



IGNORANTIA NOCET

LUCENTIS[®] (RANIBIZUMAB) W LECZENIU CHORÓB PLAMKI

ANALIZA KLINICZNA
TOM I

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

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 Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@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]

[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	4
1. Cel analizy.....	5
2. Metodyka.....	5
3. Przegląd systematyczny	5
3.1. Źródła danych	5
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	6
3.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne	6
3.3.1. Strategia wyszukiwania	6
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	7
3.3.3. Badania włączone	8
3.4. Charakterystyka i wnioski z włączonych opracowań wtórnych.....	11
4. Podsumowanie I etapu przeglądu systematycznego.....	24
5. Załączniki	25
5.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	25
5.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	25
5.3. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	26
5.4. Skale oceny jakości badań	27
6. Spis tabel	29
7. Spis rysunków	30
8. Bibliografia.....	31

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Lucentis® (ranibizumab) stosowanego w leczeniu chorób plamki 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.

Celem niniejszej części raportu jest przedstawienie pierwszego etapu przeglądu systematycznego, który dotyczy przeglądu opracowań wtórnych. Wyniki drugiego etapu wyszukiwania, dotyczącego badań pierwotnych zostaną przedstawione dla poszczególnych wskazań w osobnych dokumentach.

2. Metodyka

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

3. Przegląd systematyczny

3.1. Źródła danych

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

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

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazie CRD zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (██████).

W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (██████) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2.

3.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące jedynie się do interwencji badanej (ranibizumab) oraz do metodyki (przeglądy systematyczne i metaanalizy). W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, tn – nazwa handlowa, kw – słowa kluczowe (w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w przypadku metodyki deskryptor pt – typ publikacji). W pozostałych bazach wyszukiwanie zostało przeprowadzone we wszystkich polach.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 5.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 5.2.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹ z metaanalizą lub bez niej) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [3]), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli z [REDACTED]
- ⊕ neowaskularna (wsiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*);
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ **interwencja:**
- ⊕ ranibizumab w monoterapii w dawce 0,5 mg;

¹przeglądy spełniające kryteria Cooha [5]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

⊕

[REDACTED]

[REDACTED]²,

- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez niej) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. młodzieńcze zwyrodnienie plamki żółtej;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona np. ranibizumab w dawce innej niż 0,5 mg;
- ⊕ **metodyka:** opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 225 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono łącznie 49 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 27 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia opisane dla populacji i interwencji w rozdziale 3.3.2. Każde z opracowań zostało uznane za przegląd systematyczny na podstawie kryteriów Cooka, tj. uzyskało co najmniej 4 z 5 możliwych punktów a w skali klasyfikacji doniesień naukowych dotyczących terapii zakwalifikowano je do kategorii IA lub IB (w zależności od tego, czy przegląd zawierał metaanalizę na podstawie badań RCT czy nie).

Spośród nich do szczegółowej analizy zakwalifikowano 13 przeglądów systematycznych, w których wyszukiwanie zostało zamknięte nie wcześniej niż w 2011 roku.

Dodatkowo w wyniku przeszukiwania referencji zidentyfikowano dodatkowo jeden przegląd systematyczny. Łącznie do szczegółowej analizy włączono 14 dokumentów, wśród których:

² dotyczy chorych na DME i BRVO

- 2 dotyczyły populacji chorych na wysiękową postać AMD (*Lanzetta 2013* [11], *Schmucker 2012* [15]);
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED];
- oraz
- 1 dotyczył różnych chorób plamki (*Anothaisintawee 2012* [7]) – obejmował badania przeprowadzone na populacjach chorych na wysiękową postać AMD, [REDACTED]

[REDACTED]

Okres objęty w nich wyszukiwaniem był nie dłuższy niż do końca 2010 roku. Do opisanych szczegółowo przeglądów włączano wiele badań opublikowanych w późniejszym okresie. Uznano zatem za niezasadne i niecelowe przedstawianie szczegółowego opisu również dla pozostałych, nieaktualnych już opracowań. Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* ograniczono się jedynie do ich wskazania.

Istotnym wydaje się być podkreślenie faktu, że dla każdego z objętych analizą kliniczną wskazań szczegółowo przeanalizowano co najmniej 1 przegląd systematyczny, do którego włączane były również badania opublikowane w okresie ostatnich 2 lat.

Charakterystykę odnalezionych przeglądów systematycznych uwzględniającę informację o przeszukanych bazach danych i zakresie czasowym objętym wyszukiwaniem wraz z wnioskami przedstawionymi przez ich autorów zaprezentowano w rozdziale 3.4.

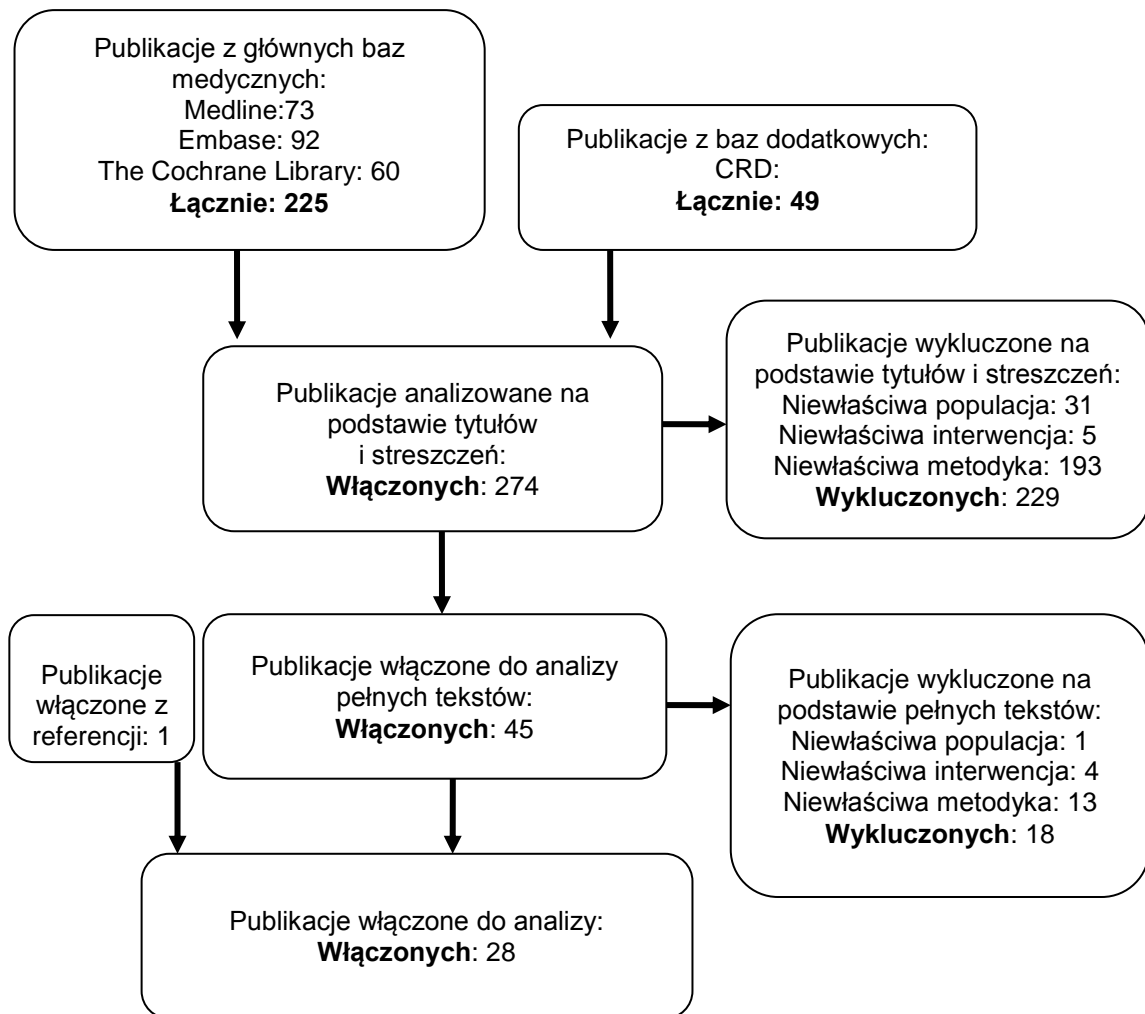
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowej bazie informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA³ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych

³ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 5.3.

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [3]

3.4. Charakterystyka i wnioski z włączonych opracowań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 14 przeglądów systematycznych, które zostały poddane szczegółowej analizie⁴. Obejmują one wyszukiwaniem okres maksymalnie do końca 2011 roku.

Poniżej przedstawiono wnioski autorów przeglądów w podziale ze względu na populację, której dotyczą. Wnioski te ograniczono do tych, które dotyczyły porównań z komparatorami dla ranibizumabu wybranymi na potrzeby niniejszej analizy.

AMD

W przeglądach systematycznych, do których włączano badania dotyczące chorych na wysiękową postać AMD wykazano, że ranibizumab charakteryzuje się podobną skutecznością w porównaniu afliberceptu. Ocena bezpieczeństwa wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych była bardzo niska i nie różniła się znacząco dla porównania ranibizumabu względem m.in. AFL.

■

[Redacted content]

⁴ pozostałych 13 przeglądów systematycznych zostało wskazanych w rozdziale 3.3.3

[Redacted text block]

[Redacted text block]

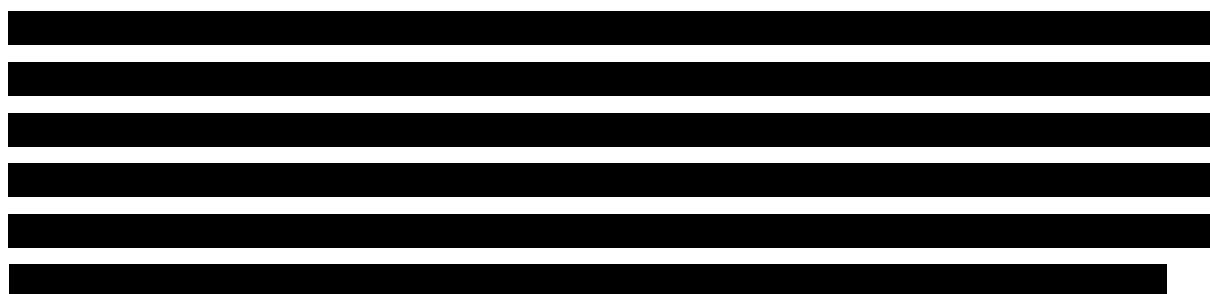
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]




W poniższej tabeli zawarto informację o wszystkich badaniach włączonych do przeglądów dotyczących porównania ranibizumabu względem jakiegokolwiek komparatora oraz wnioski przedstawione przez ich autorów.

Tabela 1.
Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
AMD			
<p><i>Lancetta</i> 2013 [11]</p>	<p>Medline; od 31 października 2008 do 12 grudnia 2012</p>	<p>Włączono 8 badań RCT dla ranibizumabu w ramach następujących porównań:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ RAN vs BEW (2 badania); ⊗ RAN vs AFL (1 badanie); ⊗ RAN vs RAN (4 badania). ⊗ RAN vs terapia pozorowana (1 badanie). 	<p>NAJLEPIEJ SKORYGOWANA OSTROŚĆ WZROKU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku większości włączonych badań wyniki dotyczące ostrości widzenia wskazują na przewagę dawkowania RAN co miesiąc w porównaniu do schematu dawkowania kwartalnego lub stosowania leku w razie potrzeby. Podawanie ranibizumabu co kwartał w dawce 0,5 mg nie okazało się być równoważne z dawkowaniem co miesiąc w obniżonej dawce wynoszące 0,3 mg; ⊗ dla porównania RAN i BEW nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie odsetka chorych, u których odnotowano stabilizację ostrości widzenia lub poprawę wyniku w skorygowanej ostrości widzenia; ⊗ nie wykazano różnic między RAN a AFL w zakresie odsetka chorych, u których osiągnięto stabilizację ostrości widzenia (utrata liczby liter nie przekraczała 15) oraz średniej zmiany wyniku BCVA; <p>GRUBOŚĆ SIATKÓWKI W CENTRUM DOŁKA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku wpływu na obniżenie grubości siatkówki w centrum dołka (CFT, ang. <i>central foveal thicknes</i>) wykazano przewagę RAN podawanego co miesiąc w porównaniu do schematu dawkowania kwartalnego lub stosowania leku w razie potrzeby; ⊗ w jednym z włączonych badań wykazano, że RAN wpływa na większe obniżenie CFT niż BEW; ⊗ wyniki uzyskane dla RAN w zakresie wpływu na ostrość widzenia oraz na CFT są nie gorsze od wyników osiągniętych w grupach stosujących AFL, podawany co 8 tygodni. <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ we wszystkich włączonych badaniach wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych był bardzo niski. Dla następujących porównań: RAN vs terapia pozorowana, RAN vs BEW oraz RAN vs AFL nie wykazano różnic między analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. W przypadku zdarzeń niepożądanych układowych wskazano, że pojawiają się one częściej w grupie stosującej BEW.

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
<p><i>Schmucker 2012</i> [15]</p>	<p>Medline, Embase i The Cochrane Library; do maja 2011</p>	<p>Do analizy włączono łącznie 8 badań dla ranibizumabu w populacji chorych na AMD oraz populacji chorych na CNV w przebiegu AMD w ramach następujących porównań:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ RAN vs BEW (3 badania); ⊗ RAN vs RAN (2 badania); ⊗ RAN vs PDT (1 badanie); ⊗ RAN vs terapia pozorowana (2 badania). 	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ większość ciężkich zdarzeń niepożądanych w obrębie oka dotyczyła zbliżonych odsetków chorych w grupie RAN i grupie BEW, jedynie zapalenie wnętrza gałki ocznej oraz zapalenie błony naczyniowej oka raportowano częściej w przypadku BEW. Natomiast dla porównania RAN z pozostałymi grupami kontrolnymi wykazano, że w przypadku niektórych zdarzeń dotyczą one nieco większego odsetka chorych w grupach stosujących RAN niż w grupach poddawanych terapii fotodynamicznej lub nie stosujących leczenia; ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane nie dotyczące oka, w tym zgony, infekcje dróg moczowych i zaburzenia żołądkowo-jelitowe dotyczyły większego odsetka chorych w grupie BEW niż w grupie stosującej RAN. W ramach porównania RAN z pozostałymi komparatorami odnotowano, że zdarzenia takie jak zawał mięśnia sercowego czy krwotoki w obrębie przewodu pokarmowego, występowały częściej w przypadku grup stosujących ranibizumab, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie.
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
			
			

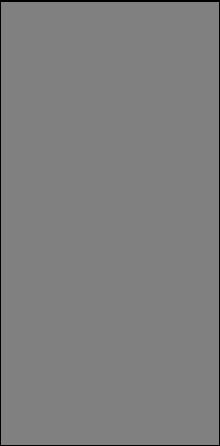
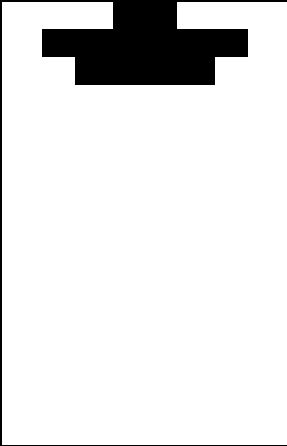
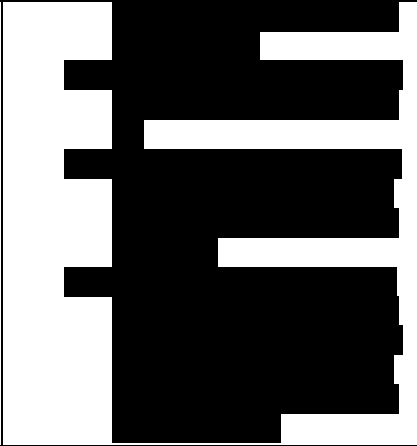
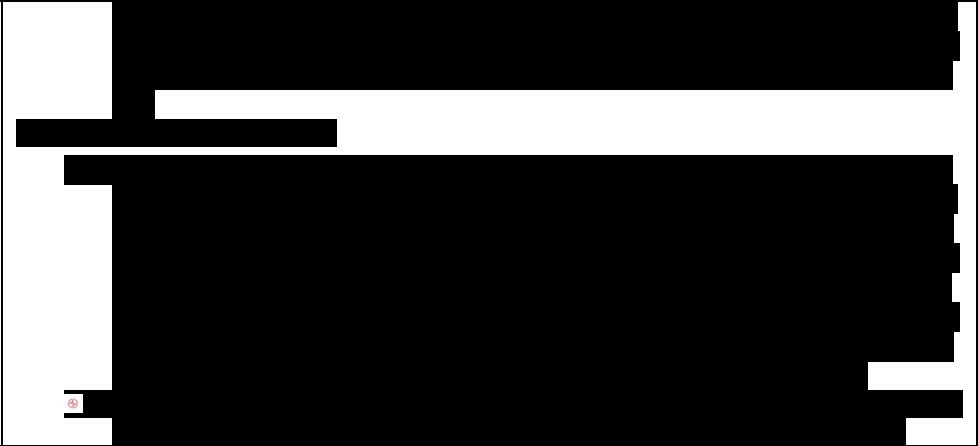
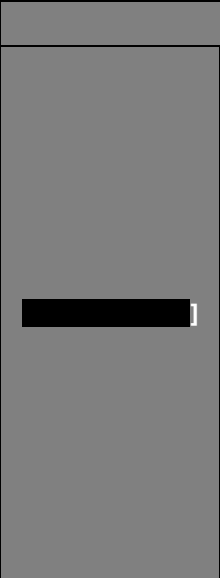
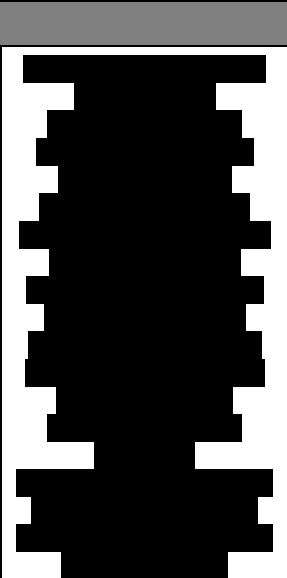
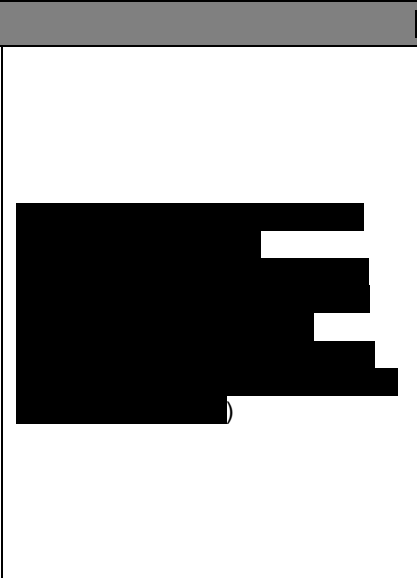
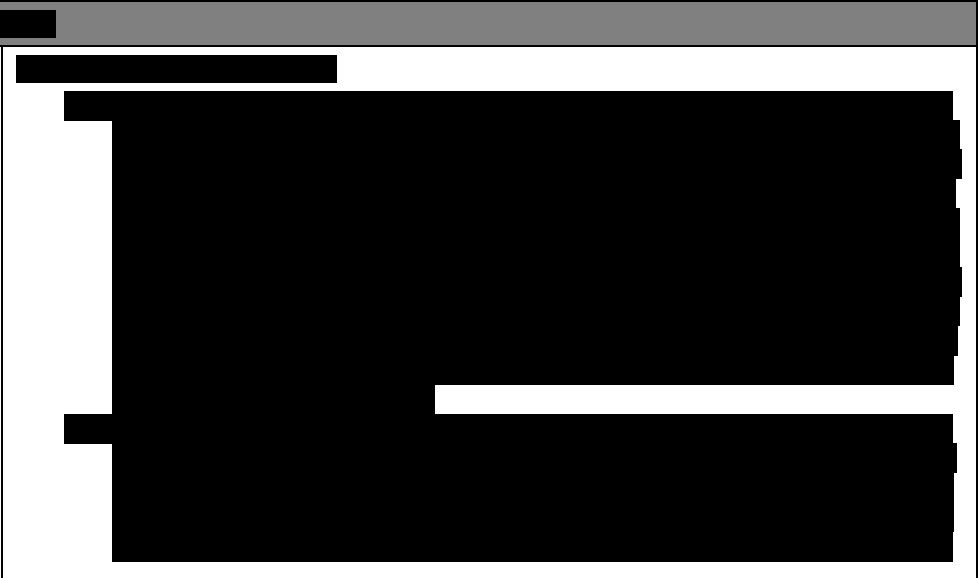
⁵ preferowane były przeglądy systematyczne, metaanalizy i badania randomizowane opublikowane do 5 lat przed datą wyszukiwania;

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

⁸ odroczone fotokoagulacja ogniskowa lub typu „grid” zastosowana co najmniej 24 tygodnie po podaniu ranibizumabu

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

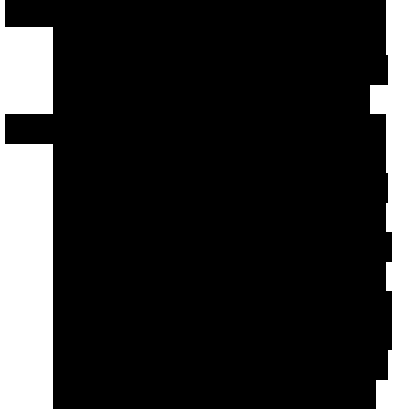
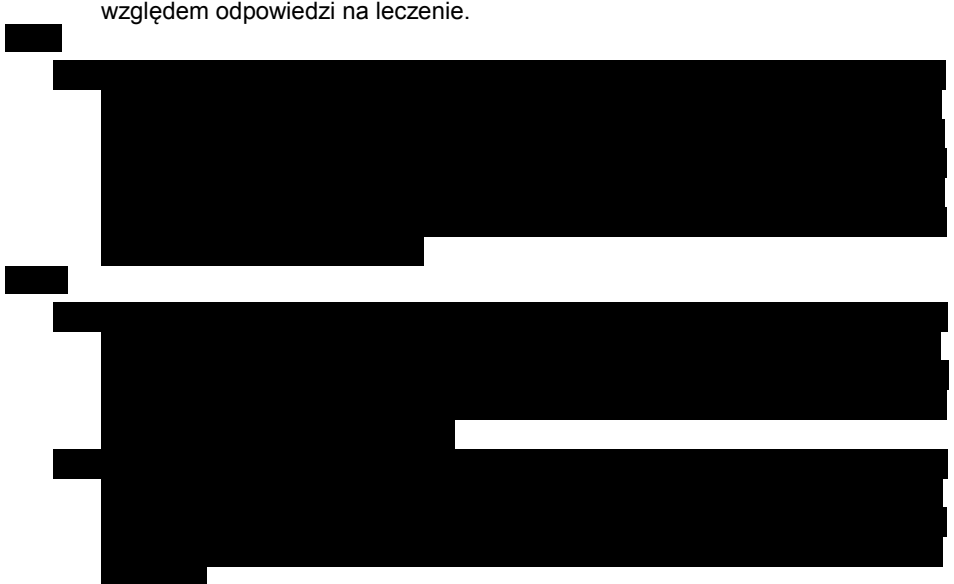
Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
			
			

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] ⁹	[REDACTED]
Anothaisintawee 2012 [7]	Medline, Premedline, Embase i The Cochrane Library; do listopada 2012	Włączono 9 badań RCT dla porównań ranibizumabu w następujących populacjach chorych: ⊗ AMD (4 badania porównujące RAN vs bewacyzumab);	AMD: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ RAN w porównaniu do BEW wykazuje większy wpływ na poprawę ostrości wzroku oraz zmniejszenie CFT, przy czym różnica między grupami nie osiągnęła istotności statystycznej; ⊗ nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy między RAN i BEW pod

⁹ badanie *Dethorey 2012* w tekście przeglądu zostało opisane jako badanie randomizowane, podczas gdy w tabeli z zestawieniem wszystkich badań włączonych opisano jako badanie nierandomizowane

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
			<p>względem odpowiedzi na leczenie.</p>  <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA (dane podane łącznie dla 3 populacji chorych):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w grupie chorych stosujących BEW ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu (tj. zgon, zdarzenia sercowo-naczyniowe), jest wyższe (o 14%) niż w grupie przyjmującej RAN, przy czym wynik ten nie jest istotny statystycznie.

Źródło: opracowanie własne

4. Podsumowanie I etapu przeglądu systematycznego

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 opisanych w rozdziale 3.4. opracowań można wnioskować o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa ranibizumabu. Jednak ze względu na ich ograniczenia metodyczne wnioski te powinny zostać zweryfikowane w wyniku przeprowadzenia przeglądów systematycznych dla każdego z rozważanych dla ranibizumabu wskazań.

Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z odnalezionych przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania dla badań pierwotnych, gdyż większość z analizowanych przeglądów objęła zakresem czasowym wyszukiwania badania opublikowane nie później niż w pierwszej połowie 2013 roku. W wielu z przeglądów brano pod uwagę również badania dla porównań ranibizumabu względem innych niż założone w Analizie problemu decyzyjnego komparatorów (opisanych w oddzielnym dokumencie) lub też wnioskowanie w przeglądach było przedstawiane łącznie dla różnych leków z grupy anty-VEGF (najczęściej łącznie dla RAN i BEW). Ponadto pomimo spełniania kryteriów systematyczności Cooka przeglądy te odbiegają metodycznie od Wytycznych AOTM oraz *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, co powoduje, że ich aktualizacja z formalnego punktu widzenia nie jest możliwa.

Metodyka drugiego etapu przeglądu wraz z jego wynikami została przedstawiona dla każdego z rozpatrywanych w ramach raportu wskazania w osobnych dokumentach.

5. Załączniki

5.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 2.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #1 dodatkowo tn, dla #2 dodatkowo pt**
#1	(Ranibizumab OR "rhuFab V2" OR Lucentis)	1744	246*	2691
#2	("systematic review" OR "literature review" OR "literature search" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR systematic*)	319 345	n/d	372 394
#3	#1 AND #2	73	n/d	92

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (186), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczbą trafień wynosiła 60 (Cochrane Reviews 17, Other Reviews 8, Methods Studies 1, Technology Assessments 17, Economic Evaluations 17);

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

Data wyszukiwania: 16.01.2014 r.

Źródło: opracowanie własne

5.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 3.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie CRD

Baza	Strategia	Wynik
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Ranibizumab OR Lucentis	49

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 22.01.2014 r.

5.3. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 4.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

<i>Badanie</i>	<i>Powód wykluczenia</i>	<i>Komentarz</i>
<i>NHSC 2011 [34]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ranibizumabu.
<i>Chan 2011 [35]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe dotyczące metod leczenia DME.
<i>El-Mollayess 2011 [36]</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący stosowania bewacyzumabu u chorych na AMD.
<i>Fadda 2011 [37]</i>	Niewłaściwa metodyka	Uproszczona metaanaliza sieciowa przeprowadzona dla metod leczenia AMD; nie przedstawiono wystarczających danych stanowiących o tym, że została ona przeprowadzona na podstawie badań odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego
<i>Fortin 2012 [38]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący porównania wyników bezpieczeństwa stosowania ranibizumabu i bewacyzumabu u chorych na AMD.
<i>Fung 2009 [39]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie dotyczące oceny jakości badań.
<i>Gehlbach 2012 [40]</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący stosowania statyn w leczeniu AMD.
<i>Gulati 2011 [41]</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny oceniający stosowanie VEGF w celu inhibicji rozwoju zapalenia błony naczyniowej oka w przebiegu CNV.
<i>Iu 2007 [42]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie dotyczące opcji terapeutycznych dotyczących leczenia AMD.
<i>Jyothi 2010 [43]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie dotyczące oceny jakości badań.
<i>Kymes 2009 [44]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie dotyczące analizy ekonomicznej odnośnie stosowania ranibizumabu.
<i>Mieli 2010 [45]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd dotyczący opisów przypadków chorych stosujących terapię anti-VEGF.
<i>Mitchell 2011 [46]</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza ekonomiczna dotycząca metod leczenia AMD.
<i>Regenfuss 2009 [47]</i>	Niewłaściwa interwencja	Opracowanie dotyczące bewacyzumabu
<i>Spaide 2006 [48]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii kombinowanej w leczeniu CNV.
<i>Weinberg 2013 [49]</i>	Niewłaściwa metodyka	Metaanaliza dwóch badań dotyczących stosowania ranibizumabu w leczeniu chorych na AMD; brak danych świadczących o przeprowadzeniu metaanalizy na podstawie badań odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego.
<i>Williams 2014 [50]</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący stosowania inhibitorów układu dopełniacza w leczeniu AMD.
<i>Zarkali 2013 [51]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny częstości stosowania poza wskazaniami przeciwciał monoklonalnych.

Źródło: opracowanie własne

5.4. Skale oceny jakości badań

Tabela 5.
Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 6.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

6. Spis tabel

Tabela 1. Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy	14
Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap	25
Tabela 3. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie CRD	25
Tabela 4. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	26
Tabela 5. Kryteria Cook'a	27
Tabela 6. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	27

7. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do
przeglądu systematycznego – I etap.....10

8. Bibliografia


1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. 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
3. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>
4. *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*, <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (data dostępu 04.02.2014r.)
5. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80

Badania włączone do analizy:

6. [REDACTED]
7. Anothaisintawee T., Leelahavarong P., Ratanapakorn T., i in., *The use of comparative effectiveness research to inform policy decisions on the inclusion of bevacizumab for the treatment of macular diseases in Thailand's pharmaceutical benefit package*, *ClinicoEconomics and Outcomes Research.* 4 (1) (pp 361-374), 2012
8. [REDACTED]
9. [REDACTED]

10. [REDACTED]
11. Lanzetta P., Mitchell P., Wolf S., i in., *Different antivascular endothelial growth factor treatments and regimens and their outcomes in neovascular age-related macular degeneration: A literature review*, British Journal of Ophthalmology. 97 (12) (pp 1497-1507), 2013
12. [REDACTED]
13. [REDACTED]
14. [REDACTED]
15. Schmucker C., Ehlken C., Agostini H.T., i in., *A safety review and meta-analyses of bevacizumab and Ranibizumab: off-label versus goldstandard*, PLoS One. 2012;7(8):e42701
16. [REDACTED]
17. [REDACTED]
18. [REDACTED]
19. [REDACTED]

Badania, których nie opisano szczegółowo (okres objęty wyszukiwaniem przed 2011 rokiem)

20. Arnold JJ, Heriot W., *Age related macular degeneration*, Clin Evid (Online). 2007 Apr 1;2007. pii: 0701.
21. 
22. Brown A., Hodge W., Cruess A., i in., *Management of neovascular age-related macular degeneration: systematic drug class review and economic evaluation (Structured abstract)*, Health Technology Assessment Database YR: 2008 NO: 4 PG: 63
23. Colquitt J.L., Jones J., Tan S.C., i in., *Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation*, Health technology assessment (Winchester, England), 12 (16) (pp iii-iv, ix-201), 2008.
24. Escassi Perez C., Marquez Calderon S., *Efficacy and safety of new therapies for age-related macular degeneration (Structured abstract)*, Health Technology Assessment Database YR: 2007 NO: 4 PG: 52
25. Heij E.C., Webers C.A., *A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration (Structured abstract)*, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology YR: 2009 VL: 247 NO: 1 PG: 1-11
26. Ip M.S., Scott I.U., Brown G.C., i in., *American Academy of Ophthalmology. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology*, Ophthalmology. 2008 Oct;115(10):1837-46
27. Mitchell P., *A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: Comparison of ranibizumab and bevacizumab*, Current Medical Research and Opinion. 27 (7) (pp 1465-1475), 2011
28. Schmucker C., Ehlken C., Hansen L.L., i in., *Intravitreal bevacizumab (Avastin) vs. Ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review*, Curr Opin Ophthalmol. 2010 May;21(3):218-26
29. Schmucker C., Loke Y.K., Ehlken C., i in., *Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus Ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review*, Br J Ophthalmol. 2011 Mar;95(3):308-17

-
30. Schouten J.S.A.G., Heij E.C., Webers C.A.B., i in., *A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration*, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 247 (1) (pp 1-11), 2009
31. Takeda A.L., Colquitt J., Clegg A.J., i in., *Pegaptanib and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: A systematic review*, British Journal of Ophthalmology. 91 (9) (pp 1177-1182), 2007
32. Van Der Reis M.I., La Heij E.C., De Jong-Hesse Y., i in., *A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections*, Retina. 31 (8) (pp 1449-1469), 2011
33. Vedula S.S., Krzystolik M.G., *Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration*, Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD005139

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

34. NHSC, *Ranibizumab (Lucentis) for visual impairment due to choroidal neovascularisation (CNV) secondary to pathological myopia - first line (Structured abstract)*, Health Technology Assessment Database YR: 2011 NO: 4
35. Chan W.-C. Tsai S.H. Wu A.-C. Chen L.-J. Lai C.-C. *Current treatments of diabetic macular edema*, International Journal of Gerontology. 5 (4) (pp 183-188), 2011
36. El-Mollayess G.M., Noureddine B.N., Bashshur Z.F., *Bevacizumab and neovascular age related macular degeneration: Pathogenesis and treatment*, Seminars in Ophthalmology. 26 (3) (pp 69-76), 2011
37. Fadda V., Maratea D., Trippoli S., i in., *Treatments for macular degeneration: summarising evidence using network meta-analysis*, Br J Ophthalmol. 2011 Oct;95(10):1476-7
38. Fortin P., Mintzes B., Innes M., i in., *Systematic Review of Intravitreal Bevacizumab for the Treatment of Diabetic macular Edema*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 May. CADTH Rapid Response Reports
39. Fung A.E., Palanki R., Bakri S.J., i in., *Applying the CONSORT and STROBE Statements to Evaluate the Reporting Quality of Neovascular Age-related Macular Degeneration Studies*, Ophthalmology. 116 (2) (pp 286-296.e4), 2009
-

-
40. Gehlbach P., Li T., Hatem E., *Statins for age-related macular degeneration Cochrane, Database of Systematic Reviews YR: 2012 NO: 3*
 41. Gulati N., Forooghian F., Lieberman R., i in., *Vascular endothelial growth factor inhibition in uveitis: a systematic review*, Br J Ophthalmol. 2011 Feb;95(2):162-5
 42. Lu L.P., Kwok A.K., *An update of treatment options for neovascular age-related macular degeneration*, Hong Kong Med J. 2007 Dec;13(6):460-70.
 43. Jyothi S., Chowdhury H., Elagouz M., i in., *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for age-related macular degeneration: a critical analysis of literature*, Eye (Lond). 2010 May;24(5):816-24
 44. Kymes S., Vollman D., Spry C., *Follow-up to 'The role of pharmacologic management in neovascular age-related macular degeneration: clinical and cost-effectiveness' (Structured abstract)*, Health Technology Assessment Database YR: 2009 NO: 4
 45. Micieli J.A., Micieli A., *Quantifying the increasing use of anti-vascular endothelial growth factor therapy in ophthalmology*, McGill Journal of Medicine. 13 (1) (pp 38-46), 2010. Date of Publication: 2010
 46. Mitchell P., Annemans L., White R., i in., *Cost effectiveness of treatments for wet age-related macular degeneration*, Pharmacoeconomics. 29 (2) (pp 107-131), 2011
 47. Regenfuss B., Bock F., Bachmann B., i in., *Topical inhibition of angiogenesis at the cornea. Safety and efficacy*, Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. 106 (5) (pp 399-406), 2009
 48. Spaide R.F., *Perspectives: Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization*, American Journal of Ophthalmology. 141 (1) (pp 149-156), 2006
 49. Weinberg D.V., Shapiro H., Ehrlich J.S., *Ranibizumab treatment outcomes in phakic versus pseudophakic eyes: An individual patient data analysis of 2 phase 3 trials*, Ophthalmology. 120 (6) (pp 1278-1282), 2013
 50. Williams M.A., McKay G.J., Chakravarthy U., *Complement inhibitors for age-related macular degeneration*, Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2014 NO: 1 PB: John Wiley & Sons, Ltd
 51. Zarkali A., Karageorgopoulos D.E., Rafailidis P.I., i in., *Frequency of the off-label use of monoclonal antibodies in clinical practice: a systematic review of the literature*, Curr Med Res Opin. 2013 Nov 12
-