IGNORANTIA NOCET

LUCENTIS® (RANIBIZUMAB) W LECZENIU CHORÓB PLAMKI

ANALIZA KLINICZNA
TOM VI

PODSUMOWANIE I WNIOSKI Z ANALIZY KLINICZNEJ

Wersja 1.0

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

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

Warszawa, 21 marca 2014 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów 5

Streszczenie 7

1. Cel analizy 19

2. Metodyka 19

3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej 22

3.1. AMD 22

3.1.1. Badania włączone 22

3.1.2. Wyniki analizy 23

3.2. [redacted] 24

3.2.1. [redacted] 24

3.2.2. [redacted] 25

3.3. [redacted] 32

3.3.1. [redacted] 32

3.3.2. [redacted] 34

3.4. [redacted] 36

3.4.1. [redacted] 36

3.4.2. [redacted] 37

3.5. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ranibizumabu 38

3.5.1. Badania włączone 38

3.5.2. Wyniki analizy 38

4. Wnioski końcowe 39

5. Dyskusja 41

6. Załączniki 44

6.1. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ranibizumabu 44

6.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis® 44

6.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA ..47

6.1.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie PSUR 48

6.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań 53

7. Spis tabel 57

8. Bibliografia 58

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AFL	aflibercept
AMD	ang. *age-related macular degeneration* – zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
anty-VEGF	ang. *anti-vascular endothelial growth factor* – inhibitory czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
BCVA	ang. *best corrected visual acuity* – najlepsza skorygowana ostrość wzroku
[redacted]	[redacted]
BSE	ang. *better-seeing eye* – wynik BCVA oceniany za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS wyższy niż w oku niewłączonym do badania
CFT	ang. *central foveal thickness* – grubość siatkówki w centrum dołka
[redacted]	[redacted]
CRT	ang. *central retinal thickness* - grubość siatkówki centralnej
DME	ang. *diabetic macular edema* – cukrzycowy obrzęk plamki
EMA	ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków
ETDRS	ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – Badanie Nad Wczesnym Leczeniem Retinopatii Cukrzycowej
FDA	ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
IOP	ang. *intraocular pressure* – ciśnienie wewnątrzgałkowe
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
NEI VFQ-25	ang. *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire – 25* - kwestionariusz składający się z 25 pytań dotyczących ogólnego poczucia zdrowia, oceny widzenia (ocena ogólna, widzenie bliskie i dalsze, widzenie barw, bóle gałki ocznej), funkcjonowania społecznego, zdrowia psychicznego, trudności w pełnieniu dotychczasowej roli i samodzielności
NNT	ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OCT	ang. *optical coherence tomography* – optyczna koherentna tomografia
vPDT	ang. *verteporfin photodynamic therapy* – terapia fotodynamiczna z werteporfiną
RAN	ranibizumab
[redacted]	[redacted]
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
PSUR	ang. *periodic safety update report* – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa

Skrót	Rozwinięcie
WSE	ang. *worse-seeing eye* – wynik BCVA oceniany za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS niższy niż w oku niewłączonym do badania

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Lucentis® (ranibizumab) stosowanego w leczeniu chorób plamki było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

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

WYBÓR KOMPARATORÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu oceniono względem następujących komparatorów:

- aflibercept, który stanowi aktualną praktykę kliniczną w dwóch populacjach docelowych - chorych na wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*) [redacted]
- [redacted]

[redacted]

Wszystkie wyżej wymienione terapie są w Polsce finansowane ze środków publicznych.

W pierwszym etapie przeglądu systematycznego wykonano przegląd opracowań wtórnych. Odnaleziono łącznie 28 publikacji, które spełniły kryteria włączenia do analizy. Po dokonaniu ich oceny, szczegółowo opisano 14 z nich, pozostałe jedynie wskazano. Wśród omówionych przeglądów ujęto: 2 dotyczące populacji chorych na wysiękową postać AMD (*Lanzetta 2013*, *Schmucker 2012*), [redacted] 1 obejmujący różne choroby plamki – AMD, [redacted][1] [redacted]

Pomimo, iż odnalezione przeglądy systematyczne spełniały kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania dla badań pierwotnych, bowiem większość z analizowanych przeglądów objęła swym wyszukiwaniem badania opublikowane nie później niż w pierwszej połowie 2013 roku. Ponadto, w wielu przeglądach uwzględniono badania dla porównań ranibizumabu względem innych niż założone w analizie komparatorów lub wnioski przedstawiano łącznie dla różnych leków z grupy anty-VEGF[2]. Dodatkowo, pomimo iż przeglądy spełniły kryteria systematyczności Cooka, to odbiegają metodycznie od Wytycznych AOTM oraz *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.,* co powoduje, że ich aktualizacja z formalnego punktu widzenia jest niemożliwa.

[1] [redacted]

[2] ang. *anti-vascular endothelial growth factor* – inhibitory czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego

Do analizy klinicznej włączono następujące badania pierwotne:

AMD

Włączono 8 publikacji, w tym 2 badania eksperymentalne, tj. *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacje *Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014* oraz raport *EMA*[3] *2012*). Ponadto do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono: badanie *LUMINOUS* (publikacja *Holz 2013*), które uzupełniono w oparciu o publikacje *Finger 2013*, *Hjelmqvist 2011* oraz *Rakic 2013* oraz badanie *Gillies 2013*.

[redacted]

[3] ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa (wszystkie wskazania)

Dodatkowo, we wszystkich wskazaniach do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono: *Charakterystykę Produktu Leczniczego Lucentis®*, publikację wydaną przez FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) w 2013 roku oraz okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa produktu Lucentis®.

Skuteczność kliniczna

AMD

Wyniki analizy skuteczności dla większości punktów końcowych nie wskazują na obecność różnic w skuteczności pomiędzy ranibizumabem (RAN) a aflibercептem (AFL). W każdej z grup wykazano jednak istotne klinicznie różnice względem wartości początkowych dla zmiany jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25[4] oraz dla odsetków chorych, u których poprawa w BCVA[5] wyniosła co najmniej 15 liter.

Wyższą skuteczność AFL stwierdzono jedynie dla zmiany grubości siatkówki w centrum dołka w czasie 96 tygodni.

[redacted]

[redacted][6] [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted][7]

[redacted]

[4] ang. *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire – 25* – kwestionariusz w ramach którego oceniana jest jakość życia chorych
[5] ang. *best corrected visual acuity* – najlepsza skorygowana ostrość wzroku
[6] ang. central retinal thickness - grubość siatkówki centralnej
[7] fotokoagulacja ogniskowa lub typu “grid” u chorych na DME oraz fotokoagulacja typu „grid” u chorych na BRVO

[redacted]

[redacted][8] [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted][9] [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[8] ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – Badanie Nad Wczesnym Leczeniem Retinopatii Cukrzycowej

[9] fotokoagulacja odroczona definiowana była jako fotokoagulacja wykonywana co najmniej 24 tygodnie po iniekcji RAN

[redacted]

[redacted][10] [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

---

[10] ang. *central foveal thickness* – grubość siatkówki w centrum dołka

[redacted]

Bezpieczeństwo

AMD

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do większości punktów końcowych nie wskazują na istnienie różnic pomiędzy grupami.

W grupie chorych leczonych RAN istotnie statystycznie rzadziej raportowano zaburzenia wyników laboratoryjnych (ogółem) w czasie 52 tygodni oraz zgonów z przyczyn naczyniowych i obrzęku siatkówki w czasie 96 tygodni. Wartości parametru NNT wyniosły powyżej 20, skąd siłę interwencji uznano za niską.

Natomiast wśród chorych otrzymujących AFL istotnie statystycznie rzadziej odnotowano makulopatię oraz ból i zapalenie stawów w czasie 52 tygodni, a także ciężkie działania niepożądane związane z podaniem leku (ogółem), męty ciała szklistego, przekrwienie oka i ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej w czasie 96 tygodni.

Dodatkowo, na podstawie rejestrów wykazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku ogółem oraz niedotyczących narządu wzroku ogółem u chorych leczonych RAN jest bardzo niska, a najczęściej odnotowanymi zdarzeniami są: uszkodzenia komórek warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki oraz zdarzenia związane z ciśnieniem wewnątrzgałkowym.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników analizy skuteczności RAN względem AFL w populacjach chorych na AMD [redacted], że skuteczność tych leków jest porównywalna.

W ramach oceny bezpieczeństwa wykazano, że większość analizowanych zdarzeń występowała w obydwu grupach z porównywalną częstością.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ponadto uzupełniająca analiza bezpieczeństwa, której przygotowano na podstawie rejestrów w populacji chorych na AMD oraz w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego*

Lucentis®, dokument FDA z 2013 roku oraz dane z PSUR dla wszystkich wskazań ogółem wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa badanej interwencji.

Na podstawie wyników badań włączonych do wszystkich analiz można wnioskować o potwierdzonej skuteczności oraz korzystnym profilu bezpieczeństwa ranibizumabu w [redacted].

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [5] celem analizy klinicznej dla leku Lucentis® (ranibizumab) stosowanego w leczeniu takich chorób plamki jak:

- neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*);
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;

- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
  - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*", wersja 5.1.0 [3].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny będzie zawierał:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnianiem:

- opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- charakterystyki grupy osób badanych;
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;

- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

Tabelę ze sprawdzeniem zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przedstawiono w załączniku (rozdział 6.2).

3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej

W ramach podsumowania wyników analizy klinicznej wskazano badania, na podstawie których wykonano poszczególne jej części oraz zaprezentowano uzyskane wyniki.

3.1. AMD

3.1.1. Badania włączone

Do analizy klinicznej w części dotyczącej leczenia wysiękowej postaci AMD włączono 8 publikacji (łącznie z publikacjami wykorzystanymi w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa ranibizumabu we wszystkich analizowanych wskazaniach ogółem).

Były to 2 badania eksperymentalne, tj. *VIEW 1* i *VIEW 2* (publikacje *Heier 2012* [26], *Schmidt-Erfurth 2014* [35] oraz raport *EMA 2012* [22] dotyczące obu badań) porównujące ranibizumab z aflibercептem.

Ponadto do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ranibizumabu w leczeniu chorych na wysiękową postać AMD włączono:

- badanie *LUMINOUS* (publikacja *Holz 2013* [28]) (retrospektywna analiza czterech wieloośrodkowych rejestrów rutynowej praktyki klinicznej) a jego wyniki uzupełniono w oparciu o publikacje dotyczące poszczególnych rejestrów, tj. publikacje *Finger 2013* [23], *Hjelmqvist 2011* [27] oraz *Rakic 2013* [34][11];
- badanie *Gillies 2013* [25] (badanie prospektywne obserwacyjne na podstawie rejestru rutynowej praktyki klinicznej).

Oprócz tego zidentyfikowano dokumenty, które zostały wykorzystane do przeprowadzenia uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ranibizumabu we wszystkich analizowanych wskazaniach ogółem. Szczegółowe dane o tych dokumentach przedstawiono w rozdziale 3.5.

[11] nie zidentyfikowano publikacji dotyczącej rejestru holenderskiego. Aktualnie jego wyniki zawarte zostały jedynie w publikacji *Holz 2013;*

3.1.2. Wyniki analizy

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do większości punktów końcowych wskazują na brak różnic w skuteczności pomiędzy ranibizumabem (RAN) i aflibercептem (AFL) w obydwu okresach obserwacji poddanych ocenie, tj. 52 i 96 tygodni. Zaobserwowano natomiast istotne klinicznie różnice dla zmiany jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 (ang. *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire – 25*) oraz dla odsetków chorych, u których poprawa w BCVA (ang. *best corrected visual acuity* – najlepsza skorygowana ostrość wzroku) wyniosła co najmniej 15 liter względem wartości początkowych.

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

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

Znamiennie statystycznie rzadziej odnotowywano w grupie chorych poddanych terapii RAN występowanie zaburzeń wyników laboratoryjnych ogółem w czasie 52 tygodni oraz zgonów z przyczyn naczyniowych i obrzęku siatkówki w czasie 96 tygodni. Siłę interwencji można określić jako niską, gdyż uzyskane wartości parametru NNT (ang. *number needed-to-treat*) wyniosły powyżej 20.

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

W wyniku analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie rejestrów wykazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku ogółem oraz niedotyczących narządu wzroku ogółem (opisanych jako zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania) u chorych poddanych terapii ranibizumabem wyniosła poniżej 1,5%. Wśród zdarzeń dotyczących narządu wzroku najczęściej odnotowano wystąpienie uszkodzenia komórek warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki (0,6%) oraz zdarzenia związane z ciśnieniem wewnątrzgałkowym (0,3%). Zdarzenia takie jak krwotok do ciała szklistego, rozdarcie siatkówki oraz odwarstwienie siatkówki stwierdzono u 0,2% chorych, natomiast zapalenie wnętrza gałki ocznej u 0,1%. Spośród zdarzeń niedotyczących

narządu wzroku odnotowywano udar mózgu (0,4%) (analizowany jako złożony punkt końcowy, obejmujący krwotok mózgowy, zawał mózgu, zdarzenie mózgowo-naczyniowe i krwotok śródczaszkowy) oraz nadwrażliwość (0,2%) i nadciśnienie (0,2%).

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

3.2. [redacted]

3.2.1. [redacted]

[redacted]

- [redacted][12] [redacted]

[redacted]

[redacted]

3.2.2. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted][13] [redacted]

[12] Fotokoagulacja odroczona definiowana była jako fotokoagulacja wykonywana co najmniej 24 tygodnie po iniekcji RAN;
[13] ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* –Badanie Nad Wczesnym Leczeniem Retinopatii Cukrzycowej

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.3. [redacted]

3.3.1. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.3.2. [redacted]

3.3.2.1. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.3.2.2. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.4. [redacted]

3.4.1. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.4.2. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.5. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ranibizumabu

3.5.1. Badania włączone

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profili bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, tj. *Charakterystykę Produktu Leczniczego Lucentis®* [6] oraz publikację wydaną przez FDA w 2013 roku [24].

Dodatkowo włączono dane od Zamawiającego, tj. okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa produktu Lucentis® (PSUR, ang. *periodic safety update report*) [17]. Dane te zostaną dołączone do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

3.5.2. Wyniki analizy

Na podstawie uzupełniającej analizy bezpieczeństwa należy uznać, że produkt leczniczy Lucentis® w podaniu doszklistkowym jest lekiem o korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Na podstawie przedstawionych danych można przyjąć, że zdarzeniami charakterystycznymi dla ranibizumabu stosowanego w zarejestrowanych wskazaniach są przede wszystkim zapalenie wnętrza gałki ocznej, przedarciowe odwarstwienie siatkówki, rozerwanie siatkówki i jatrogenna zaćma urazowa. Należy jednocześnie podkreślić, że zdarzenia te wystąpiły u niewielkich odsetków chorych. [redacted]

Należy również podkreślić, że w omówionych dokumentach wskazywany odsetek chorych, u których pojawiają się ciężkie zdarzenia/działania niepożądane jest niewielki.

Szczegółowe przedstawienie wyników analizy znajduje się w rozdziale 6.1.

4. Wnioski końcowe

Wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu względem wybranych komparatorów dla wszystkich wskazań, w których aktualnie zarejestrowany jest produkt leczniczy Lucentis®, tj.:

- w leczeniu wysiękowej postaci AMD dla porównania względem aflibercептu (porównanie bezpośrednie);

[redacted]

Wszystkie porównania zostały przeprowadzone na podstawie wysokiej jakości badań randomizowanych[14], w związku z czym przedstawione na ich podstawie wnioskowanie można uznać za wiarygodne.

14 [redacted]

Analiza skuteczności ranibizumabu względem aflibercept u w populacjach chorych na wysiękową postać AMD [redacted] wskazuje, że skuteczność tych leków jest porównywalna. Z kolei w ramach oceny bezpieczeństwa wykazano, że większość analizowanych zaburzeń występowała w obydwu grupach z porównywalną częstością, przy czym u chorych na AMD stosowanie ranibizumabu związane było z niższą częstością występowania m.in. zgonów z przyczyn naczyniowych i obrzęku siatkówki w czasie 96 tygodni. Z kolei stosowanie aflibercept u wiązało się w tej populacji z niższą częstością występowania makulopatii oraz bólu i zapalenia stawów w czasie 52 tygodni oraz ciężkich działań niepożądanych związanych z iniekcją leku ogółem, mętów w ciele szklistym, przekrwienia oka i ciężkiego zapalenia wnętrza gałki ocznej w czasie 96 tygodni.

[redacted]

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie rejestrów w populacji chorych na wysiękową postać AMD oraz ta, która została przeprowadzona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Lucentis®,* dokument FDA z 2013 roku oraz PSUR dla wszystkich wskazań ogółem wykazała, że ranibizumab charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Zdarzenia, które odnotowywano najczęściej występowały

stosunkowo rzadko, a wystąpienie zdarzeń sklasyfikowane jako ciężkie stwierdzano bardzo rzadko.

Na podstawie przeprowadzonych analiz można wnioskować o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa ranibizumabu w porównaniu ze wszystkimi poddanymi analizie porównawczej komparatorami.

5. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na porównywalną skuteczność ranibizumabu względem aflibercepu w populacjach chorych na wysiękową postać AMD [redacted] oraz [redacted]. Ranibizumab [redacted] okazał się być produktem leczniczym charakteryzującym się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności takie jak jakość życia, najlepsza skorygowana ostrość wzroku oraz zmiana liczby liter na tablicy ETDRS o co najmniej 10-15 (w zależności od wskazania) mają wagę krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji. Waga pozostałych punktów ocenianych w ramach analizy skuteczności została oceniona jako wysoka. Z kolei waga wszystkich punktów końcowych analizowanych w ramach oceny bezpieczeństwa, które jednocześnie są również istotne klinicznie, została określona jako krytyczna, ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku. Wnioski na temat jakości wyników oparto w szczególności na ocenie metodyki badań, z których one pochodziły, tj. obecności i prawidłowości randomizacji, obecności zaślepienia (maskowania), obecności odpowiednio udokumentowanego opisu utraty chorych z badania. Na tej podstawie dane ze wszystkich badań ([redacted]) zostały ocenione wyjściowo jako dane wysokiej jakości. Jakość danych obniżano do średniej w przypadku kiedy stwierdzona została heterogeniczność wyników, której przyczyny nie zidentyfikowano. Z kolei w przypadku stwierdzenia heterogeniczności a następnie stwierdzenia przyczyny jej zaistnienia nie obniżano oceny. Jeżeli w publikacji przedstawiono wynik skumulowany dla dwóch badań i nie było możliwe poddanie ocenie jego homogeniczności, również jakość danych oceniano jako średnią. Również wyniki porównania pośredniego oceniono jako średniej jakości. [redacted]

[redacted]. Jakość danych była obniżona do średniej również w przypadku, gdy liczba chorych pierwotnie zrandomizowanych do danej grupy była znacznie wyższa niż ostatecznie analizowana.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia. W raporcie uwzględniono przede wszystkim randomizowane badania kliniczne. Jedynie w części analizy dotyczącej chorych na wysiękową postać AMD analizowano także duże badania rejestrowe. Należy podkreślić, że w ujęciu ogólnym analiza została przeprowadzona na dużej i różnorodnej populacji chorych. Ponadto, stwierdzono, iż dane uzyskane z włączonych do analizy badań charakteryzują się w większości dużą wiarygodnością. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, jednak z uwagi na fakt, że nie dla wszystkich analizowanych w ramach raportu wskazań odnaleziono badania dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa praktycznego przeprowadzonych w warunkach zbliżonych do polskiej praktyki klinicznej, możliwość odniesienia wyników w analizowanej populacji do rutynowej praktyki klinicznej jest w pewnym stopniu ograniczona.

W wyniku I etapu przeglądu systematycznego dotyczącego opracowań wtórnych odnaleziono łącznie 28 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy. Przeprowadzono ich ocenę, w wyniku której szczegółowo opisano 14 z nich a pozostałe zostały jedynie wskazane.

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych można wnioskować o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa ranibizumabu. Jednak ze względu na fakt, iż odbiegają one metodycznie od Wytycznych AOTM oraz Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu wyszukiwania. Wnioski uzyskane na podstawie niniejszego raportu są spójne z tymi, jakie zostały przedstawione we wskazanych przeglądach systematycznych odnalezionych w I etapie wyszukiwania.

Wykazano w nich bowiem, że skuteczność ranibizumabu w porównaniu z aflibercептem w populacji chorych na wysiękową postać AMD jest porównywalna. [redacted]

[redacted]

W ocenie autorów przeglądów, w populacji chorych na wysiękową postać AMD ranibizumab charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Wskazano na niską częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z aflibercептem. [redacted]

Należy podkreślić, że w niniejszym opracowaniu uwzględniono wszystkie badania, które spełniły założone kryteria selekcji a które jednocześnie były badaniami włączonymi w odnalezionych przeglądach. Niniejsze opracowanie zawiera ponadto wszystkie badania, które zostały opublikowane po dacie zakończenia wyszukiwania we wskazanych przeglądach, w związku z czym dowody naukowe zgromadzone w ramach analizy klinicznej obejmują najnowsze dowody naukowe.

6. Załączniki

6.1. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ranibizumabu

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa została opracowana na podstawie:

- *Charakterystyki Produktu Leczniczego Lucentis®* [16];
- dokumentu wydanego przez FDA w roku 2013 [24].

6.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®

Większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych po podaniu produktu leczniczego Lucentis® związanych jest z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklistego. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi narządu wzroku występującymi po wstrzyknięciu produktu leczniczego Lucentis® są: ból oka, przekrwienie oka, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zapalenie ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, męty w ciele szklistym, wylew podspojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka i świąd oka [16].

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi niedotyczącymi narządu wzroku są ból głowy, zapalenie nosogardzieli i ból stawów [16].

Rzadziej zgłaszane, ale cięższe zdarzenia niepożądane obejmują zapalenie wnętrza gałki, ślepotę, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki i jatrogenną zaćmę pourazową [16].

Działania niepożądane[15] odnotowane w następstwie podania produktu leczniczego Lucentis® w trakcie badań klinicznych zostały przedstawione w tabeli poniżej [16].

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania stosując następujący podział: bardzo częste (≥ 1/10), częste (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt częste (≥1/1 000 do <1/100), rzadkie (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo

[15] zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane jako działania niepożądane (u co najmniej 0,5 punktów procentowych chorych), które wystąpiły z wyższą częstością (o co najmniej 2 punkty procentowe) u chorych leczonych produktem leczniczym Lucentis® w dawce 0,5 mg niż u chorych z grupy kontrolnej (wstrzyknięcie pozorowane lub terapia PDT z werteporfiną).

rzadkie (<1/10 000) oraz o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [16].

Tabela 1.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Lucentis®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	Bardzo częste
	Zakażenia układu moczowego*	Częste
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Częste
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Częste
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Częste
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo częste
Zaburzenia w obrębie oka	Zapalenie ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, ból oka, męty w ciele szklistym, wylew podspojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oka, świąd oka	Bardzo częste
	Zwyrodnienie siatkówki, zaburzenia siatkówki, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, spadek ostrości wzroku, krwotok do ciała szklistego, zaburzenia ciała szklistego, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zaćma, zaćma podtorebkowa, zmętnienie torebki tylnej soczewki, punktowate zapalenie rogówki, otarcie nabłonka rogówki, odczyn zapalny w komorze przedniej, zamazane widzenie, wylew w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w obrębie oka, zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, wydzielina z oka, fotopsja, światłowstręt, uczucie dyskomfortu w oku, obrzęk powieki, ból powieki, przekrwienie spojówek	Częste
	Ślepota, zapalenie wnętrza gałki ocznej, wysięk ropny w komorze przedniej oka, wylew krwi do przedniej komory oka, keratopatia, zrosty tęczówki, złogi w rogówce, obrzęk rogówki, fałdy rogówki, ból w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczucia wewnątrz oka, podrażnienie powieki	Niezbyt częste

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Częste
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, świąd, rumień)	Częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo częste
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe	Bardzo częste

*obserwowane tylko w populacji chorych na DME;
Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Lucentis®* [16]

W badaniach III fazy dotyczących wysiękowej postaci AMD, całkowita częstość występowania krwotoków poza okiem, zdarzenia niepożądanego prawdopodobnie związanego z układowym hamowaniem VEGF (czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego), była nieznacznie zwiększona u chorych leczonych ranibizumabem. Jednakże, nie stwierdzono stałej zależności pomiędzy poszczególnymi krwotokami. Istnieje teoretyczne ryzyko występowania tętniczych zdarzeń zatorowo-zakrzepowych, w tym udaru i zawału mięśnia sercowego, po zastosowaniu inhibitorów VEGF w postaci wstrzyknięć doszklistkowych. W badaniach klinicznych z udziałem chorych na AMD, DME, RVO i PM z zastosowaniem produktu leczniczego Lucentis® obserwowano małą częstość występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych i nie wykazano znaczących różnic między grupami poddanymi leczeniu ranibizumabem a grupami kontrolnymi [16].

Reakcje związane z wstrzyknięciem do ciała szklistego

Wstrzyknięcia do ciała szklistego produktu leczniczego Lucentis® były związane z występowaniem zapalenia wnętrza gałki, przedarciowego odwarstwienia siatkówki, rozerwania siatkówki i jatrogennej zaćmy urazowej. Dlatego też podczas każdego podania produktu Lucentis® należy stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań. Ponadto, należy monitorować chorych przez tydzień po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia ewentualnego zakażenia [16].

Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego

W ciągu 60 minut po wstrzyknięciu produktu Lucentis® obserwowano przemijające lub trwałe zwiększenie ciśnienia śródgałkowego. Zalecane jest monitorowanie i wdrożenie odpowiedniego postępowania dotyczącego zarówno ciśnienia śródgałkowego, jak i ukrwienia nerwu wzrokowego [16].

Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki

Czynniki ryzyka związane z rozwojem przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po iniekcji preparatu anty-VEGF u chorych z wysiękową postacią AMD, obejmują duże i (lub) wysokie odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. W momencie rozpoczęcia terapii lekiem Lucentis®, należy zachować ostrożność u chorych z tymi czynnikami ryzyka odnośnie wystąpienia przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki [16].

Przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwory w plamce

Leczenie należy przerwać u chorych z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami w plamce 3. lub 4. stopnia.

6.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA zamieszczono informację, że najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem ranibizumabu w postaci iniekcji doszklistkowych obejmują: krwawienia spojówkowe, ból oka, zmętnienie ciała szklistego oraz zwiększenie IOP. Ciężkie działania niepożądane związane z zabiegiem wstrzyknięcia pojawiły się w przypadku mniej niż 0,1% wstrzyknięć i obejmowały: zapalenie wnętrza gałki ocznej, przedarciowe odwarstwienie siatkówki oraz jatrogenną zaćmę urazową. Chorzy powinni być monitorowani po wstrzyknięciu. Zalecane jest również stosowanie właściwej techniki wykonywania iniekcji w warunkach aseptycznych [24].

Odnotowano ponadto związane z podaniem doszklistkowym produktu leczniczego Lucentis® wystąpienie ryzyka rozwoju powikłań zatorowo-zakrzepowych, definiowanych jako udar lub zawał mięśnia sercowego (oba nieskutkujące zgonem) oraz zgon sercowo-naczyniowy (w tym z przyczyn nieznanych). U chorych na wysiękową postać AMD oraz chorych na DME ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych występuje u większego odsetka chorych stosujących ranibizumab niż w przypadku grup kontrolnych. Dodatkowo, w populacji

chorych na DME, w której stosowano produkt leczniczy Lucentis® nie wyklucza się obecności związku pomiędzy częstością zgonów i stosowaniem inhibitora VEGF, pomimo iż zgony następowały z przyczyn typowych dla chorych z zaawansowanymi powikłaniami cukrzycy, oraz częstość ich występowania była niska [24].

6.1.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie PSUR

[redacted]

[redacted][16]

[redacted]

[16] od początku raportowania zdarzeń niepożądanych dla RAN

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 2.

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

[redacted]

6.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 3.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*		
Nr	**Zadanie**	**Tak/Nie** wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie" konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, analiza problemu decyzyjnego, rozdział 2
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, analiza problemu decyzyjnego, rozdział 2.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, analiza problemu decyzyjnego, rozdziały 6, 7.2
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: ◦ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ◦ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ◦ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ◦ metodyki badań	Tak, Analiza kliniczna Tom II (AMD), rozdział 3 [redacted]
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Analiza kliniczna Tom I (Opracowania wtórne)

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*		
Nr	**Zadanie**	**Tak/Nie** wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie" konieczne uzasadnienie)
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Analiza kliniczna Tom II (AMD), rozdziały 3.8 do 3.11 oraz 5.8, 5.9 [redacted]
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Analiza kliniczna Tom II (AMD), rozdział 3.4.3 [redacted]
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Analiza kliniczna Tom II (AMD), rozdziały 3.4.1, 5.2 i 5.3 [redacted]
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Analiza kliniczna Tom II (AMD), rozdziały 3.2, 3.4.2, 3.4.3, 5.5 [redacted]
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnianiem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Analiza kliniczna Tom II (AMD), rozdziały 3.7, 5.4 [redacted]
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Analiza kliniczna Tom II (AMD), rozdział 5.4 [redacted]

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*		
Nr	**Zadanie**	**Tak/Nie** wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie" konieczne uzasadnienie)
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Analiza kliniczna Tom II (AMD), rozdział 5.4 [redacted]
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Analiza kliniczna Tom II (AMD), rozdział 5.4 [redacted]
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Analiza kliniczna Tom II (AMD), rozdział 5.4 [redacted]
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Analiza kliniczna Tom II (AMD), rozdział 5.4 [redacted]
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Analiza kliniczna Tom II (AMD), rozdział 5.4 [redacted]
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Analiza kliniczna Tom II (AMD), rozdział 5.4 [redacted]
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Analiza kliniczna Tom II (AMD), rozdziały 3.8 do 3.11 oraz 5.8, 5.9 [redacted]

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*		
Nr	**Zadanie**	**Tak/Nie** wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie" konieczne uzasadnienie)
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Tom VI, rozdział 6.1

Źródło: opracowanie własne

7. Spis tabel

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Lucentis® 45

Tabela 2. [redacted] 52

Tabela 3. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.....53

8. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych* (*HTA*), Warszawa 2009

2. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490

3. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org

4. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.

5. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*

Badania włączone do analizy:

6. [redacted]

7. [redacted]

8. [redacted]

9. [redacted]

10. [redacted]

11. [redacted]
12. [redacted]
13. [redacted]
14. [redacted]
15. [redacted]
16. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Lucentis®*
17. [redacted]
18. [redacted])
19. [redacted]
20. European Medicines Agency, *Assessment report, Eylea, aflibercept, Procedure No.: EMEA/H/C/002393/II/0001* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500148631.pdf (data dostępu 14.02.2014 r.)
21. European Medicines Agency, *Assessment report. Eylea – aflibercept, Procedure No.: EMEA/H/C/002392/*, 2012

22. European Medicines Agency, *Assessment report. Lucentis - ranibizumab, Procedure No.: EMEA/H/C/000715/II/0034,* 2013

23. Finger R.P. Wiedemann P. Blumhagen F. i in, *Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study - A noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany*. Acta Ophthalmologica. 91 (6) (pp 540-546), 2013

24. Food and Drug Administration, Highlights of prescribing information, Lucentis® (ranibizumab injection), 2013;

25. Gillies M.C. Walton R. Simpson J.M. i in., *Prospective audit of exudative age-related macular degeneration: 12-month outcomes in treatment-naive eyes*. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 54 (8) (pp 5754-5760), 2013

26. Heier J.S. Brown D.M. Chong V. i in, *Intravitreal aflibercept* (*VEGF trap-eye*) *in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology*. 119 (12) (pp 2537-2548), 2012

27. Hjelmqvist L, Lindberg C, Kanulf P, i in., *One-year outcomes using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: results of a prospective and retrospective observational multicentre study.* J Ophthalmol. 2011;2011:405724

28. Holz F.G. Bandello F. Gillies M. i in, *Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme*. British Journal of Ophthalmology. 97 (9) (pp 1161-1167), 2013

29. [redacted]

30. [redacted]

31. [redacted]

32. [redacted]

33. [redacted]

34. Rakic J.-M. Leys A. Brie H. i in., *Real-world variability in ranibizumab treatment and associated clinical, quality of life, and safety outcomes over 24 months in patients with neovascular age-related macular degeneration: The HELIOS study.* Clinical Ophthalmology. 7 (pp 1849-1858), 2013

35. Schmidt-Erfurth U., Kaiser PK, Korobelnik JF i in., *Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Ninety-Six-Week Results of the VIEW Studies*. Ophthalmology. 2014 Jan;121(1):193-201

36. [redacted]

37. [redacted]

38. [redacted]

39. [redacted]