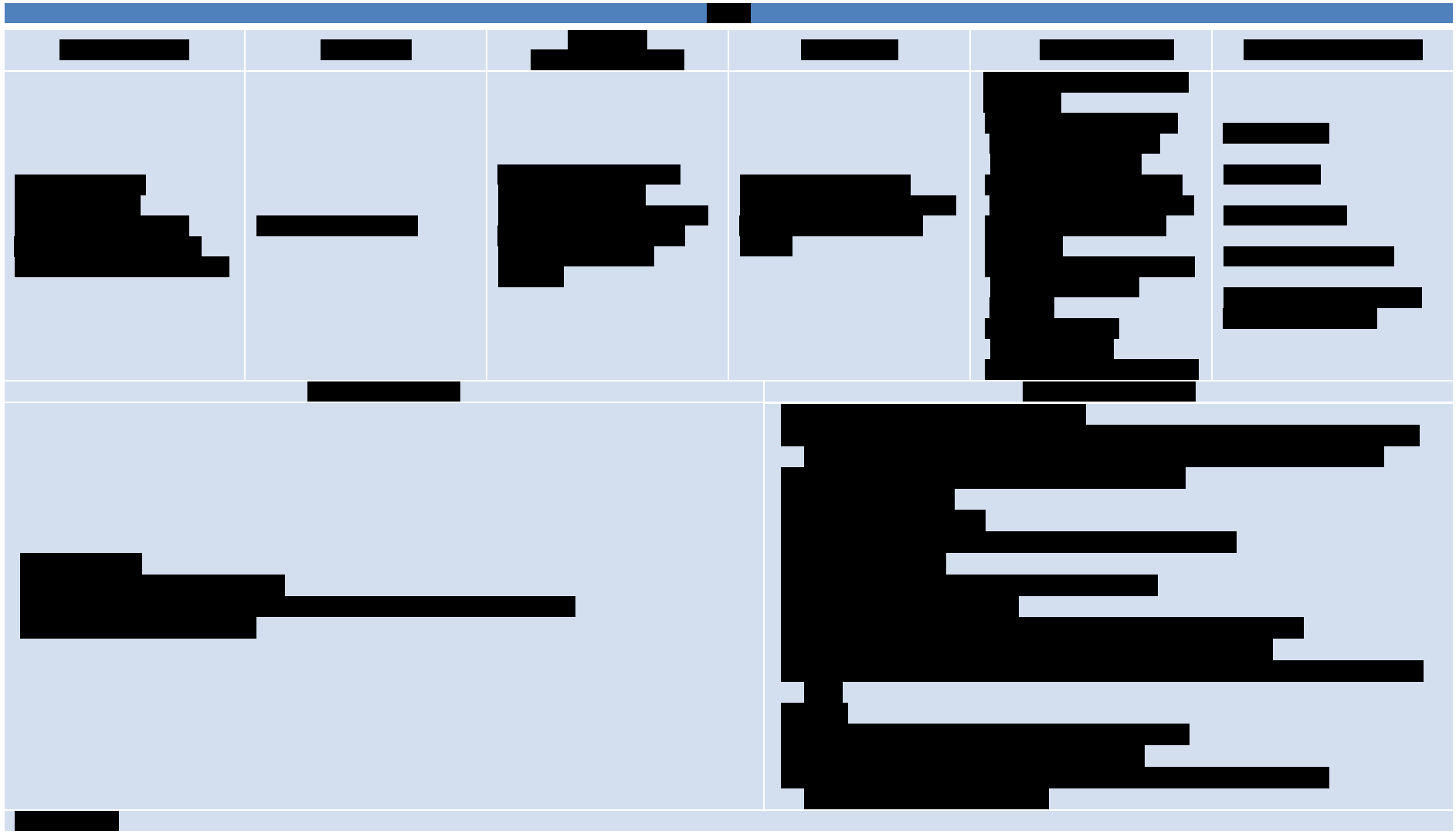
[redacted]



Komentarz: -



[redacted]



Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

	GENEVA		GENEVA – przedłużenie badania		ROCC	
	Deksametazon 700 µg N=427	**Placebo N=426**	**DEX 700 µg/ DEX 700 µg N=341**	**Placebo/DEX700 µg N=327**	**Ranibizumab 500 µg N=15**	**Placebo N=14**
Wiek [średnia (zakres)]	64,7 (33–90)	63,9 (31–91)	65,2 (34-90)	64,7 (31-91)	72 (52-88)	
Płeć						
• **Męska**	217 (50,8%)	240 (56,3%)	177 (51,9%)	179 (54,7%)	16 (55,2%)	
• **Żeńska**	210 (49,2%)	186 (43,7%)	164 (48,1%)	148 (45,3%)	13 (44,8%)	
Rasa [n (%)]						
• **Biała**	321 (75,2%)	318 (74,6%)	262 (76,8%)	251 (76,8%)	-	-
• **Czarna**	15 (3,5%)	20 (4,7%)-	13 (3,8%)	16 (4,9%)	-	-
• **Inna**	91 (21,3%)	88 (20,7%)	66 (19,4%)	60 (18,3%)	-	-
Rozpoznanie w badanym oku						
• **BRVO**	291 (68,1%)	279 (65,5%)-	227 (66,6%)	210 (64,2%)	-	-
• **CRVO**	136 (31,9%)	147 (34,5%)-	114 (33,4%)	117 (35,8%)	-	-
Czas trwania obrzęku plamki [średnia (zakres)]	157,6 (19–374)	156,1 (19–374)	-	-	-	-
<90 dni	70 (16,4%)	76 (18,1%)	-	-	-	-
90-179 dni	219 (51,3%)	220 (51,6%)	-	-	-	-
180-269 dni	93 (21,8%)	99 (23,2%)	-	-	-	-
≥270 dni	45 (10,5%)	42 (9,9%)	-	-	-	-
Średnia początkowa ostrość wzroku, liczba liter±SD (ekwiwalent na tablicy Snellena)	54,3±9,93 (20/80)	54,8±9,86 (20/80)	53,9	54,9	45 ± 23 (20/126)	41 ± 22 (20/152)
Średnia początkowa grubość siatkówki (µm±SD)	562±188	539±186	-	-	661 ± 161	587 ± 154
Wcześniejsza fotokoagulacja laserowa	41 (10%)	40 (9%)	-	-	-	-
• **BRVO**	37 (90%)	36 (90%)	-	-	-	-
• **CRVO**	4 (10%)	4 (10%)	-	-	-	-
Soczewkowość					-	-
• **Soczewka naturalna**	373 (87,3%)	387 (90,8%)	-	-	-	-
• **Pseudofakia**	53 (12,4%)	39 (9,2%)	-	-	-	-
Cukrzyca	64 (15%)	63 (15%)	-	-	2 (13,3%)	2 (14,3%)
Nadciśnienie	264 (62%)	273 (64%)	-	-	-	-
Miażdżyca tętnic wieńcowych	55 (13%)	38 (9%)	-	-	-	-
Jaskra/przyjmowanie leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe	27 (6%)	16 (4%)	-	-	-	-

*logMAR – logarytm z minimalnego kąta rozdzielczości.

[redacted]

	BRAVO		CRUISE	
	Ranibizumab 500 µg N=131	**Placebo N=132**	**Ranibizumab 500 µg N=130**	**Placebo N=130**
Wiek [średnia (zakres)]	67,5 (41-91)	65,2 (26-89)	67,6 (40-91)	65,4 (20-91)
Płeć				
• **Męska**	71 (54,2%)	74 (56,1%)	80 (61,5%)	72 (55,4%)
• **Żeńska**	60 (45,8%)	58 (43,9%)	50 (38,5%)	58 (44,6%)
Rasa [n (%)]				
• **Biała**	107 (81,7%)	108 (81,8%)	108 (83,1%)	113 (86,9%)
• **Czarna**	13 (9,9%)	13 (9,8%)	10 (7,7%)	8 (6,2%)
• **Inna**	5 (3,8%)	8 (6,0%)	7 (5,4%)	7 (5,4%)
• **Nieznana**	6 (4,6%)	4 (3,0%)	5 (3,8%)	3 (2,3%)
Rozpoznanie w badanym oku				
• **BRVO**	131	132	-	-
• **CRVO**	0	0	-	-
Czas trwania obrzęku plamki [średnia (zakres)]				
<90 dni	-	-	-	-
90-179 dni	-	-	-	-
180-269 dni	-	-	-	-
≥270 dni	-	-	-	-
Średnia początkowa ostrość wzroku, liczba liter±SD (ekwiwalent na tablicy Snellena)	53,0 ± 12,5 (20/80)	54,7 ± 12,2 (20/80)	48,1 ± 14,6 (20/100)	49,2 ± 14,7 (20/100)
Średnia początkowa grubość siatkówki (µm±SD)	551,7 ± 223,5	488,0 ± 192,2	688,7 ± 253,1	687,0 ± 237,6
Wcześniejsza fotokoagulacja laserowa				
• **BRVO**	0 (0%)	0 (0%)		
• **CRVO**			0 (0%)	0 (0%)
Soczewkowość				
• **Soczewka naturalna**	94 (80,3%)	93 (78,8%)	83 (72,8%)	88 (80,7%)
• **Pseudofakia**	-	-	-	-
Cukrzyca	-	-	-	-
Nadciśnienie	-	-	-	-
Miażdżyca tętnic wieńcowych	-	-	-	-
Jaskra/przyjmowanie leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe	16 (12,2%)	10 (7,6%)	22 (16,9%)	13 (10%)

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

	GENEVA		ROCC		BRAVO		CRUISE	
	Deksametazon 700 µg	**Placebo**	**Ranibizumab 500 µg**	**Placebo**	**Ranibizumab 500 µg**	**Placebo**	**Ranibizumab 500 µg**	**Placebo**
Liczba randomizowanych pacjentów	427	426	16	16	131	132	130	130
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	6 (1,4%)	3 (0,7%)	-		5 (3,8%)	9 (6,8%)	10 (7,7%)	16 (12,3%)
Przyczyny nieukończenia n (%)								
Oczne działania niepożądane	5 (1,2%)	6 (1,4%)	1 (6,3%)	-	-	-	-	-
Działania niepożądane inne niż oczne	3 (0,7%)	2 (0,5%)	-	-	-	-	-	-
Brak skuteczności	0 (0,0%)	4 (0,9%)	-	-	-	-	-	-
Nieukończona obserwacja	2 (0,5%)	3 (0,7%)	-	-	-	-	-	-
Przyczyny osobiste	7 (1,6%)	4 (0,9%)	-	-	-	-	-	-
Naruszenie protokołu	4 (0,9%)	2 (0,5%)	-	1 (6,3%)	-	-	-	-
Niekwalifikowanie się do badania	-	-	-	-	-	-	-	-
Inne	3 (0,7%)	7 (1,6%)	-	-	-	-	-	-

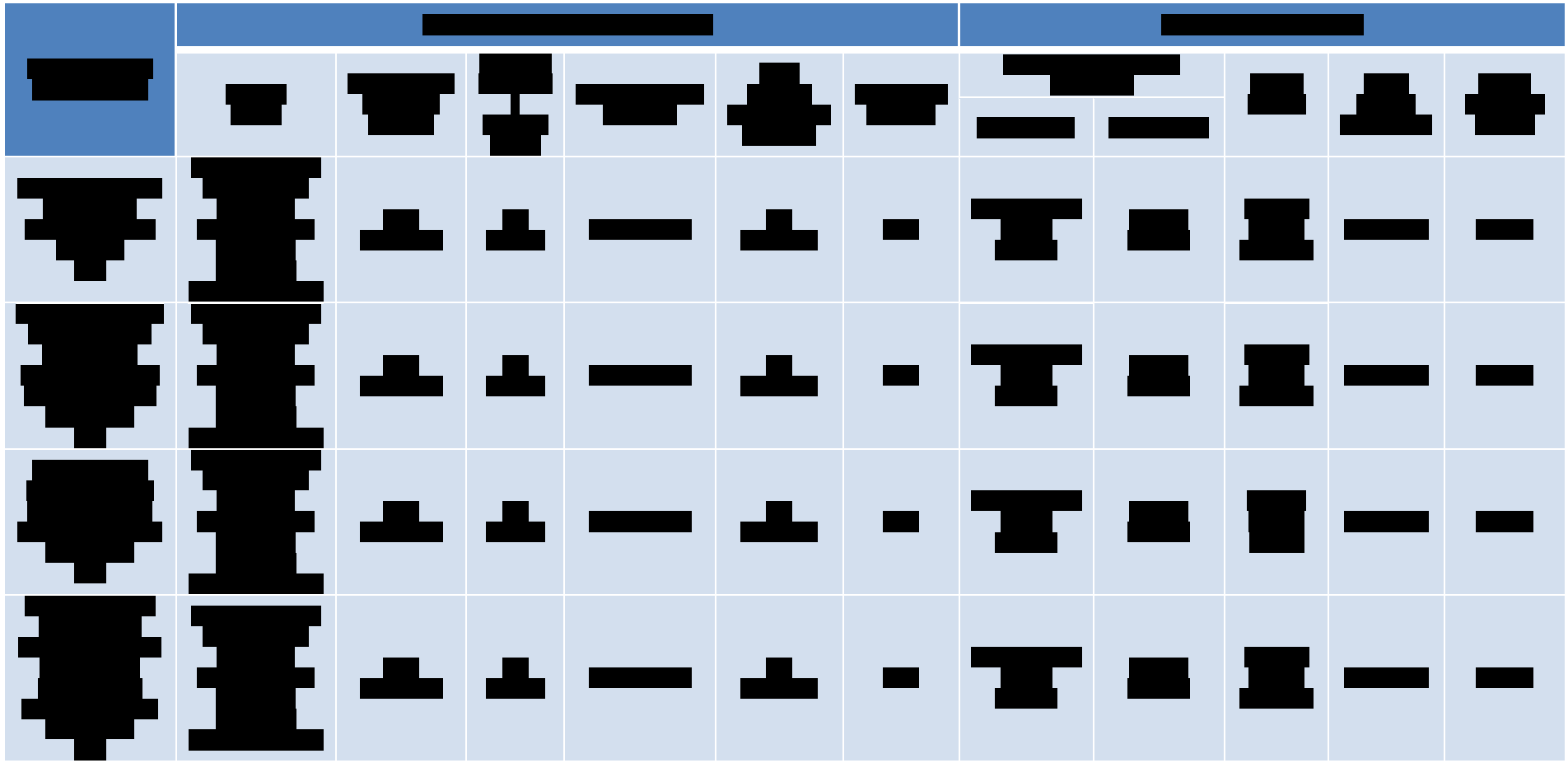
[redacted]

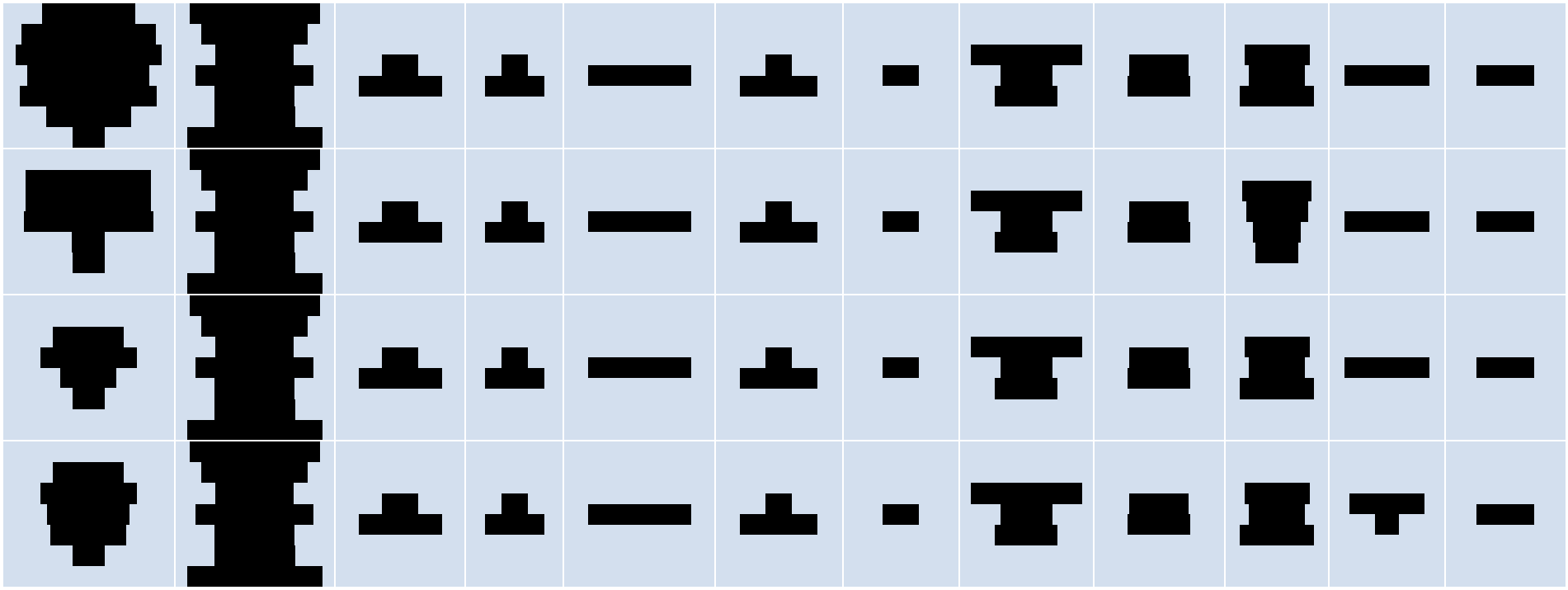
Aneks 7. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Aneks 8. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności deksametazonu w implancie doszklistkowym w terapii obrzęku plamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (GRADE)


[redacted]



[redacted]

Aneks 9. Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Tabela 88. Aktualnie trwające badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo deksametazonu lub ranibizumabu.

Numer identyfikacyjny ClinicalTrials.gov	Sponsor	Stan chorobowy	Interwencja	Metoda badania	Szacowany termin ukończenia badania
NCT01396083	Novartis Pharmaceuticals	Zakrzep centralnej żyły siatkówki	Deksametazon, ranibizumab	Interwencyjne, randomizowane, aktywnie kontrolowane, równoległe, podwójnie zaślepione	Czerwiec 2012
NCT01396057	Novartis Pharmaceuticals	Zakrzep gałęzi żyły siatkówki	Deksametazon, ranibizumab	Interwencyjne, randomizowane, aktywnie kontrolowane, równoległe, podwójnie zaślepione	Czerwiec 2012
NCT01580020	Novartis Pharmaceuticals	Zakrzep żyły siatkówki	Deksametazon, ranibizumab	Interwencyjne, wieloośrodkowe, otwarte, oceniające bezpieczeństwo – faza przedłużona RCT	Kwiecień 2013
NCT01427751	Allergan	Obrzęk plamki, zakrzep centralnej żyły siatkówki	Deksametazon, ranibizumab	Interwencyjne, randomizowane, aktywnie kontrolowane, równoległe, pojedynczo zaślepione	Kwiecień 2013
NCT01428388	Barnes Retina Institute	Obrzęk plamki, zakrzep żyły siatkówki	Ranibizumab, bewacyzumab	Interwencyjne, randomizowane, aktywnie kontrolowane, równoległe, pojedynczo zaślepione	Grudzień 2012
NCT01123564	University of Pecs	Obrzęk plamki, zakrzep żyły siatkówki	Ranibizumab, fotokoagulacja laserowa	Interwencyjne, randomizowane, równoległe, otwarte	Wrzesień 2011
NCT01247220	Retina Associates of Florida, P.A.	Obrzęk plamki, zakrzep żyły siatkówki	Ranibizumab, fotokoagulacja laserowa	Interwencyjne, randomizowane, równoległe, pojedynczo zaślepione	Listopad 2012

Aneks 10. Skala Jadad

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak" na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie" na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie: *Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.*

[redacted]

Aneks 11. Działania niepożądane dla ranibizumabu – wyniki metaanaliz

Tabela 89. Działania niepożądane – ranibizumab 500 µg vs placebo; obserwacja 180-dniowa.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]							
[redacted]					[redacted]		
[redacted]					[redacted]		
[redacted]					[redacted]		
[redacted]					[redacted]		
[redacted]							
[redacted]					[redacted]		
[redacted]					[redacted]		
[redacted]					[redacted]		
[redacted]					[redacted]		
[redacted]							
[redacted]					[redacted]		
[redacted]					[redacted]		
[redacted]					[redacted]		
[redacted]					[redacted]		
[redacted]					[redacted]		
[redacted]							
[redacted]					[redacted]		
[redacted]					[redacted]		
[redacted]					[redacted]		
[redacted]					[redacted]		
[redacted]							

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Aneks 12. Badanie Kuppermann 2007

[redacted]

[redacted]

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki

1. Nie zidentyfikowano danych na temat bezpieczeństwa stosowania preparatu Ozurdex® na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.[35]
2. Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano następujące ostrzeżenia dotyczące preparatu Ozurdex®:[36]
    a. Ryzyko przemieszczenia implantu do przedniej komory – dotyczy pacjentów, u których tylna torebka soczewki jest usunięta lub przerwana.
    b. Zidentyfikowano działania niepożądane w trakcie stosowania preparatu Ozurdex® po wprowadzeniu leku do obrotu: dyslokacja implantu, zapalenie wnętrza gałki ocznej. Ponieważ działania te były raportowane dobrowolnie z populacji o nieznanej liczebności, nie można oszacować ich częstości.
3. Na stronach EMA zidentyfikowano jedynie dane dat. bezpieczeństwa opublikowane w charakterystyce produktu leczniczego.[37]

Spis tabel

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Piśmiennictwo

[1] Konski J. Okulistyka kliniczna. Wrocław; Elsevier Urban & Partners;2009.

[2] The Royal College of Ophthalmologists. Retinal Vein Occlusion (RVO) Interim Guidelines. Grudzień 2010; http://www.rcophth.ac.uk/; Dostęp: 24/04/2012.

[3] Hamid S, Mirza A, Shokh I. Branch retinal vein occlusion. Journal of Ayub Medical College Abbottabad 2008;20(2);128-32.

[4] Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. Transactions of the American Ophthalmological Society 2000;98:133–41

[5] Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: Pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. Current Eye Research 2008; 33:111–31.

[6] Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the beaver dam eye study. Archives of Ophthalmology 2008;126(4):513–8.

[7] Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY; International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. Ophthalmology. 2010 Feb;117(2):313-9.

[8] Ariturk N, Oge Y, Erkan D, Sullu Y, Mohajery F. Relation between retinal vein occlusion and axial length. British Journal of Ophthalmology l996;80:633–6.

[9] Battaglia Parodi M, Bandello F. Branch retinal vein occlusion: classification and treatment. Ophthalmologica 2009; 223:298-305.

[10] Medscape. Fonrose M. Retinal vein occlusion. Emedicine. Last update: November 2010. Available at: http://www.emedicine.com/EMERG/topic505.htm. Dostęp 26/11/2012.

[11] Kubicka A, Romanowska-Dixon B. Diagnosis and management of retinal venous and arterial occlusive disease. Przewodnik Lekarza 2010; 2:159-164.

[12] Catier A, Tadayoni R, Paques M, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, et al. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. American Journal of Ophthalmology 2005;140(2):200–6.

[13] Shilling JS, Jones CA. Retinal branch vein occlusion: a study of argon laser photocoagulation in the treatment of macular oedema. British Journal of Ophthalmology 1984;68:196–8.

[14] Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. American Journal of Ophthalmology 1984;98(3):271-82.

[15] Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. Archives of Ophthalmology 1986;104(1):34-41.

[16] Battaglia Parodi M, Saviano S, Ravalico G. Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. Graefe's Archives for Clinical and Experimanetal Ophthalmology 1999;237(12):1024-7.

[17] Battaglia Parodi MB, DI Stefano G, Ravalico G. Grid laser treatment for exudative retinal detachment secondary to ischemic branch retinal vein occlusion. Retina 2008;28(1):97-102.

[18] Laatikainen L, Kohner EM, Khoury D, Blach RK. Panretinal photocoagulation in central retinal vein occlusion: A randomised controlled clinical study. Br J Ophthalmol. 1977 Dec;61(12):741-53.

[19] May DR, Klein ML, Peyman GA. Xenon arc panretinl photocoagulation for central retinal vein occlusion: a randomized prospective study. British Journal of Ophthalmology 1979;63:725-34.

[20] Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Servais GE, Perkins ES. Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion. A 10-year prospective study. Graefe's Archives for Clinical and Experimental Ophthalmology 1990;228(4):281-96.

[21] Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Retinal Vein Occlusion Study Group M Report. Ophthalmology 1995;102(10):1425-33.

[22] A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation or ischemic central vein occlusion. The Central Retinal Vein Occlusion Study Group N Report. Ophthalmology 1995;102(10):1433-44.

[23] A Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Intravitreal Triamcinolone With Standard Care to Treat Vision Loss Associated With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study Report 6. The SCORE Study Research Group. Archives of Ophthalmology 2009;127(9);1115-28.

[24] A Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Intravitreal Triamcinolone With Standard Care to Treat Vision Loss Associated With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study Report 5. The SCORE Study Research Group. Archives of Ophthalmology 2009;127(9);1101-14.

[25] Braithwaite T, Nanji AA, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Database of

Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD007325. DOI: 10.1002/14651858.CD007325.pub2.

[26] Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Monés J, de Smet M, Soubrane G, Staurenghi G. Management of retinal veinocclusion - consensus document. Ophthalmologica. 2011;226(1):4-28.

[27] NICE technology appraisal guidance 229. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular oedema secondary to retinal vein occlusion. http://www.nice.org.uk/guidance/TA229/Guidance/doc; Dostęp: 26/11/2012.

[28] Scottish Medicines Consortium (SMC). Dexamethasone 700 microgram intravitreal implant (Ozurdex®) SMC No. (652/10); dostęp na: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/652_10_dexamethasone_Ozurdex/dexamethasone_Ozurdex_2nd_Resubmission; Dostęp: 26/11/2012.

[29] European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics; http://www.ema.europa.eu/; dostęp: 18.04.2012.

[30] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa, kwiecień 2009.

[31] Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Aug;50(8):3629-35.

[32] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022315_ozurdex_toc.cfm

[33] Varma R, Bressler NM, Suñer I, Lee P, Dolan CM, Ward J, Colman S, Rubio RG; BRAVO and CRUISE Study Groups. Improved Vision-Related Function after Ranibizumab for Macular Edema after Retinal Vein Occlusion: Results from the BRAVO and CRUISE Trials. Ophthalmology. 2012 Oct;119(10):2108-18.

[34] Deramo VA, Cox TA, Syed AB, Lee PP, Fekrat S. Vision-related quality of life in people with central retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol. 2003 Sep;121(9):1297-302.

[35] http://www.urpl.gov.pl/; Dostęp: 26/11/2012.

[36] http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm295117.htm; Dostęp: 26/11/2012.

[37] http://www.ema.europa.eu/ema/; Dostęp: 26/11/2012.