

## **ANALIZA KLINICZNA**

### **AFLIBERCEPT (EYLEA®) W LECZENIU CUKRZYCOWEGO OBRZĘKU PLAMKI**

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>11</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>14</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	14
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	14
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>15</b>
2.1. Definicja .....	15
2.2. Klasyfikacja .....	16
2.3. Etiologia i patogenezę .....	17
2.4. Epidemiologia i czynniki ryzyka .....	18
2.4.1. Epidemiologia .....	18
2.4.2. Czynniki ryzyka .....	22
2.5. Obraz kliniczny .....	24
2.6. Rozpoznanie .....	24
2.7. Powikłania i rokowanie .....	26
2.8. Leczenie .....	27
<b>3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>30</b>
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej .....	30
3.1.1. Wytyczne polskie .....	30
3.1.2. Wytyczne zagraniczne .....	34
3.2. Aktualny status refundacyjny .....	35
3.3. Projekt programu lekowego .....	36
3.4. Rekomendacje finansowe .....	38
3.5. Uzasadnienie wyboru komparatora .....	40
3.6. Definiowanie problemu decyzyjnego .....	43
3.6.1. Populacja .....	43
3.6.2. Interwencja .....	43
3.6.3. Komparator .....	43
3.6.4. Punkty końcowe .....	43
<b>4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI .....</b>	<b>44</b>
4.1. Afibercept .....	44

4.2.	Ranibizumab .....	47
4.3.	Fotokoagulacja laserowa .....	50
<b>5.</b>	<b>METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>53</b>
5.1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	53
5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	53
5.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej .....	53
5.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	55
5.2.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych .....	55
5.2.4.	Strategia wyszukiwania.....	55
5.2.5.	Przeszukane źródła informacji medycznej .....	56
5.2.6.	Selekcja odnalezionych publikacji.....	57
5.3.	Ocena wiarygodności badań.....	57
5.4.	Ekstrakcja danych .....	58
5.5.	Analiza statystyczna.....	58
5.5.1.	Porównanie bezpośrednie.....	58
5.5.2.	Porównanie pośrednie .....	59
5.6.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	60
5.7.	Ocena siły dowodów naukowych .....	60
<b>6.</b>	<b>WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>61</b>
6.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	61
6.2.	Charakterystyka badań klinicznych.....	64
6.2.1.	Porównanie aflibercept vs fotokoagulacja laserowa.....	64
6.2.2.	Porównanie ranibizumab vs fotokoagulacja laserowa.....	66
6.2.3.	Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego AFL vs RAN .....	68
<b>7.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA AFLIBERCEPT VS FOTOKOAGULACJA LASEROWA.....</b>	<b>73</b>
7.1.	Zmiana BCVA .....	73
7.2.	Poprawa BCVA .....	74
7.3.	Pogorszenie BCVA .....	75
7.4.	Zmiana jakości życia .....	76
7.5.	Zmiana CRT .....	77
7.6.	Poprawa w skali DRSS .....	77
7.7.	Bezpieczeństwo .....	78
7.7.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	78
7.7.2.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane .....	79

7.7.3. Zgony .....	80
7.7.4. Utrata z badania .....	81
7.7.5. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe .....	81
<b>8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA RANIBIZUMAB VS FOTOKOAGULACJA LASEROWA.....</b>	<b>83</b>
8.1. Zmiana BCVA .....	83
8.2. Poprawa BCVA .....	84
8.3. Pogorszenie BCVA .....	85
8.4. Zmiana jakości życia .....	85
8.5. Zmiana CRT .....	86
8.6. Poprawa w skali DRSS .....	87
8.7. Bezpieczeństwo .....	87
8.7.1. Zdarzenia niepożądane ogółem .....	87
8.7.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane .....	88
8.7.3. Zgon .....	88
8.7.4. Utrata z badania .....	88
8.7.5. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe .....	89
<b>9. WYNIKI PORÓWNANIA POŚREDNIEGO .....</b>	<b>91</b>
9.1. Analiza skuteczności .....	91
9.1.1. Zmiana BCVA .....	91
9.1.2. Poprawa BCVA .....	91
9.1.3. Pogorszenie BCVA .....	91
9.1.4. Zmiana CRT .....	91
9.1.5. Zmiana jakości życia .....	91
9.2. Analiza bezpieczeństwa .....	92
9.2.1. Zdarzenia niepożądane .....	92
9.2.2. Szczegółowe oczne AE .....	92
9.2.3. Zgon .....	92
9.2.4. Utrata z badania .....	93
<b>10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>94</b>
10.1. Alerty bezpieczeństwa .....	94
10.2. Badania kliniczne .....	94
<b>11. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>97</b>
<b>12. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>100</b>
<b>13. OGRANICZENIA .....</b>	<b>102</b>

---

<b>14. DYSKUSJA .....</b>	<b>103</b>
<b>15. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>109</b>
<b>16. SPIS TABEL .....</b>	<b>119</b>
<b>17. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>122</b>
<b>18. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>124</b>
<b>APPENDIX A. ....</b>	<b>125</b>
A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych .....	125
A.2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	128
A.3. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej .....	140
A.3.1. AFL vs FK .....	140
A.3.2. RAN vs FK .....	149
A.4. Wykresy leśne ( <i>forest plot</i> ).....	153
A.4.1. AFL vs FK .....	153
A.4.2. RAN vs FK .....	159
A.5. Analiza wrażliwości .....	166
A.5.1. Charakterystyka badania VIVID EAST .....	166
A.5.2. Wyniki badania VIVID EAST .....	168
A.5.3. Wyniki analizy wrażliwości .....	169
A.6. Dodatkowe materiały.....	174
A.6.1. Skale do oceny ostrości wzroku.....	174
A.6.2. Skale do oceny jakości życia .....	174
A.7. Badania kliniczne w toku.....	176
A.8. Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	176
A.9. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	177

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>2q4</b>	Aflibercept w dawce 2 mg podawany co 4 tygodnie po 5 początkowych dawkach comiesięcznych
<b>2q8</b>	Aflibercept w dawce 2 mg podawany co 8 tygodni po 5 początkowych dawkach comiesięcznych
<b>AAO</b>	Amerykańska Akademia Okulistyki ( <i>American Academy of Ophthalmology</i> )
<b>ADA</b>	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne ( <i>American Diabetes Association</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse events</i> )
<b>AFL</b>	Aflibercept
<b>AOA</b>	Amerykańskie Towarzystwo Optometrii ( <i>American Optometric Association</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATE</b>	Tętnicze zdarzenia tromboembolityczne ( <i>Arterial thromboembolic events</i> )
<b>BCVA</b>	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku ( <i>Best corrected visual acuity</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BEW</b>	Bewacyzumab
<b>BRB</b>	Bariera krew–siatkówka ( <i>Blood–retina barrier</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>ciDME</b>	Cukrzycowy obrzęk plamki z zajęciem centrum plamki ( <i>Center-involved diabetic macular edema</i> )
<b>CNV</b>	Neowaskularyzacja w obrębie naczyniówki

*(Choroidal neovascularization)*

<b>COS</b>	Kanadyjskie Towarzystwo Okulistyczne <i>(Canadian Ophthalmological Society)</i>
<b>CRT</b>	Grubość siatkówki w centralnej części <i>(Central retinal thickness)</i>
<b>CSME</b>	Klinicznie znamienne obrzęk plamki <i>(Clinically significant macular edema)</i>
<b>DD</b>	Średnica tarczy nerwu wzrokowego <i>(Disc Diameter)</i>
<b>DME</b>	Cukrzycowy obrzęk plamki <i>(Diabetic macular edema)</i>
<b>DR</b>	Retinopatia cukrzycowa <i>(Diabetic Retinopathy)</i>
<b>DRSS</b>	Skala do oceny progresji retinopatii cukrzycowej <i>(Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale)</i>
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków <i>(European Medicines Agency)</i>
<b>ETDRS</b>	Badanie kliniczne dotyczące wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej <i>(Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study)</i>
<b>FK</b>	Angiografia fluoresceinowa <i>(Fluorescein angiography)</i>
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków <i>(Food and Drug Administration)</i>
<b>FK</b>	Fotokoagulacja laserowa
<b>G</b>	Ocena siły dowodów naukowych w skali GRADE (W – wysoka, Ś – średnia, N – niska)
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA <i>(Haute Autorité de Santé)</i>
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glikowana <i>(Glycated Hemoglobin)</i>
<b>ICO</b>	Międzynarodowa Rada Okulistyki <i>(International Council of Ophthalmology)</i>
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia <i>(Intention to treat analysis)</i>
<b>IQWiG</b>	Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia <i>(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)</i>



---

<b>JGP</b>	Jednorodne grupy pacjentów
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Median difference</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych ( <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NEI VFQ-25</b>	Kwestionariusz składający się z 25 pytań dotyczących ogólnego poczucia zdrowia, oceny widzenia ( <i>National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii ( <i>National Institute for Clinical Excellence</i> )
<b>NNH</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać niepożądany efekt zdrowotny lub jeden negatywny punkt końcowy u jednej z nich ( <i>Number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich ( <i>Number needed to treat</i> )
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OCT</b>	Optyczna koherentna tomografia ( <i>Optical coherence tomography</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PICO</b>	Populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, intervention, comparator, outcomes</i> )
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem badania ( <i>Per protocol</i> )
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>PTO</b>	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
<b>RAN</b>	Ranibizumab

---

<b>RCO</b>	Królewska Akademia Okulistyczna ( <i>Royal Collage of Ophthalmologists</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>PRN</b>	Podawane w razie potrzeby ( <i>Pro re nata</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ( <i>Serious adverse events</i> )
<b>SD-OCT</b>	Optyczna koherentna tomografia w domenie spektralnej ( <i>Spectral domain optical coherence tomography</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
<b>T1DM</b>	Cukrzyca typu 1
<b>T2DM</b>	Cukrzyca typu 2
<b>T&amp;E</b>	Lecz i wydłużaj odstępy między dawkami ( <i>Treat and extend</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VA</b>	Ostrość wzroku ( <i>Visual acuity</i> )
<b>VEGF</b>	Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego ( <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> )

## STRESZCZENIE

### □ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Eylea® (aflibercept, AFL) w leczeniu rozlanego, klinicznie znamiennego cukrzycowego obrzęku plamki z zajęciem dołka (DRT – postać gąbczasta rozlana, CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza) z zaburzeniami widzenia (ostrość wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), u dorosłych pacjentów z HbA1c ≤ 8%.

### □ Metodyka

Analiza kliniczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce (AOTMiT). W celu odnalezienia odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (m.in. MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library). Poszukiwano randomizowanych prób klinicznych (RCT) bezpośrednio porównujących AFL z wybranymi komparatorami, tj. fotokoagulacją laserową (FK) i ranibizumabem (RAN), a także prac oceniających poszczególne opcje ze wspólną grupą referencyjną. Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących AFL i RAN przeprowadzono wnioskowanie pośrednie z dostosowaniem. Zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego na podstawie dostępnych doniesień naukowych poprzedzono analizą homogeniczności odnalezionych badań.

### □ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 2802 pozycje bibliograficzne, w tym powtórzenia. Do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów zakwalifikowano 84 pozycje. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 4 badania RCT (20 pozycji bibliograficznych), w tym 2 badania pozwalające na bezpośrednie porównanie AFL z FK oraz 2 badania porównujące RAN z FK. Zidentyfikowane dla AFL i RAN badania zostały przeprowadzone w populacji szerszej niżeli populacja docelowa zdefiniowana w Programie Lekowym. Wszystkie badania zaprojektowano jako randomizowane (typ IIA wg AOTMiT), podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe próby kliniczne w układzie grup równoległych. Wszystkie badania charakteryzowały się wysoką jakością metodologiczną (5 pkt w skali Jadad).

### □ Wyniki analizy skuteczności

#### *Porównanie bezpośrednie*

W bezpośrednim porównaniu wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad FK w 52-tyg. horyzoncie czasowym w odniesieniu do:

- średniej zmiany BCVA (MD = 10,01 [8,32; 11,69]),

- odsetka oczu uzyskującego poprawę BCVA o  $\geq 10$  liter na tablicy ETDRS (RR = 2,50 [1,97; 3,17], NNT = 3 [3; 4]),
- odsetka oczu uzyskującego poprawę BCVA o  $\geq 15$  liter na tablicy ETDRS (RR = 3,83 [2,52; 5,82], NNT = 5 [4; 6]),
- odsetka oczu z pogorszeniem BCVA o  $\geq 15$  liter na tablicy ETDRS (RR = 0,05 [0,01; 0,27]; NNT = 11 [8; 18]),
- odsetka pacjentów, u których wystąpiła  $\geq 2$ -stopniowa poprawa w skali DRSS (RR = 2,40 [1,61; 3,59], NNT = 6 [5; 11]),
- średniej zmiany CRT (MD = -118,56 [-143,90; -93,22]).

Podobne rezultaty obserwowano w dłuższym 100- i 148-tyg. okresie obserwacji.

Poprawa jakości życia związana z widzeniem wg kwestionariusza NEI VFQ (widzenie do bliży oraz do dali) była numerycznie większa u pacjentów z grupy AFL w porównaniu z grupą FK zarówno po 52 tyg. jak i w dłuższym okresie obserwacji, aczkolwiek zaobserwowane różnice nie przekroczyły progu istotności statystycznej. W grupie AFL uzyskano poprawę jakości życia o więcej niż 5 pkt, czyli o wartość uważaną za minimalną istotną klinicznie, podczas gdy w ramieniu FK zmiana nie przekroczyła w/w wartości granicznej. Istotną statystycznie różnicę między grupami w odniesieniu do jakości życia związanej z widzeniem do dali wg kwestionariusza NEI VFQ obserwowano jedynie po 100 tyg w badaniu VISTA (8,5 vs 6,1,  $p = 0,072$ ).

Analiza warstwowa wykazała, że wyniki uzyskane w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy poziom HbA1c (w tym w podgrupie z HbA1c  $\leq 8\%$  i  $> 8\%$ ) oraz BCVA były spójne z wynikami obserwowanymi dla całej badanej populacji. Istotną statystycznie przewagę AFL nad FK obserwowano także w podgrupie z wyjściowym HbA1c  $\leq 8\%$  ( $p < 0,0001$ ).

#### **Porównanie pośrednie**

W badaniach z porównaniem bezpośrednim wykazano, że po 52 tygodniach w grupie AFL średnia poprawa BCVA w porównaniu z FK wynosiła 10 liter ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o 2 linie), natomiast w przypadku RAN średnia poprawa względem grupy kontrolnej wynosiła 5,19 liter ETDRS (co odpowiada poprawę widzenia o 1 linię).

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem metodą Buchera wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w 52-tyg. horyzoncie czasowym w odniesieniu do:

- średniej zmiany BCVA (MD = 4,82 [2,52; 7,12]),
- średniej zmiany CRT (MD = -52,43 [-86,17; -18,69]).

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi interwencjami w odniesieniu do: odsetka oczu uzyskującego poprawę BCVA o  $\geq 10$  i  $\geq 15$  liter na tablicy EDTRS, odsetka oczu z pogorszeniem BCVA o  $\geq 15$  liter na tablicy EDTRS, zmiany jakości życia mierzonej za pomocą podskal kwestionariusza NEI VFQ (widzenie do bliży oraz do dali).

## □ Wyniki analizy bezpieczeństwa

### *Porównanie bezpośrednie*

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ogółem, w oku i nie w oku oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych: ogółem, w oku i nie w oku było porównywalne w grupie pacjentów stosujących AFL i FK. Ponadto, pacjenci stosujący AFL istotnie statystycznie rzadziej niż leczeni FK doświadczali wystąpienia: neowaskularyzacji siatkówki, nieprawidłowego wyniku testu ostrości widzenia, krwotoku w obrębie siatkówki, krwotoku do ciała szklanego oraz retinopatii cukrzycowej. Z kolei w grupie leczonej AFL istotnie statystycznie częściej niż w grupie FK raportowano wystąpienie krwotoku spojówkowego i punktowego zapalenia rogówki. W przypadku wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, zgonu oraz utraty z badania ogółem i z powodu AE nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL a FK.

Podobne rezultaty obserwowano w dłuższym 100- i 148-tyg. okresie obserwacji.

### *Porównanie pośrednie*

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL a RAN w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nieocznych zdarzeń niepożądanych ogółem, ocznych ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem i nieocznych ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również w przypadku najczęściej raportowanych ocznych zdarzeń niepożądanych, czyli bólu oka, mętów w ciele szklanym, spadku ostrości wzroku, zaćmy oraz krwotoku spojówkowego. Nie wykazano również różnic w przypadku wystąpienia zgonów, odsetka pacjentów utraconych z badania ogółem, jak również z powodu zdarzeń niepożądanych.

## □ Wnioski końcowe

AFL jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu DME obejmującego centrum plamki z zaburzeniami widzenia. AFL w porównaniu z FK przyczynia się do poprawy ostrości wzroku mierzonej przy użyciu tablic ETDRS, jak również parametrów morfologicznych, takich jak grubość CRT. W porównaniu pośrednim z RAN wykazano, że AFL przyczynia się do większego wzrostu BCVA oraz większej poprawy w zakresie CRT. Stosowanie AFL w porównaniu z FK wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia: neowaskularyzacji siatkówki, nieprawidłowego wyniku testu ostrości widzenia, krwotoku w obrębie siatkówki, krwotoku do ciała szklanego oraz retinopatii cukrzycowej, natomiast stosowanie AFL wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia krwotoku spojówkowego i punktowego zapalenia rogówki. AFL w dawkach dopuszczonych do obrotu nie zwiększa w sposób istotny statystycznie ryzyka epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka zgonu. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono różnic pomiędzy AFL a RAN odnośnie do profilu bezpieczeństwa, natomiast poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała, iż stosowanie RAN w dawce niższej niż zarejestrowana w Unii Europejskiej (0,3 mg) wiąże się z większą liczbą zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do AFL.

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu (Eylea®) w leczeniu rozlanego, klinicznie znamiennego cukrzycowego obrzęku plamki z zajęciem dołka (DRT – postać gąbczasta rozlana, CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza) z zaburzeniami widzenia (ostrość wzorku w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), u dorosłych pacjentów z HbA1c ≤ 8%.

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

**Tabela 1.**  
Schemat planowanej analizy klinicznej

Obszar analizy	Szczegóły
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znaminnym DME z zajęciem dołka (DRT – postać gąbczasta rozlana, CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza), z BCVA w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c ≤ 8%.
<b>Interwencja</b>	Aflibercept w dawce 2 mg, podawany we wstrzyknięciu doszkliskowym raz na miesiąc przez pięć kolejnych miesięcy, a następnie jedno wstrzyknięcie co 2 miesiące, z możliwością wydłużenia odstępów między dawkami po 12 miesiącach.
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fotokoagulacja laserowa</li> <li>• Ranibizumab 0,5 mg PRN</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Analiza skuteczności</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana BCVA,</li> <li>• odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o ≥10 liter,</li> <li>• odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o ≥15 liter,</li> <li>• odsetek oczu z pogorszeniem widzenia o ≥10 liter,</li> <li>• odsetek oczu z pogorszeniem widzenia o ≥15 liter,</li> <li>• zmiana CRT,</li> <li>• poprawa w skali DRSS,</li> <li>• zmiana jakości życia.</li> </ul> <p><b>Analiza bezpieczeństwa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Działanie niepożądane (ogółem, ciężkie, oczne, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe),</li> <li>• zgony,</li> <li>• utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych).</li> </ul>

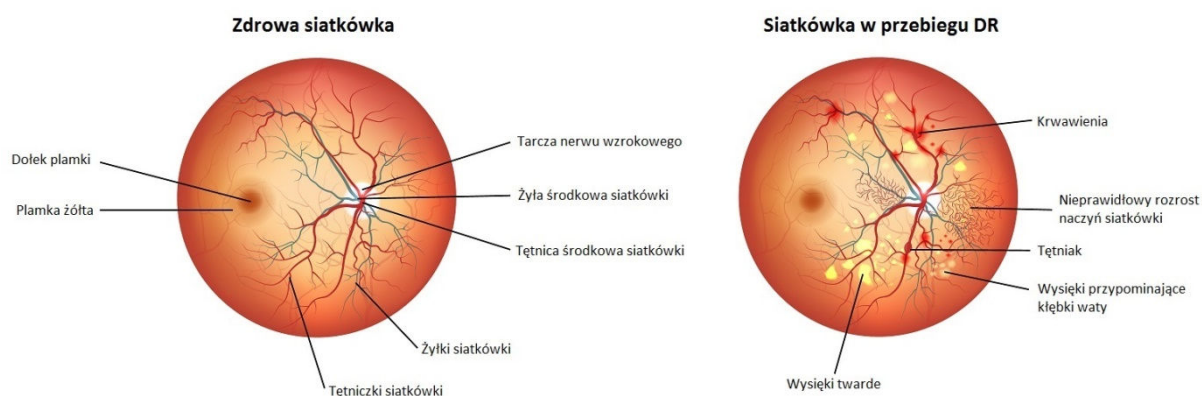
PRN – podawane w razie potrzeby (*pro re nata*).

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Cukrzycowy obrzęk plamki (*diabetic macular edema*, DME), który rozwija się w przebiegu retinopatii cukrzycowej (*diabetic retinopathy*, DR), to zgrubienie siatkówki lub obecność wysięków twardych na obszarze 1DD (*disc diameter*, średnica tarczy nerwu II) od centrum plamki żółtej, czyli tzw. dołka środkowego (Rysunek 1). [1, 2]

**Rysunek 1.**  
Zaburzenia siatkówki powstające w przebiegu retinopatii cukrzycowej [3]



DME powoduje pogorszenie widzenia centralnego, związanego z czytaniem i ostrym widzeniem, i stanowi najczęstszą przyczynę utraty ostrości wzroku związaną z retinopatią cukrzycową. [4]

Pierwotnie DME klasyfikowano dodatkowo jako klinicznie znamienne obrzęk plamki (*clinically significant macular edema*, CSME), jeśli spełnione było jedno z poniższych kryteriów:

- obrzęk siatkówki w obrębie  $\leq 500 \mu\text{m}$  od centrum dołka,
- wysięki twarde w odległości  $< 500 \mu\text{m}$  od dołka z towarzyszącym zgrubieniem przyległej siatkówki, które może być poza granicą  $500 \mu\text{m}$ ,
- obrzęk siatkówki zajmujący obszar przynajmniej 1 DD, jeśli któraś jego część znajduje się w odległości  $< 1 \text{ DD}$  od centrum dołka. [1, 4–6]

CSME jest dodatkowo określane jako nie obejmujące lub obejmujące centrum plamki (ciDME) w zależności od tego, czy w przebiegu CSME dochodzi do zajęcia centrum plamki. [1, 7]

## 2.2. Klasyfikacja

System klasyfikacji DME, zaproponowany przez AAO (*American Academy of Ophthalmology*), tj. międzynarodową kliniczną skalę oceny zaawansowania DME, przedstawiono poniżej (Tabela 2). Klasyfikacja ma charakter dwuetapowy. W pierwszym etapie ocenia się obecność obrzęku plamki za pomocą oftalmoskopu. Jeśli w sposób jednoznaczny obserwuje się obecność DME, schorzenie jest dalej klasyfikowane w zależności od odległości zmian od centrum plamki, jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie. [8, 9]

**Tabela 2.**  
Międzynarodowa kliniczna skala oceny zaawansowania DME, zaproponowana przez AAO [9]

Stopień zaawansowania choroby	Zmiany obserwowane za pomocą oftalmoskopu (po rozszerzeniu źrenicy)
<b>DME nieobecne</b>	brak zgrubienia siatkówki lub wysięków twardych w obszarze bieguna tylnego
<b>DME obecne</b>	obecne zgrubienia siatkówki lub wysięki twarde w obszarze bieguna tylnego
<b>jeśli DME jest obecne, może zostać ocenione jako:</b>	
<b>Łagodne DME</b>	obecne zgrubienia siatkówki lub wysięki twarde w obszarze bieguna tylnego, ale oddalone od centrum plamki
<b>Umiarkowane DME</b>	zgrubienia siatkówki lub wysięki twarde zbliżone do centrum plamki, ale nieobejmujące go
<b>Ciężkie DME (ciDME)</b>	zgrubienia siatkówki lub wysięki twarde obejmujące centrum plamki

Umiarkowana lub ciężka forma DME może być sklasyfikowana jako CSME, jeśli dochodzi do zgrubienia siatkówki i/lub występowania wysięków twardych, które obejmują centrum plamki lub zagrażają jego objęciem. CSME może więc zostać sklasyfikowany jako:

- obejmujący centrum dołka środkowego plamki – wysokie zagrożenie pogorszenia i utraty wzroku; wskazanie do szybkiego rozpoczęcia leczenia,
- nieobejmujący centrum dołka środkowego plamki – zwykle związany z brakiem zaburzenia widzenia lub niewielkimi zaburzeniami widzenia. [7]

Nowsza klasyfikacja DME, związana z postępowaniem metod obrazowania siatkówki, dzieli klinicznie znamienne obrzęki plamki na formę ogniskową (*focal*, spowodowaną ogniskowymi nieprawidłowościami naczyniowymi), rozlaną (*diffuse*, spowodowaną przez uogólniony przeciek z poszerzonych kapilar w biegunie tylnym) i mieszaną łączącą elementy obrzęku ogniskowego i rozlanego. Jednocześnie na podstawie badania OCT pod względem morfologicznym rozróżnia się następujące postacie DME tj.

- postać gąbczastą (rozlaną) (*diffuse retinal thickening*, DRT), gdy plamka ulega jednorodnemu pogrubieniu,
- postać torbielowatą (*cystoid macular edema*, CME) często związana z rozlaną formą obrzęku, gdy akumulacja płynu występuje głównie w warstwie siatkówki zewnętrznej



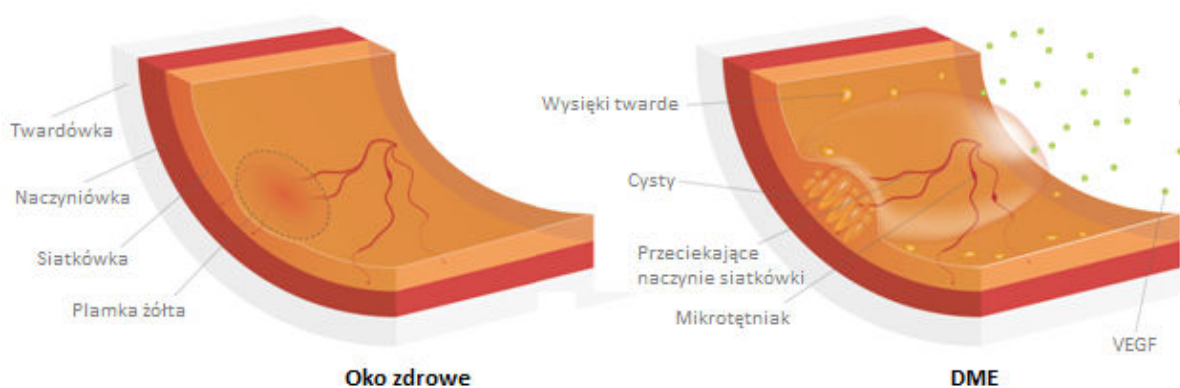
- postać surowiczą (*serous retinal detachment*, SRD), która spowodowana jest gromadzeniem się płynu podsiatkówkowego na skutek zapalenia, zaburzeń naczyniowych, urazów czy guzów wewnątrzgałkowych.
- trakcję szklistkowo-siatkówkową (*vitreomacular traction*, VMIA). [2]

### 2.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia i patogeneza ciDME, jako jednego ze stadiów zaawansowania obrzęku plamki, są takie same jak w przypadku ogólnie pojętego schorzenia. DME (w tym również ciDME) rozwija się w wyniku uszkodzenia bariery krew-siatkówka (*blood-retina barrier*, BRB), co skutkuje napływem makrocząsteczek i płynu do siatkówki, co z kolei prowadzi do powstawania obrzęku pozakomórkowego, a w dalszej kolejności do zgrubienia siatkówki i/lub formowania się wysięków twardych. Patomechanizm DME polega na wzajemnej zależności pomiędzy różnymi czynnikami, odpowiedzialnymi za powstawanie zmian w strukturze naczyń krwionośnych, ich przepuszczalności ciśnieniu osmotycznym, profilu ekspresji pozakomórkowej i stanu zapalnego. Wszystkie te czynniki wpływają na naruszenie spójności komórek śródbłonka i mają wpływ na stan BRB. [1, 2]

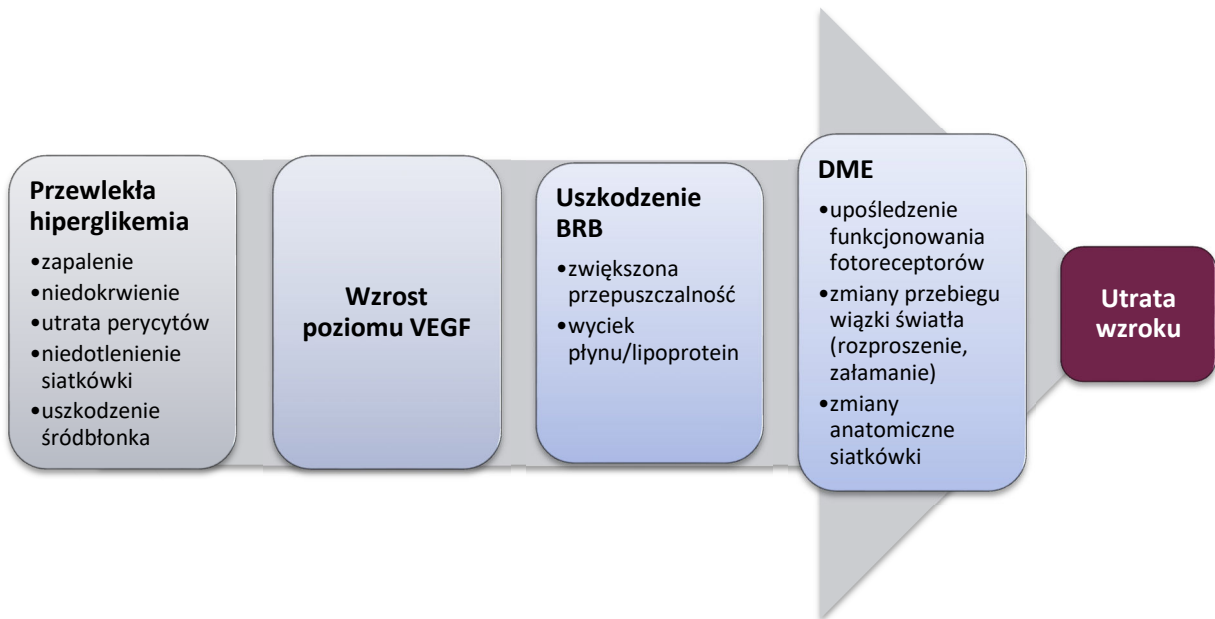
Uważa się, że głównym mediatorem w patogenezie DME jest czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), który reguluje angiogenezę oraz wywołuje uszkodzenie BRB poprzez rozerwanie ścisłych połączeń pomiędzy komórkami śródbłonka. [5] Ekspresja VEGF ulega deregulacji w przebiegu DR. [10] VEGF jest glikoproteiną wydzielaną przez komórki śródbłonka naczyń siatkówki, tj. perycyty oraz komórki nabłonka barwnikowego. Przepuszczalność siatkówkowych komórek śródbłonka jest kontrolowana przez VEGF i regulowana przez jego wiązanie do receptora VEGF2. Dysfunkcja komórek śródbłonka siatkówki wydaje się ważnym etapem rozwoju DME. Uwalnianie VEGF wywołane hiperglikemią i niedotlenieniem jest ważnym czynnikiem zakłócającymi. [10] Zmiany, jakie zachodzą w strukturze siatkówki i plamki żółtej w związku z rozwojem DME, przedstawiono schematycznie poniżej (Rysunek 2, Schemat 1).

**Rysunek 2.**  
Zmiany w strukturze siatkówki i plamki żółtej związane z rozwojem DME



Opracowanie własne na podstawie: <http://www.scienceofdme.org/wp-content/uploads/2013/07/maculavs.png>, <http://treatmydme.com/dme.html>

**Schemat 1.**  
**Patofizjologia DME [1, 2, 5, 10, 11]**



## 2.4. Epidemiologia i czynniki ryzyka

### 2.4.1. Epidemiologia

Cukrzyca stanowi globalny problem zdrowotny, a częstość jej występowania stale wzrasta. Według danych dostępnych w 2013 roku, szacuje się, że liczba osób z upośledzoną tolerancją glukozy (tj. stanem poprzedzającym cukrzycę), wzrośnie w 2035 do 471 milionów ludzi na świecie, obejmując 8% światowej populacji (w porównaniu do obserwowanych w 2013 roku 313 milionów, stanowiących 6,9% populacji). Według oszacowań z 2015 roku, 318 milionów dorosłych ma upośledzoną tolerancję glukozy, co sprawia że są narażeni na rozwinięcie cukrzycy. Większość osób z upośledzoną tolerancją glukozy jest w wieku poniżej 50 lat, co oznacza, że występuje u nich wysokie ryzyko rozwinięcia T2DM w późniejszych latach życia. [12, 13] Poniżej przedstawiono, jak kształtuje się rozpowszechnienie cukrzycy na świecie w zależności od jej typu (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
**Rozpowszechnienie cukrzycy w zależności od jej typu [12]**

Typ cukrzycy	Rozpowszechnienie
T1DM	• ok. 5–15% przypadków cukrzycy w krajach rozwiniętych
T2DM	• ok. 85–95% przypadków cukrzycy w krajach rozwiniętych, • możliwe wyższe rozpowszechnienie w krajach o niższych dochodach/słabiej rozwiniętych

Międzynarodowa Federacja Cukrzycy (IDF) podaje, że w Polsce, wśród osób między 20. a 79. rokiem życia (tj. w wieku produkcyjnym) rozpowszechnienie cukrzycy wynosi 2,2 miliona osób, spośród których ponad 850 tys. jest niezdiagnozowanych. [14]

Według najnowszych danych liczba osób chorych na cukrzycę w Polsce w 2013 roku wynosiła 2,73 miliona osób, z czego 26% chorych nie było świadomych swojej choroby. [15]

Szacunkowe rozpowszechnienie DME wśród pacjentów z cukrzycą waha się w zależności od źródła. W tabeli poniżej (Tabela 4) przedstawiono badania raportujące odsetek pacjentów z DME wśród pacjentów z cukrzycą. Różne wartości rozpowszechnienia DME, obserwowane w poszczególnych źródłach, mogą wynikać z różnic w metodologicznych pomiędzy odnalezionymi badaniami. Badane populacje chorych mogły być również niejednolite pod względem czynników ryzyka DME. Odsetki raportowane w odnalezionych badaniach nie są spójne między sobą, wartości wahają się od 0,18% do 15,73%. Ponadto w przeglądzie systematycznym Yau 2012 chorobowość DME wśród pacjentów z cukrzycą wynosi 7,48% (chorobowość standaryzowana wiekiem), a z kolei badanie Delcourt 2009 oszacowuje chorobowość na poziomie 4,8%. [16, 17]

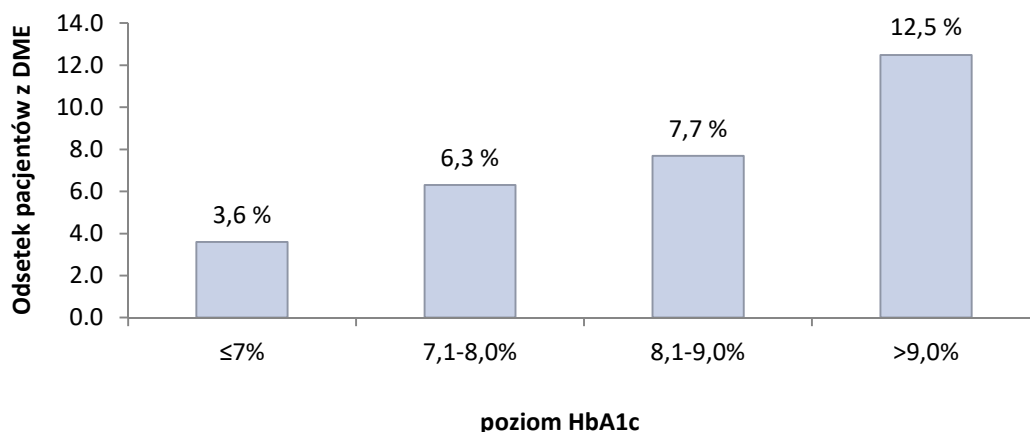
**Tabela 4.**  
**Zestawienie badań raportujących odsetek pacjentów z DME wśród pacjentów z cukrzycą**

Publikacja	Państwo	Rok badania	Liczba pacjentów z DM	Liczba pacjentów z DME	Odsetek pacjentów z DME	Uwagi
Romero-Aroca 2016 [18]	Hiszpania	2014	6125	153	2,50%	–
Hammes 2015 [19]	Austria, Niemcy	2000-2013	64784	501	0,77%	pacjenci z T2DM
Rodriguez-Poncelas 2015 [20]	Hiszpania	2012	108723	199	0,18%	pacjenci z T2DM
Varma 2014 [21]	USA	2007-2008	1038	55	5,30%	–
			673	25	3,64%	–
Bertelsen 2013 [22]	Norwegia	2007-2008	511	-	3,91%	–
Stankiewicz 2012 [23]	Polska	2012	2,5 mln	25-50 tys.	1-3 %	–
Yau 2012 [16]	–	–	14554	1039	7,14%	przeгляд systematyczny, 7,48% chorobowość DME standaryzowana wiekiem
Petrella 2012 [24]	Kanada	2008-2009	8368	1316	15,73%	–
			8368	215	2,57%	DME z VA
Minassian 2012 [25]	Anglia	2001	2 334 550	166 325	7,12%	–
Pedro 2010 [26]	Hiszpania	2008	8675	556	6,41%	–
Delcourt 2009 [17]	–	–	2693	–	4,80%	przeгляд
Emanuele 2009 [27]	USA	2000	–	–	6,30%	pacjenci z T2DM

Publikacja	Państwo	Rok badania	Liczba pacjentów z DM	Liczba pacjentów z DME	Odsetek pacjentów z DME	Uwagi
Romero-Aroca 2009 [28]	Hiszpania (Katalonia)	2006	1250	103	8,24%	–
Wong 2006 [29]	USA	2002-2004	153	4	2,61%	–
Klein 2002 [30]	USA	1987-1989	1050	9	0,83%	–
Lopez 2002 [31]	Hiszpania	1993-1997	3538	202	5,71%	–
Klein 2002 [32]	USA	1997-1998	296	6	2,03%	–
Broadbent 1999 [33]	UK	1992-1994	328	29	8,84%	–
Kristinsson 1997 [34]	Islandia	1990-1997	205	19	9,27%	–
Kristinsson 1994 [35]	Islandia	1980	243	24	9,88%	pacjenci z T2DM
Klein 1992 [36]	USA	1988-1990	435	–	3,00%	–
Klein 1989 [37]	USA	1980-1982 i 1984-1986	1878	138	7,35%	–
Klein 1985 [38]	USA	1985	2272	315	13,86%	–
Klein 1984 [39]	USA	1984	11438	463	4,05%	–

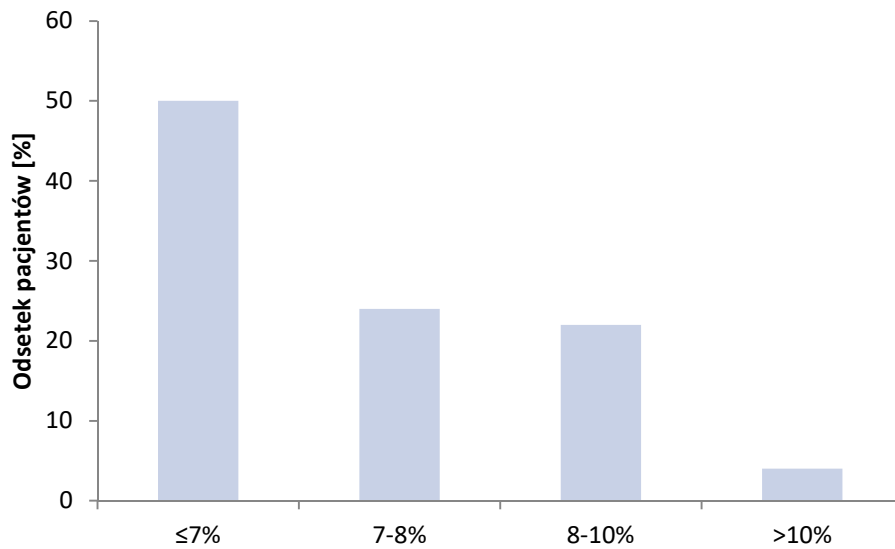
W prospektywnym badaniu kohortowym obejmującym pacjentów z cukrzycą rozpoznaną przed 30. rokiem życia odsetek DME wahał się od 0% u osób, u których czas trwania choroby był krótszy niż 5 lat, do 29% u pacjentów chorujących ponad 20 lat. [40] Rozpowszechnienie DME u pacjentów uzależnione jest również od stopnia kontroli choroby, wyrażonego poziomem HbA1c (Wykres 1). [41]

**Wykres 1.**  
Rozpowszechnienie DME u pacjentów z cukrzycą w zależności od stopnia kontroli choroby [41]



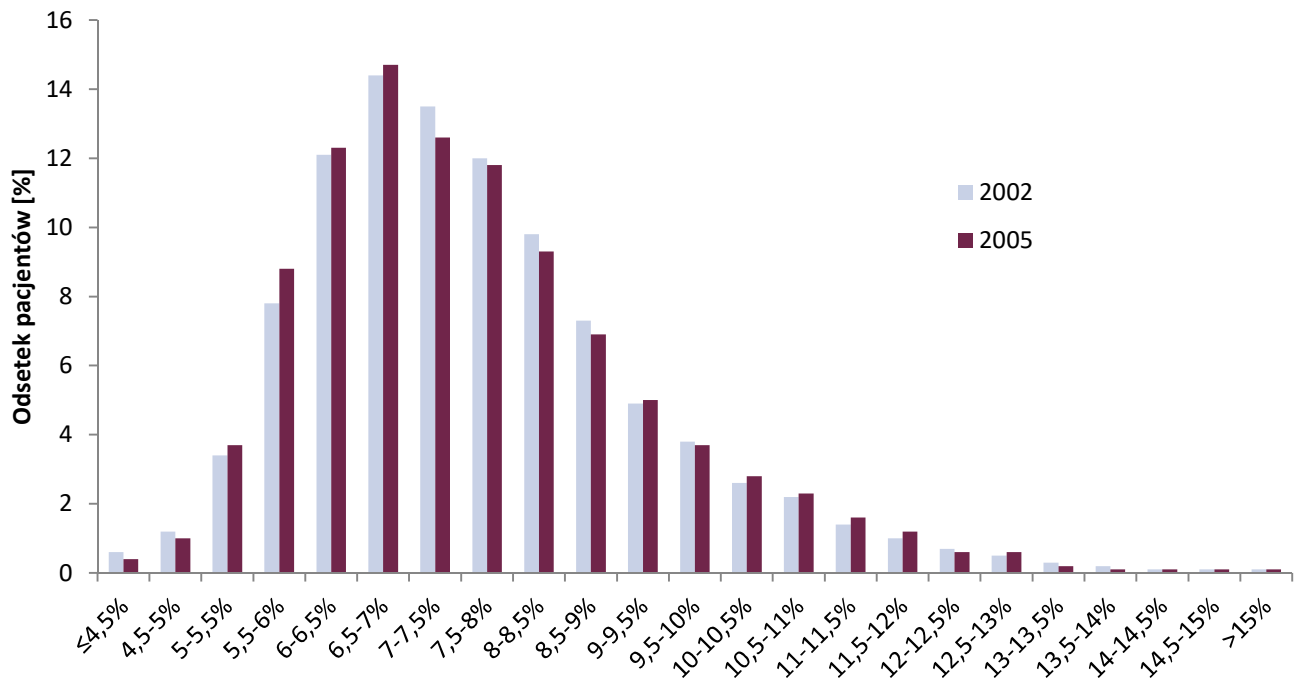
Wyniki badania przeprowadzonego w Wojewódzkim Ośrodku Diabetologii i Chorób Metabolicznych w Łodzi, do którego włączono 249 kolejno zgłaszających się osób z cukrzycą typu 2, wykazały, że wartość HbA1c ≤ 7%, świadcząca o dobrym wyrównaniu glikemii, stwierdzono u 50% chorych, natomiast wartość >10% zaledwie u 4% (Wykres 2). [42]

**Wykres 2.**  
Rozkład pacjentów z cukrzycą typu 2 w zależności od HbA1c [42]



Wyniki dużego badania przesiewowego chorych na cukrzycę typu 2, z co najmniej 5-letnim wywiadem w kierunku cukrzycy, przeprowadzonego w latach 2002 (7844 chorych) i 2005 (3649 chorych) w Polsce, wykazały, iż średnie wartości HbA1c wynosiły 7,71% i 7,70% odpowiednio w 2002 i 2005 roku. Wartość ≤7% uzyskało ok. 40% chorych, natomiast wartości >10% uzyskało poniżej 10% pacjentów. Rozkład pacjentów w zależności od HbA1c przedstawiono poniżej (Wykres 3). [43]

**Wykres 3.**  
Rozkład pacjentów z cukrzycą typu 2 w zależności od HbA1c w latach 2002 i 2005



Na podstawie różnych badań epidemiologicznych ustalono, że rozpowszechnienie CSME u pacjentów z DME wynosi od 25,74% do 75% (Tabela 5). Odsetki odnalezione w badaniach epidemiologicznych, są spójne z opiniami ekspertów, którzy szacują rozpowszechnienie CSME u pacjentów z DME na 30–50%. [44]

**Tabela 5.**  
Zestawienie badań raportujących odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME

Publikacja	Państwo	Rok badania	Liczba pacjentów z DME	Liczba pacjentów z CSME	Odsetek pacjentów z CSME
Minassian 2012 [25]	Anglia	2001	166 325	64 725	38,91%
Wong 2006 [29]	USA	2002-2004	4	3	75,00%
Lopez 2002 [31]	Hiszpania	1993-1997	202	52	25,74%
Broadbent 1999 [33]	UK	1992-1994	29	21	72,41%
Klein 1989 [37]	USA	1980-1982 i 1984-1986	84	45	53,57%

Odsetek pacjentów z CSME, u których dochodzi do zajęcia centrum płamki (tj. do rozwoju ciDME), raportowano w pracy Falavarjani 2015, gdzie wynosił on 68,42%. Badanie to cechuje się jednak niską wiarygodnością ze względu na niewielką liczbę badanych oczu (19). Zgodnie z opinią ekspertów, odsetek pacjentów z CSME, u których dochodzi do rozwoju ciDME szacuje się na 40–60%. [44, 45]

Dane epidemiologiczne odnośnie rozpowszechnienia postaci rozlanej i ogniskowanej DME są ograniczane. W badaniach dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa RAN (RESTORE, REVEAL) rozpowszechnienie rozlanej postaci DME u pacjentów z CSME wynosiło od 41,4% do 63,4%. [46, 47]

Liczebność populacji docelowej oszacowanej na potrzeby analiz HTA wynosi 17 075 (54/100 tys.). Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej zawarto w BIA, będącej częścią wniosku o finansowanie produktu Eylea®. [44]

## 2.4.2. Czynniki ryzyka

Ponieważ DME jest częstym powikłaniem DR, oba te schorzenia związane są z podobnymi czynnikami wpływającymi na ryzyko ich wystąpienia i rozwoju. Za najważniejsze z nich uważa się hiperglikemię, nadciśnienie i hiperlipidemię. [2, 11, 48] Ryzyko wystąpienia ciDME jest związane z podobnymi czynnikami, jak ryzyko wystąpienia DME. [7]

Najważniejsze czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DR i/lub DME oraz ciDME przedstawiono poniżej (Tabela 6).

**Przewlekła niekontrolowana hiperglikemia** (podniesiony poziom glukozy, zwykle wyższy niż 120 mg/dL, często przekraczający 200 mg/dL w przebiegu cukrzycy) jest wskazywana jako kluczowy czynnik patogenezy DME. Odpowiednia kontrola glikemii pozwala znacząco obniżyć ryzyko DME. Uważa się, że utrzymujący się zwiększony poziom cukru we krwi prowadzi do bezpośredniego uszkodzenia komórek śródbłonna naczyń i uszkodzenia BRB, co w konsekwencji powoduje wynaczynienie krwi i rozwój DME. [2, 49]

**Przewlekłe nadciśnienie tętnicze** może powodować uszkodzenie komórek śródbłonna naczyń, co prowadzi do nieprawidłowości naczyniowych, m. in. zmiany ich struktury. Utrzymujące się nadciśnienie może dodatkowo wpływać niekorzystnie na przepuszczalność naczyń, już wcześniej uszkodzonych w przebiegu cukrzycy, poprzez zwiększanie ciśnienia perfuzyjnego w naczyniach siatkówki, co przyczynia się do krwawienia siatkówkowego i rozwoju DME. Nieodwracalne niedokrwienie i niedotlenienie siatkówki może pojawić się, gdy nacisk wywołany obrzękiem przeciwdziała ciśnieniu hydrostatycznemu krwi w wyniku zwiększonej przepuszczalności naczyń. Nadciśnienie zasadniczo uznawane jest za ważny czynnik ryzyka rozwoju DME. Ich dokładny związek jest trudny do ustalenia, ze względu na fakt, że nadciśnienie i cukrzyca często występują razem u jednego pacjenta. [49]

**Tabela 6.**  
**Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DR i/lub DME [2, 11, 48, 49]**

Czynniki ryzyka		Komentarz
Czynniki społeczne	rasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększone ryzyko DME u rasy czarnej (<i>non-hispanic blacks</i>)</li> </ul>
	czynniki genetyczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• homozygotyczny polimorfizm w genie kodującym reduktazę metylenotetrahydrofolianową jest silnie związany z postępem DR u pacjentów z T2DM, szczególnie przy słabo kontrolowanej glikemii;</li> <li>• polimorfizmy genów kodujących erytropoetynę, śródbłonkową syntazę tlenu azotu i VEGF-A mają znaczenie w patogenezie DME</li> </ul>
Czynniki środowiskowe	hiperlipidemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wzrost stężenia LDL i trójglicerydów jest wprost proporcjonalny do zwiększenia częstości występowania i stopnia ciężkości DR, a wzrost stężenia HDL wykazuje odwrotną korelację</li> </ul>
	białkomocz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów w wieku &lt;30 lat i stosujących insulinę</li> </ul>
	hiperglikemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość występowania DME związana z podwyższonym stężeniem glukozy we krwi;</li> <li>• w dużych badaniach RCT wykazano, że odpowiednia kontrola glikemii zmniejsza ryzyko rozwoju i progresji DR</li> </ul>
Schorzenia towarzyszące	nefropatia, zaburzone działanie nerek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• związane z nefropatią zmniejszone stężenie białek w osoczu ma wpływ na zmniejszenie ciśnienia osmotycznego, co zwiększa obrzęk i zaleganie płynu, prowadząc do uszkodzenia BRB i rozwoju DME</li> </ul>
	cukrzyca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększone ryzyko DME, związane z dłuższym czasem trwania choroby (prawie wszyscy chorzy z T1DM i 80% z T2DM rozwijają jakąś formę retinopatii po 20 latach choroby);</li> <li>• zwiększone ryzyko DR/DME u pacjentów, którzy rozwinęli cukrzycę w wieku dorosłym;</li> <li>• zwiększone ryzyko DME u pacjentów stosujących glitazon</li> </ul>

## 2.5. Obraz kliniczny

Obrzęk plamki może pojawić się w każdym stadium retinopatii, niezależnie od stadium jej zaawansowania. DME (w tym ciDME) wywiera wpływ na widzenie centralne od wczesnych stadiów retinopatii, zwłaszcza u starszych pacjentów z T2DM, a jego rola w procesie utraty wzroku oraz występowanie w przebiegu i rozwoju chorób siatkówki, są coraz częściej podkreślane. DME prowadzi do zniekształcenia widzianego obrazu i może spowodować znaczny spadek ostrości wzroku, nawet przy braku ciężkiej retinopatii. [4]

DME zaczyna dawać objawy w momencie, kiedy obszar zgrubienia siatkówki rozprzestrzenia się na dołek plamki (*fovea*), tj. gdy dochodzi do rozwoju ciDME. Pacjenci mogą doświadczać metamorfopsji pod postacią zamazanego i falującego obszaru widzenia centralnego, jak również zaburzonego/wyblakłego widzenia barwnego. Chory może również doświadczać zmian we wrażliwości na kontrast oraz ubytków pola widzenia (mroczki). [48]

## 2.6. Rozpoznanie

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) badanie przedmiotowe w procedurze diagnostycznej DME, w tym ciDME, powinno obejmować:

- ocenę ostrości wzroku,
- badanie odcinka przedniego w lampie szczelinowej,
- pomiar ciśnienia śródgałkowego,
- gonioskopię (badanie kąta przesączania),
- badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic,
- angiografię fluoresceinową (*fluorescein angiography*, FA),
- optyczną koherentną tomografię (*optical coherence tomography*, OCT).

Należy również przeprowadzić badanie podmiotowe, podczas którego określone zostaną: typ cukrzycy, czas trwania cukrzycy; kontrola glikemii (HbA1c), ciśnienia tętniczego i poziomu lipidów; wywiad ogólny (choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby nerek, neuropatie, stopa cukrzycowa, niedokrwistość, ciąża), stosowane leki oraz wywiad okulistyczny. [6]

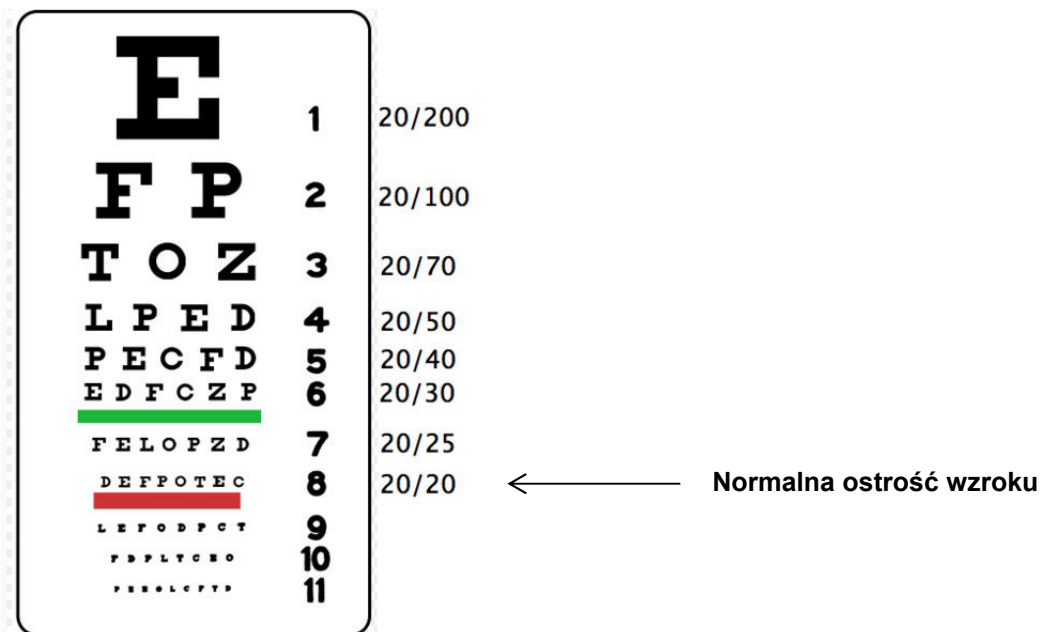
Ocena ostrości wzroku, definiowanej jako zdolność oka do rozpoznawania obiektów określonego rozmiaru, jest najbardziej podstawowym sposobem oceny funkcji wizualnych i jest rutynowo wykonywana u pacjentów z DME. Badanie ostrości wzroku jest kluczowe dla oceny widzenia centralnego i może być przeprowadzone z korekcją okularową lub bez niej – w tym pierwszym przypadku jest określana jako najlepsza skorygowana ostrość wzroku (*best corrected visual acuity*, BCVA). [50] W praktyce pomiar ostrości wzroku odbywa się z wykorzystaniem specjalnych tablic, na których litery drukowane różnej wielkości ułożone są w rzędach (progresywnie zmniejszając się od największych liter na górze tablicy, do najmniejszych – na dole). Istnieje wiele wariantów tablic



wykorzystywanych do badania ostrości wzroku, jednak najpowszechniejsze są tzw. tablice Snellena i tablice ETDRS (Rysunek 3, Rysunek 4).

Ostrość wzroku badana za pomocą tablicy Snellena wyrażana jest jako ułamek, którego licznik oznacza odległość badanego od tablicy (np. 5 lub 6 metrów, albo 20 stóp), z kolei mianownik – rozmiar najmniejszej litery, jaka może zostać prawidłowo przeczytana. [51] Podczas badania z wykorzystaniem tablicy Snellena, prawidłowa ostrość wzroku opisywana jest, w zależności od odległości tablicy, jako np. 5/5 (lub 20/20 w krajach anglosaskich) albo w postaci ułamka dziesiętnego (1,0). [50] W przypadku pomiaru ostrości wzroku z wykorzystaniem tablic ETDRS badanie przeprowadza się z odległości 4 m. Wynik może zostać również podany jako liczba prawidłowo odczytanych liter. [51] Uzyskane wyniki określające ostrość wzroku mogą się różnić w zależności od sposobu przeprowadzenia pomiaru i sposobu ich prezentacji. Sposób zapisu wyników pomiaru ostrości wzroku za pomocą różnych tablic przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.6.1).

Rysunek 3.  
Przykładowa tablica Snellena [52]



Rysunek 4.  
Przykładowa tablica ETDRS [53]

$\frac{20}{200}$	R H S O V	1.0
20/160	S R Z K D	0.9
20/125	O Z D V K	0.8
20/100	≡ R H K S D ≡	0.7
20/80	S V H C Z	0.6
20/63	N K O D Z	0.5
20/40	V Z R N H	0.3
20/20	K C H O R N G K V C	0.0
20/10	H O R V Y D K Z O P V Z R N H	-0.3

Wykorzystanie metod obrazowania pozwala na dokładniejszą i bardziej rzetelną ocenę obrzęku plamki. [4] Do kluczowych metod pozwalających na ocenę zmian w oku i stopnia zaawansowania choroby należą:

- OCT – pozwala na ocenę grubości siatkówki w obrębie plamki, jej morfologii i ewentualnej obecności trakcji szklistkowo-plamkowej;
- FA – badanie kontrastowe naczyń krwionośnych dna oka po podaniu roztworu fluoresceiny, pozwala uwidocznic sieć naczyniową siatkówki i określić obecność lub brak nieprawidłowości w przebiegu i wyglądzie naczyń, pojawianie się stref opóźnienia perfuzji oraz stwierdzenie zmian o patologicznym unaczynieniu. [4, 5]

Najnowszą metodą pozwalającą na wizualizację przepływu krwi w naczyniach siatkówki bez użycia środka kontrastowego jest angiografia oparta na OCT (tzw. angio-OCT). [54]

## 2.7. Powikłania i rokowanie

Samoistne ustąpienie DME jest bardzo rzadkie i zazwyczaj wtórne do poprawy w zakresie układowych czynników ryzyka DME, takich jak: kontrola glikemii, nadciśnienia tętniczego czy hipercholesterolemii. [55] Przyporządkowanie konkretnej ostrości wzroku do stopnia zaawansowania DME jest trudne ze względu na fakt, że pacjenci z chorobą w tym samym stadium zaawansowania mogą wykazywać różne upośledzenie wzroku (lub nawet brak upośledzenia). [56]

Nieleczone DME może prowadzić do ciężkiego pogorszenia ostrości wzroku lub ślepoty, a różne formy retinopatii cukrzycowej (w tym DME i ciDME) stanowią najczęstszą przyczynę ślepoty wśród dorosłych w wieku produkcyjnym, tj. między 20. a 74. rokiem życia. [41, 57] Ok. 50% pacjentów z nieleczonym DME doświadcza pogorszenia widzenia o więcej niż 2 linie w ciągu dwóch lat, a jego nieleczona klinicznie istotna forma (CSME) prowadzi u 29% oczu do znacznego pogorszenia widzenia w ciągu 3 lat. [6, 41]

## 2.8. Leczenie

Celem leczenia pacjentów z DME, w tym ciDME, jest poprawa lub stabilizacja widzenia. Wybór odpowiedniej metody leczenia zależy od nasilenia i lokalizacji obrzęku, jak również obecności dodatkowych zaburzeń, np. trakcji szklistkowo-siatkówkowej czy błony nasiatkówkowej. [6]

Przed dopuszczeniem ranibizumabu do leczenia DME w 2011 roku laserowa fotokoagulacja naczyń siatkówki (ogniskowa lub *grid*) stanowiła podstawową formę leczenia choroby, choć czynniki anty-VEGF i leczenie steroidowe było już stosowane wcześniej na zasadzie *off-label*. [10] Choć laseroterapia stanowiła pierwotnie podstawową formę leczenia DME, przeprowadzone niedawno randomizowane badania kliniczne wykazały, że doszkliskowe podawanie substancji anty-VEGF wiąże się z wyższą skutecznością niż laseroterapia, gdy w przebiegu DME dochodzi do zajęcia centrum plamki, tj. rozwoju ciDME. [7] Obecnie stosowanych jest kilka metod leczenia DME, które przedstawiono poniżej.

### Inhibitory VEGF

Inhibitory VEGF (aflibercept, ranibizumab, bewacyzumab) wychwytyją nadmiar VEGF, co prowadzi do zmniejszenia obrzęku siatkówki i poprawy widzenia (Rysunek 5). Podawane są one w iniekcjach do ciała szklanego. Bewacyzumab nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu DME [6, 58].

- Aflibercept – podawany jest w dawce 2 mg, a leczenie rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na 4 tygodnie w pięciu kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co 8 tygodni (2q8). Po 12 mies. leczenia odstępy między dawkami można wydłużyć. [59] Podawanie leku w ramach schematów 2q4 i 2q8 charakteryzuje się zbliżoną skutecznością, pomimo zwiększonego odstępu pomiędzy dawkami w ramach drugiego schematu. [60]
- Ranibizumab – w leczeniu DME ranibizumab stosowany jest w dawce 0,5 mg, podawanej w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklanego. Leczenie może być prowadzone w ramach jednego z dwóch schematów:
  - **T&E** (*treat-and-extend*), w ramach którego po osiągnięciu maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby, odstępy pomiędzy dawkami można stopniowo wydłużać (jednorazowo o nie więcej niż miesiąc), aż do wystąpienia cech aktywności choroby lub pogorszenia widzenia,

- **PRN** (*pro re nata*), w ramach którego leczenie rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc, do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku /lub braku cech aktywności choroby (braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia). U pacjentów z DME początkowo mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejnych, comiesięcznych iniekcji. Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalane przez lekarza i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku /lub parametrów anatomicznych. [47, 61]

W randomizowanym badaniu porównującym ranibizumab podawany w ramach schematu T&E w połączeniu z fotokoagulacją lub w monoterapii z ranibizumabem stosowanym w ramach PRN, wykazano, że obie terapie T&E nie są gorsze (*non-inferior*) od leczenia PRN. [62] Ranibizumab może być stosowany w skojarzeniu z fotokoagulacją laserową, jednak prowadzone badania RCT nie wykazały przewagi tej formy leczenia nad ranibizumabem stosowanym w monoterapii. [46, 47]

- Bewacyzumab – nie dowiedziono przewagi doszklistkowego stosowania bewacyzumabu nad ranibizumabem i innymi lekami anty-VEGF w leczeniu DME w zakresie czasu trwania regresji choroby oraz poprawy BCVA. [63]

### Kortykosteroidy

Kortykosteroidy (triamcynolon, deksametazon lub fluocynolon) działając przeciwzapalne, zmniejszają przepuszczalność naczyń, np. poprzez zmniejszenie produkcji prostaglandyn i VEGF. Mogą być rozważone jako II lub III linia leczenia u pacjentów z DME, u których leczenie niesteroidowe jest nieskuteczne lub przeciwwskazane, są jednak związane z ryzykiem rozwoju jaskry i zaćmy. Stosowanie kortykosteroidów w ramach I linii leczenia jest uzasadnione jedynie u pacjentów z pseudofakią. [6, 64] Stosowanie kortykosteroidów podawanych doszklistkowo często prowadzi do rozwoju zaćmy i wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego.

### Fotokoagulacja laserowa plamki

Fotokoagulacja laserowa plamki (ogniskowa lub *grid*) pozwala zachować aktualną ostrość wzroku u pacjentów. Fotokoagulacja laserowa oznacza działanie niszczące tkanki i fotoreceptory, powinna być więc stosowana jedynie przy braku innych metod terapeutycznych, które nie uszkadzają siatkówki. Laseroterapia nie prowadzi również do poprawy, a jedynie umożliwia zachowanie aktualnej ostrości wzroku. [65]

- Fotokoagulacja ogniskowa polega na celowanej fotokoagulacji mikrotętniaków, które znajdują się w centrum skupiska wysięków twardych, a wskazaniem do jej zastosowania jest ogniskowy CSME. [66, 67]
- Fotokoagulacja typu *grid* stosowana jest na obszarze rozlanego obrzęku plamki, który położony jest w odległości >500 µm od centrum dołka i 500 µm od skroniowego brzegu plamki. Technika polega na wykonaniu 150–400 ekspozycji o średnicy 100–200 µm w obszarze obrzęku,

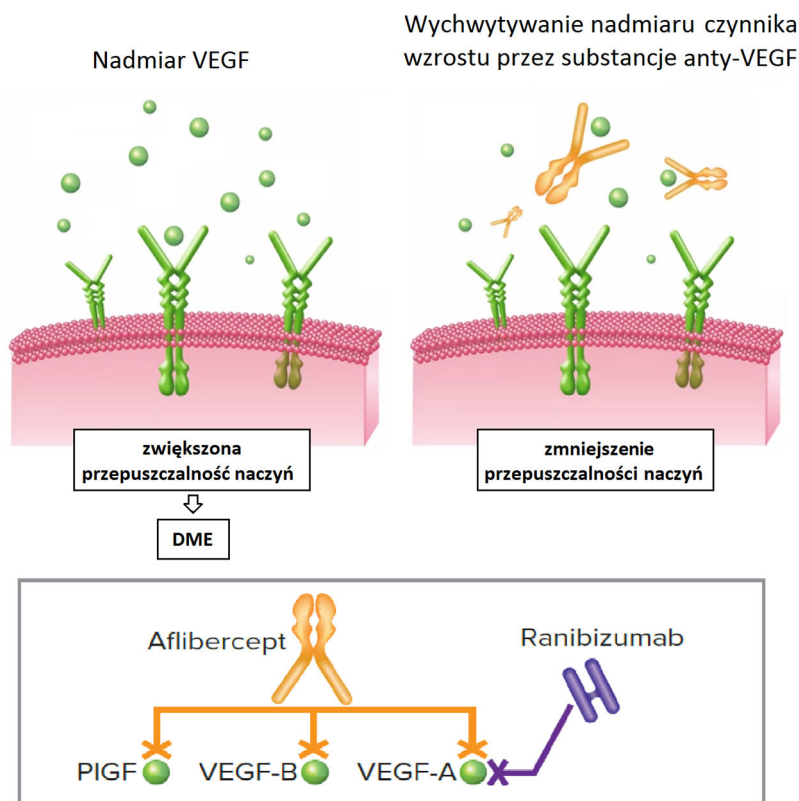
z pozostawieniem wolnego obszaru o wielkości 500  $\mu\text{m}$  od plamki. Przypalenia powinny być delikatne (czas ekspozycji 0,05–0,1 s) i znajdować się w odległości równej ich średnicy. Tej formy laseroterapii nie należy wykonywać u pacjentów z ostrością wzroku gorszą niż 0,1 i z wysiękami twardymi obecnymi w dołeczku. [66, 67]

- Laseroterapia mikropulsowa (MPLT) – w przeciwieństwie do pozostałych metod laseroterapii nie wykorzystuje ciągłej wiązki lasera, a wiele impulsów o bardzo krótkim czasie. MLPT stymuluje nabłonek barwnikowy do produkcji czynników antyangiogennych i naprawczych, co prowadzi do redukcji obrzęku siatkówki. Dzięki zastosowaniu MPLT można uzyskać poprawę ostrości wzroku i czułości kontrastowej siatkówki, a sam laser nie powoduje żadnego uszkodzenia siatkówki. [65]

### Witrektomia

Witrektomia z usunięciem lub bez usunięcia błony granicznej wewnętrznej siatkówki może zostać zastosowana w leczeniu DME wywołanego trakcją szklistkowo-siatkówkową lub błoną nasiatkówkową. [6] Ze względu na swoją inwazyjność zabieg jest zalecany w przypadku ciężkiego przebiegu choroby (np. w sytuacji gdy występuje poważne krwawienie do ciała szklistego, trwające 1–3 miesiące i które nie ulega samoistnej poprawie, lub w przypadku gdy choroba utrzymuje się pomimo przeprowadzenia fotokoagulacji). [58]

**Rysunek 5.**  
Schemat działania leków anti-VEGF



Opracowanie własne na podstawie [68]

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

#### 3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z DME zidentyfikowano 8 aktualnych (opublikowanych w 2012 r. lub później) opracowań zawierających rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
**Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z DME**

Towarzystwo / organizacja	Data	Obszar	Ref.
<i>American Academy of Ophthalmology</i> (AAO)	2016	Wytyczne dotyczące leczenia retinopatii cukrzycowej	[7]
<i>American Diabetes Association</i> (ADA)	2016	Wytyczne leczenia cukrzycy	[69]
Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD)	2016	Zalecenia dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę	[70]
<i>American Optometric Association</i> (AOA)	2014	Zalecenia dotyczące opieki okulistycznej u pacjentów z cukrzycą	[71]
<i>International Council of Ophthalmology</i> (ICO)	2014	Wytyczne dotyczące opieki okulistycznej u pacjentów z cukrzycą	[58]
<i>The Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group (DME-TGWG)</i>	2014	Zasady postępowania w DME	[72]
Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO)	2014	Zasady postępowania w DME	[6]
<i>Royal Collage of ophthalmologists</i> (RCO)	2013	Wytyczne dotyczące leczenia retinopatii cukrzycowej	[73]
<i>Canadian Ophthalmological Society</i> (COS)	2012	Wytyczne dotyczące leczenia retinopatii cukrzycowej	[74]
Panel ekspertów z Europy i Australii ( <i>Bandello 2012</i> )	2012	Wytyczne dotyczące stosowania ranibizumabu u pacjentów z DME	[75]

##### 3.1.1. Wytyczne polskie

PTO u pacjentów z DME rekomenduje stosowanie: leków anti-VEGF, fotokoagulację plamki, kortykosteroidy oraz witrektomię. Wybór konkretnej metody uzależniony jest od rodzaju i lokalizacji obrzęku oraz obecności dodatkowych zaburzeń.

W przypadku pacjentów z **CSME z zajęciem centrum dołka** wytyczne zalecają podanie leków anti-VEGF, tj. ranibizumabu lub stosowanego *off-label* bewacyzumabu lub przeprowadzenie laseroterapii (Schemat 2). Początkowo zaleca się podanie 3–4 iniekcji ranibizumabu lub bewacyzumabu w odstępach miesięcznych (tzw. leczenie nasycające), natomiast dalsze postępowanie uzależnione jest od uzyskiwanych efektów:

- sukces leczenia (ostrość wzroku  $\geq 1,0$  lub nie stwierdza się obrzęku w obrębie dołka) - przerwanie terapii i comiesięczne kontrole;
- skuteczne leczenie (poprawa widzenia o co najmniej 1 linię w ciągu ostatnich 3 mies. lub zmniejszenie obrzęku siatkówki o co najmniej 10% w ciągu ostatnich 3 mies.) – comiesięczne iniekcje ranibizumabu lub bewacyzumabu;
- brak poprawy – należy rozważyć inne opcje terapeutyczne, inne preparaty, zmianę sposobu podania lub przerwanie terapii.

W przypadku wystąpienia rozległego zaniku fotoreceptorów lub makulopatii niedokrwiennej lub BCVA na poziomie  $<0,05$ , jeżeli stan siatkówki nie rokuje poprawy widzenia po leczeniu, preparatów anti-VEGF nie należy podawać.

W przypadku pacjentów z **CSME bez zajęcia centrum dołka** wytyczne zalecają laseroterapię ogniskową lub typu *grid*. Ogniskową fotokoagulację laserową można stosować na mikrotętniaki, ulegające wzmocnieniu po podaniu fluoresceiny lub/oraz z których obserwowany jest przeciek fluoresceiny. Opcjonalnie fotokoagulować można: mikrotętniaki o średnicy  $<125 \mu\text{m}$  w najdłuższej osi, które nie ulegają wzmocnieniu po podaniu fluoresceiny, przecieki w obrębie krwotoków, mikrotętniaki lub inne ogniskowe przecieki w siatkówce umiejscowione dalej niż 2DD od środka plamki.

Terapię można powtórzyć po co najmniej 13 tyg., jeśli nadal występują wskazania. W celu zmniejszenia uszkodzenia tkanek siatkówki wprowadzono lasery mikropulsowe, które nie uszkadzają fotoreceptorów i nie powodują powstawania mroczków.

Kortykosteroidy podawane doszkliskowo (triamcynolon, fluocynolon, deksametazon) powinny być stosowane u chorych z pseudofakcją oraz jako terapia drugiego lub trzeciego rzutu, po iniekcjach doszkliskowych preparatów anti-VEGF i laseroterapii.

Pacjenci z obrzękiem plamki wywołanym trakcją szkliskowo-siatkówkową lub błoną nasiatkówkową powinni być leczeni chirurgicznie (zabieg witrektomii).

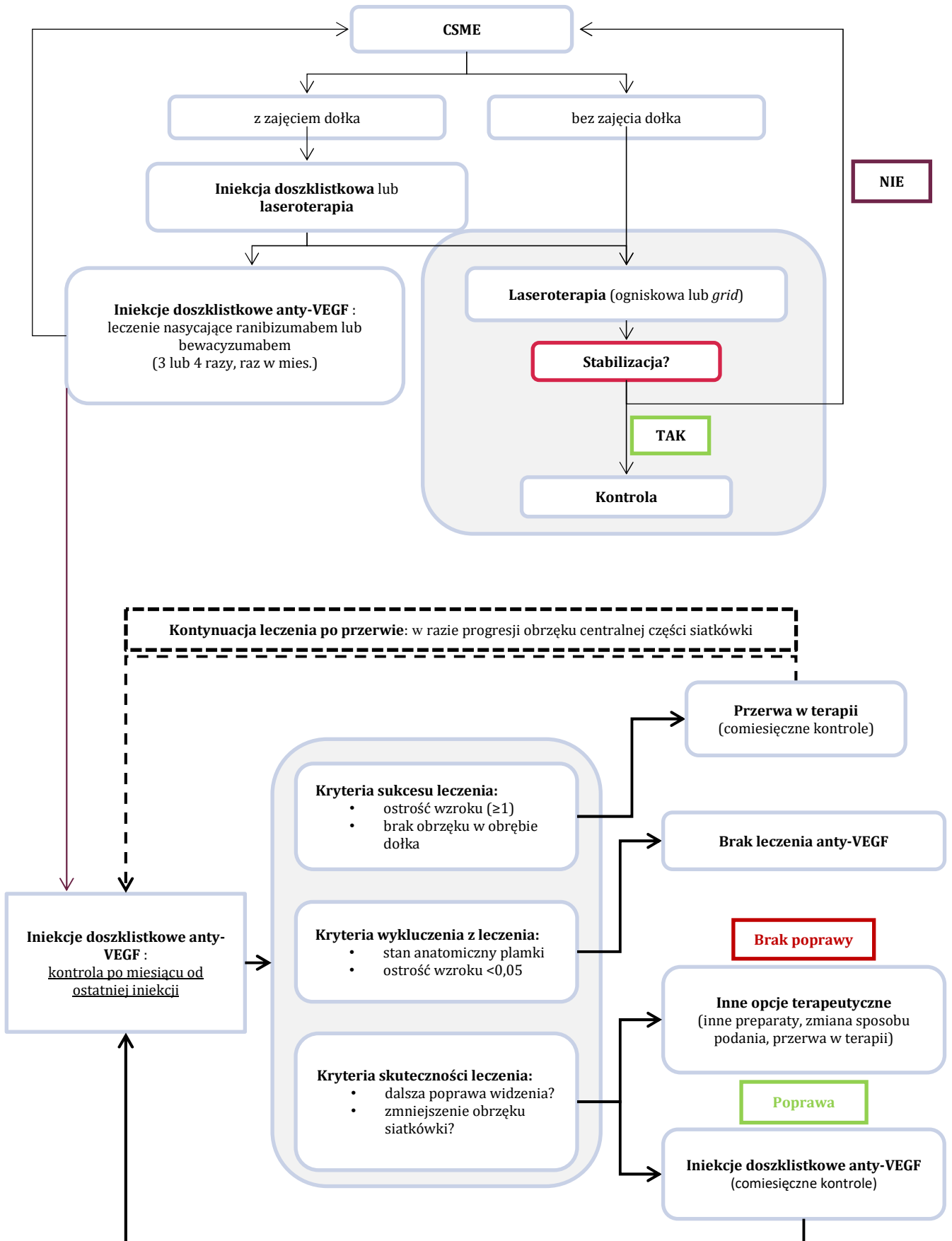
Istotnym elementem terapii DME jest właściwa kontrola diabetologiczna z okresową kontrolą HbA1c, poziomu lipidów oraz ciśnienia tętniczego. Uzyskanie pełnej kontroli metabolicznej powoduje zmniejszenie grubości siatkówki i poprawę widzenia u pacjentów z łagodną postacią DME bez konieczności leczenia miejscowego.

Zgodnie z zaleceniami PTD u pacjentów z **DME z zajęciem dołka** leczeniem pierwszego rzutu są doszkliskowe iniekcje preparatów anti-VEGF, tj. afliberceptu, ranibizumabu lub stosowanego *off-label* bewacyzumabu, które opcjonalnie mogą być uzupełnione laseroterapią. U chorych z **DME bez zajęcia dołka** rekomendowane jest przeprowadzenie ogniskowej fotokoagulacji laserowej. Ponadto, wytyczne wskazują, że u pacjentów z DME zastosowanie mają również doszkliskowe lub okołogałkowe wstrzyknięcia steroidów, takich jak: triamcynolon, deksametazon o przedłużonym działaniu lub octan fluocynolonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

W wytycznych polskich nie zróżnicowano zaleceń terapeutycznych w zależności od typu CSME.



**Schemat 2.**  
Schemat postępowania w leczeniu CSME wg PTO (2014)



### 3.1.2. Wytyczne zagraniczne

Zidentyfikowane zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej są spójne i traktują doszkliskowe iniekcje anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept oraz bewacyzumab) jako podstawową opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z DME/CSME obejmującym centrum plamki. [7, 58, 69, 75]

Niektóre wytyczne wskazują, że u pacjentów z DME/CSME obejmującym centrum plamki można również zastosować laser – w przypadku braku dostępności leków anti-VEGF (ICO) lub u pacjentów, którzy nie chcą lub nie mogą stosować anti-VEGF (RCO, AOA). [58, 71, 73]

U pacjentów z pseudofakcją rekomendowane jest stosowanie kortykosteroidów podawanych doszkliskowo [58, 72, 73], a w przypadku obrzęku nieobejmującego centrum plamki rekomendowane jest przeprowadzenie laseroterapii. [7, 58, 73] Przeprowadzenie witrektomii należy rozważyć w przypadku obecności trakcji szkliskowo-siatkówkowej lub błony nasiatkówkowej. [58, 71, 73, 74]

Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania z pacjentami z DME przedstawiono poniżej (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
**Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia DME**

Wytyczne	Wskazanie	Zalecenia
AAO 2016	CSME obejmujące centrum plamki	• iniekcje anti-VEGF (następnie możliwa ogniskowa laseroterapia),
	CSME nieobejmujące centrum plamki	• laseroterapia
ADA 2016	DME obejmujące centrum plamki i zagrażające zdolności czytania	• iniekcje anti-VEGF
	Ryzyko utraty wzroku w przebiegu retinopatii proliferacyjnej	• laseroterapia
ICO 2014	Poważne DME obejmujące centrum plamki i związane z utratą wzroku	• iniekcje anti-VEGF (aflibercept, ranibizumab, bewacyzumab) • w przypadku braku skuteczności anti-VEGF rozważyć laser • doszkliskowe podanie triamcynolonu do rozważenia w przypadku pseudofakcii • laseroterapia ogniskowa w przypadku, gdy anti-VEGF są niedostępne
	Łagodne lub umiarkowane DME nieobejmujące centrum plamki	• ogniskowa laseroterapia (nie należy stosować w przypadku zmian znajdujących się bliżej niż 300 µm od centrum plamki)
	DME z VMT lub błoną nasiatkówkową	• witrektomia
AOA 2014	DME z zajęciem centrum plamki, z BCVA 20/32 lub gorszą	• iniekcje anti-VEGF
	CSME, DME bez zajęcia centrum plamki oraz u pacjentów z przeciwwskazaniami do anti-VEGF	• fotokoagulacja
	DME (bez CSME)	• obserwacja
	DME z trakcją szkliskową lub błoną nasiatkówkową lub w przypadku braku	• witrektomia

Wytyczne	Wskazanie	Zalecenia
	odpowiedzi na fotokoagulację	
<b>DME-TGWG 2014</b>	DME z zajęciem centrum plamki i VA 20/30 lub gorsze	<ul style="list-style-type: none"> <li>• iniekcje anti-VEGF (ranibizumab)</li> <li>• fotokoagulacja laserowa w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi na leczenie anti-VEGF (po co najmniej 6 mies.)</li> </ul>
	DME bez zajęcia centrum plamki lub z zajęciem centrum plamki, gdy VA jest lepsze niż 20/30	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogniskowa fotokoagulacja laserowa</li> </ul>
	DME z VMT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• witekтомia (również jako terapia dodana do anti-VEGF, kortykosteroidów lub fotokoagulacji)</li> </ul>
	DME i pseudofakia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kortykosteroidy (doszkliskowe podanie triamcynolonu w skojarzeniu z fotokoagulacją)</li> </ul>
<b>RCO 2012 (2013)</b>	CSME powodujące pogorszenie ostrości wzroku (78-24 liter; <6/10 do >6/90)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• iniekcje anti-VEGF (ranibizumab, bewacyzumab)</li> <li>• pacjenci którzy nie chcą lub nie mogą stosować anti-VEGF, mogą być leczeni laserem (gdy jest to właściwe)</li> <li>• doszkliskowe steroidy w skojarzeniu z fotokoagulacją (laser argonowy) do rozważenia w przypadku pseudofakii lub braku odpowiedzi na inne terapie</li> </ul>
	CSME powodujące poważne niedowidzenie (<24 liter; 6/90 lub gorzej)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obserwacja</li> <li>• iniekcje anti-VEGF</li> <li>• steroidy doszkliskowe</li> </ul>
	CSME nieobejmujące centrum plamki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• laseroterapia</li> <li>• obserwacja (gdy nie można zastosować lasera)</li> </ul>
	CSME z VMT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• witekтомia</li> </ul>
	CSME bez zajęcia centrum plamki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogniskowa laseroterapia</li> </ul>
<b>COS 2012</b>	CSME z zajęciem centrum plamki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• iniekcje anti-VEGF (ranibizumab, bewacyzumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z laseroterapią</li> </ul>
	DME z VMT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• witekтомia</li> </ul>
<b>Bandello 2012</b>	CSME obejmujące centrum plamki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ranibizumab (w przypadku utraty ostrości wzroku)</li> <li>• obserwacja</li> <li>• laser (w przypadku braku pogorszenia ostrości wzroku)</li> </ul>
	CSME nieobejmujące centrum plamki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• laser (zgodnie z wytycznymi ETDRS)</li> </ul>

### 3.2. Aktualny status refundacyjny

Aktualnie w Polsce żaden z dostępnych na rynku preparatów anti-VEGF, a także żaden z kortykosteroidów nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu DME w ramach programu lekowego. Z danych publikowanych przez NFZ wynika, że część pacjentów z DME w ramach hospitalizacji może mieć podawany preparat doszkliskowo (a więc zarówno leki anti-VEGF jak i kortykosteroidy), przy czym w skali kraju w 2015 roku wykonano zaledwie 315 hospitalizacji z rozpoznaniem retinopatii cukrzycowej podczas, których wykonywano iniekcje doszkliskowe. Powyższa liczba wydaje się być znikoma w stosunku do rozpowszechnienia DME (104 tys.) oraz w świetle faktu, że spośród pacjentów z retinopatią cukrzycową DME dotyczy tylko około 1/3 chorych. [44, 76, 77]

Aflibercept oraz ranibizumab są finansowane ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia siatkówki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”. Leczenie pacjentów z AMD za pomocą bewacyzumabu, u pacjentów niekwalifikujących się do programu lekowego, może być rozliczane w leczeniu szpitalnym w ramach grupy JGP B.84. [78]

Obecnie w Polsce jedyną, w pełni finansowaną ze środków publicznych, opcją terapeutyczną w leczeniu DME jest fotokoagulacja (laser) oraz witrektomia. Obie metody rozliczane są w ramach leczenia szpitalnego: fotokoagulacja w grupie B.84, natomiast witrektomia w grupie B.16 i B.17. [78] Dane dostępne na stronie NFZ nie pozwalają na stwierdzenie, jaki odsetek powyższych zabiegów wykonano u pacjentów z DME. [79]

**Tabela 9.**  
**Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu DME w Polsce [80, 81]**

Interwencja	Rejestracja w DME	Dostępność w Polsce	Refundacja w DME
Aflibercept (Eylea)	Tak	Tak	Nie*
Ranibizumab (Lucentis)	Tak	Tak	Nie*
Bewacyzumab (Avastin)	Nie	Tak	Nie*
Deksametazon (Ozurdex)	Tak <sup>a</sup>	Tak	Nie*
Fluocynolon (Iluvien)	Tak <sup>b</sup>	Tak	Nie*
Triamcynolon (Kenalog)	Nie	Nie	Nie*
Laseroterapia	nd	Tak	Tak
Witrektomia	nd	Tak	Tak

\* Dostępne dane NFZ wskazują, że u części pacjentów z DME prawdopodobnie były wykonane iniekcje doszklistowe, przy czym nie można określić rodzaju substancji jaką podano. [76]

a) U pacjentów z pseudofakcją lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu. [82]

b) W leczeniu zaburzeń widzenia związanych z przewlekłym DME, uznanych za niewystarczająco reagujący na dostępne terapie. [83]

### 3.3. Projekt programu lekowego

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym cukrzycowym obrzękiem siatkówki z zajęciem dołka (DRT – postać gąbczasta (rozłana), CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza) z zaburzeniami widzenia (ostrość wzorku w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8<sup>1</sup> określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS)) z HbA1c ≤ 8% będą mogli otrzymać aflibercept w ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku siatkówki (ICD-10 H36.0)”.

Kryteria kwalifikacji do programu obejmują:

1. obecność rozlanego, klinicznie znamionego obrzęku siatkówki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta (rozłana), CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza);

<sup>1</sup> Podany zakres wyrażono w systemie dziesiętnym.

2. wiek powyżej 18 r.ż.;
3. najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona wg tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
4. zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych;
5. stężenie HbA1c  $\leq$  8%;
6. brak dominującej błony przedsiatkówkowej;
7. brak aktywnych włóknisto-naczyniowych trąkacji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie;
8. brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej;
9. brak krwotoku do ciała szklanego wymagającego leczenia operacyjnego;
10. brak neowaskularyzacji tęczówki;
11. brak jaskry neowaskularnej;
12. uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe;
13. brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie;
14. brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anti-VEGF:
  - a. rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki),
  - b. DRIL w obszarze poddołkowym,
  - c. makulopatia niedokrwienna.

Kryteria wyłączenia z programu obejmują;

1. nadwrażliwość na aflibercept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
2. brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezglaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne);
3. wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie;
4. progresja choroby definiowana jako:
  - a. pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do poziomu  $<0,3$  określonego według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 mies., lub
  - b. pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o 2 lub więcej linii na tablicach Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 mies. w porównaniu z ostrością wzroku w najlepszej korelacji (BCVA) uzyskaną w momencie kwalifikacji do programu, lub
  - c. rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), lub
  - d. rozwój w przebiegu leczenia DRIL w obszarze poddołkowym, lub
  - e. wystąpienie makulopatii niedokrwiennej.

Dawkowanie afliberceptu w ramach proponowanego Programu Lekowego jest zgodne z zapisami ChPL. Czas trwania leczenia zależy od decyzji lekarza prowadzącego. Ponadto nie później niż 2 mies.

po ostatnim podaniu preparatu z serii 5 podawanych co miesiąc nasycających zastrzyków powinna się odbyć ocena skuteczności odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego, potwierdzona w rejestrze SMPT kwalifikacją do dalszego leczenia lub przerwaniem terapii. Odpowiedź na terapię musi utrzymać się przez co najmniej 2 mies. od zaprzestania podawania serii nasycającej leku. Następnie po 11 zastrzykach Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Cukrzycowego Obrzęku Plamki powinien ocenić zasadność dalszego uczestnictwa pacjenta w programie lekowym.

Kryteria oceny odpowiedzi na terapię obejmują;

- a. poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o co najmniej 1 linię na tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
- b. zmniejszenie grubości siatkówki w dołku o  $\geq 10\%$  w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego (OCT).

### 3.4. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące refundacji ze środków publicznych poszczególnych opcji terapeutycznych w leczeniu DME. W tym celu przeszukano bazy danych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH), Francji (HAS). W tabeli poniżej przedstawiono stanowiska poszczególnych agencji (Tabela 10).

AOTMiT nie wydała rekomendacji odnośnie do zasadności finansowania ze środków publicznych żadnej z opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu DME. Żadna z agencji nie odniosła się też do finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu oraz triamcynolonu w leczeniu DME.

#### Aflibercept

Wszystkie analizowane zagraniczne agencje HTA odniosły się do zasadności finansowania ze środków publicznych afliberceptu w leczeniu DME (Tabela 10). Większość agencji pozytywnie zaopiniowała refundację tej formy terapii, przy czym niektóre agencje rekomendują finansowanie afliberceptu w ograniczonej populacji. Zgodnie z opinią HAS aflibercept powinien być finansowany u pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME ze zmianami rozproszonymi lub w pobliżu centrum plamki, z VA 5/10 lub gorszym oraz kontrolowaną cukrzycą, z kolei SMC ogranicza finansowanie do pacjentów u których BCVA wynosi  $\leq 75$  liter (wg ETDRS). [84, 85] Rekomendacja NICE odnosi się do pacjentów z DME, u których grubość siatkówki w centralnej części wynosi  $\geq 400 \mu\text{m}$ . [86]

#### Ranibizumab

Ranibizumab uzyskał pozytywne rekomendacje odnośnie do zasadności finansowania ze środków publicznych w leczeniu DME we wszystkich zagranicznych agencjach objętych niniejszą analizą (Tabela 10). NICE rekomenduje finansowanie ranibizumabu ze środków publicznych u pacjentów

z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME, u których grubość siatkówki w centralnej części wynosi  $\geq 400 \mu\text{m}$ . [87] Rekomendacja SMC odnosi się do pacjentów zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME na poziomie  $\leq 75$  liter (wg ETDRS), z kolei HAS do pacjentów z VA 5/10 lub gorszą, którzy nie kwalifikują się do fotokoagulacji (rozproszony DME lub obrzęk obejmujący centrum plamki). [88, 89] CADTH rekomenduje finansowanie ranibizumabu (maksymalnie 9 fiolek na pacjenta) u pacjentów z CSME, którzy kwalifikują się również do fotokoagulacji, z  $\text{HbA1c} \leq 11\%$ . [90]

## Deksametazon

Deksametazon o przedłużonym uwalnianiu w postaci implantu (Ozurdex) był oceniany przez kilka zagranicznych agencji (Tabela 10). Większość z nich pozytywnie odniosła się do jego finansowania ze środków publicznych w leczeniu DME u pacjentów z pseudofakcją oraz pacjentów nieodpowiadających na leczenie niesteroidowe lub z przeciwwskazaniami do takiej formy terapii. [91–93] Jedynie PBAC wydał negatywną decyzję odnośnie do refundacji preparatu Ozurdex w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych przez DME obejmującego centrum plamki z pseudofakcją, ze względu na fakt, iż dostępne dowody naukowe nie pozwalają jednoznacznie potwierdzić, że skuteczność kliniczna deksametazonu jest nie gorsza niż ranibizumabu lub bewacyzumabu. [94]

## Fluocynolon

Fluocynolon o przedłużonym uwalnianiu w postaci implantu (Iluvien) był oceniany przez trzy zagraniczne agencje HTA (NICE, SMC oraz HAS). Wszystkie odniosły się pozytywnie do jego finansowania ze środków publicznych w leczeniu DME u pacjentów z pseudofakcją [95, 96], oraz u których nie uzyskano odpowiedzi na inne terapie [95–97]. Ponadto, SMC zaznacza, że ponowne podanie fluocynolonu można zastosować jedynie w przypadku pacjentów, u których poprzednio uzyskano odpowiedź, i u których nastąpiło pogorszenie BCVA do poziomu 20/32 lub gorzej. [96]

**Tabela 10.**  
Rekomendacje wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania poszczególnych produktów leczniczych w leczeniu DME

Interwencja	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	PBAC	CADTH
Aflibercept	brak	PR 2015 [86]	PR 2014 [85]	PR 2015 [84]	PR 2014 [98]	PR 2015 [99]
Ranibizumab	brak	PR 2013 [87]	PR 2012 [88]	PR 2011 [89]	PR 2014 [100]	PR 2012 [101]
Bewacyzumab	brak	brak	brak	brak	brak	brak <sup>a</sup>
Deksametazon (Ozurdex)	brak	PR 2015 [91]	PR 2015 [92]	PR 2015 [93]	NR [94]	brak
Fluocynolon (Iluvien)	brak	PR 2013 [95]	PR 2014 [96]	PR 2013 [97]	brak	brak
Triamcynolon (Kenalog)	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Laseroterapia	brak	brak	brak	brak	brak	brak

PR – pozytywna rekomendacja; NR – negatywna rekomendacja.

a) CADTH nie wydała rekomendacji dotyczącej stosowania bewacyzumabu w leczeniu DME. Agencja przeprowadziła jednak w 2012 roku przegląd dostępnych badań, dotyczących doszkliskowego stosowania leku w tym wskazaniu, który wskazuje na brak dostatecznych dowodów efektywności klinicznej i bezpieczeństwa bewacyzumabu, stosowanego w leczeniu DME.

### 3.5. Uzasadnienie wyboru komparatora

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez aflibercept (Eylea®). Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [102]

Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [102]

Zgodnie z treścią Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. wykonując analizę kliniczną, należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. [103]

Aktualnie, w przypadku chorych z DME obejmującym centrum plamki i zaburzeniami widzenia, wytyczne praktyki klinicznej zalecają przede wszystkim doszkliskowe iniekcje preparatów anti-VEGF, tj.: afliberceptu, ranibizumabu i bewacyzumabu. Ponadto część wytycznych (PTO, RCO, AOA) wskazuje również, że w przypadku DME obejmującego centrum plamki można rozważyć wykonanie fotokoagulacji laserowej, **szczególnie jeśli leki anti-VEGF są niedostępne lub występują przeciwwskazania do ich podania.**

Obecnie jedyną formą terapii u pacjentów z DME finansowaną rutynowo ze środków publicznych w Polsce jest fotokoagulacja laserowa oraz witrektomia. Witrektomię przeprowadza się u pacjentów, u których występuje trakcja szkliskowo-siatkówkowa lub błona nasiatkówkowa, a zatem u pacjentów, którzy nie stanowią populacji docelowej dla afliberceptu. **Fotokoagulacja stanowić będzie zatem komparator podstawowy w ramach analiz HTA dla afliberceptu.**

Dostępne dane NFZ wskazują, że w 2015 roku rozliczono 315 hospitalizacji z rozpoznaniem retinopatii cukrzycowej (DME występuje w przebiegu retinopatii cukrzycowej i stanowi ok 1/3 wszystkich przypadków) podczas których wykonywano iniekcje doszkliskowe. Niemniej dostępne dane nie pozwalają stwierdzić jakie leki podawano w ramach rozliczonych procedur, a sama liczba hospitalizacji, tj. 315 jest znacząco niższa aniżeli liczba chorych z DME, którą szacuje się na około 104 tys. [76] Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz skalę finansowania leczenia doszkliskowego można stwierdzić, że leczenie DME z wykorzystaniem preparatów anti-VEGF, a także kortykosteroidów jest mocno ograniczone, najpewniej do przypadków skrajnych – wymagających niezwłocznego leczenia.

Obecnie w Polsce spośród leków zaliczanych do grupy anti-VEGF (oprócz preparatu aflibercept) wskazanie do leczenia pacjentów z DME ma produkt leczniczy Lucentis (ranibizumab). Ranibizumab



jest lekiem o udowodnionej skuteczności w populacji pacjentów z DME i jest rekomendowany przez wytyczne praktyki klinicznej. **W związku z powyższym, w ramach analiz HTA, będzie on stanowił dodatkowy komparator (opcjonalny).** Zgodnie z ChPL ranibizumab u pacjentów z DME jest stosowany w dawce 0,5 mg według schematu PRN lub T&E, w skojarzeniu lub bez fotokoagulacji laserowej. [61] Fotokoagulacja laserowa jest stosowana jako opcja dodana do leczenia podstawowego, a badania kliniczne wykazały, że laser dodany do ranibizumabu nie zwiększa skuteczności [46, 47], w związku z tym w ramach analiz zostanie uwzględniony wyłącznie schemat, w którym ranibizumab stosowano w monoterapii, a ewentualną fotokoagulację stosowano wyłącznie jako terapię ratunkową. Schemat T&E jest leczeniem bardziej intensywnym niż schemat PRN, a w randomizowanym badaniu klinicznym wykazano, że cechuje się on nie gorszą skutecznością niż PRN, ale nie wykazano przewagi T&E nad PRN. [62] Oznacza to, że bezpośredni dowód na wyższą skuteczność RAN względem FK posiada jedynie schemat PRN, natomiast wnioskowanie odnośnie do skuteczności schematu T&E ma charakter pośredni. **Wobec powyższego w ramach analiz HTA aflibercept zostanie porównany z ranibizumabem stosowanym w schemacie PRN.**

Do grupy preparatów anti-VEGF, oprócz afliberceptu i ranibizumabu, zaliczany jest także bewacyzumab (Avastin). Produkt ten został zarejestrowany do leczenia nowotworów okrężnicy/odbytnicy, piersi, płuc, nerki, oraz nowotworów żeńskiego układu rozrodczego i nie posiada wskazań z zakresu okulistyki, w tym także DME. Oznacza to, że w leczeniu DME mógłby być stosowany jedynie *off-label*, a terapia odbywałaby się wyłącznie na odpowiedzialność lekarza i miałaby charakter eksperymentu medycznego. [104] Jednocześnie z informacji prasowych opublikowanych w 2009 roku wynika, że URPL wydał ostrzeżenie dotyczące stosowania leku bewacyzumab, w którym jednoznacznie nie rekomenduje stosowania tego leku poza wskazaniem rejestracyjnym (w tym zwłaszcza leczeniu okulistycznym), odnotowano bowiem przypadki ciężkiego zapalenia gałki ocznej w leczeniu wysiękowej postaci AMD, ponadto pojawiły się także doniesienia o całkowitej utracie wzroku po zastosowaniu bewacyzumabu. W ramach wspomnianego komunikatu bezpieczeństwa producent leku – firma Roche, wskazuje, że praktyka dzielenia jednorazowych fiolek leku na mniejsze porcje do podania śródgałkowego może wiązać się z zanieczyszczeniem leku, co w konsekwencji może narazić pacjenta na dodatkowe ryzyko. [105, 106] Ponadto dostępne dowody naukowe (dwie niezależne analizy retrospektywne) wskazują na różnice w zakresie profilu bezpieczeństwa pomiędzy bewacyzumabem a ranibizumabem. [107, 108] Wyniki pierwszej analizy przeprowadzonej w USA, uwzględniającej ponad 140 tys. chorych wprawdzie nie wykazały istotnych różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa bewacyzumabu i ranibizumanbu, tym niemniej wyniki tej samej analizy, lecz przeprowadzonej w warstwach, uwzględniającej blisko 41 tys. pacjentów wcześniej nieleczonych wskazały, że stosowanie bewacyzumabu w porównaniu do ranibizumabu wiąże się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka zgonu bez względu na przyczynę oraz wzrostem ryzyka udaru. [108] Wyniki te zostały potwierdzone w ramach drugiej analizy, gdzie stosowanie bewacyzumabu w porównaniu do ranibizumabu wiązało się ze znamienne statystycznie wyższym ryzykiem zgonu, a populacja badana obejmowała blisko 80 tys. chorych. Jednocześnie należy zauważyć iż bewacyzumab pod względem strukturalnym i farmakokinetycznym różni się od cząsteczki ranibizumabu, różnice dotyczą także procesu produkcyjnego – ranibizumab jako produkt okulistyczny

musi spełnić odpowiednie w tym zakresie wymagania, znacznie bardziej rygorystyczne zwłaszcza w zakresie sterylności oraz obecności cząstek zawieszonych aniżeli preparaty przeznaczone do podania dożylnego czyli takie jak bewacyzumab. Obecność większej ilości cząstek zawieszonych oraz ich większe rozmiary mogą być przyczyną wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz stanów zapalnego oka. [107]

Ponadto dotychczasowa praktyka refundacyjna w Polsce wskazuje, że terapia bewacyzumabem we wskazaniach okulistycznych nie ma charakteru rutynowego, a raczej jest traktowana jako leczenie ratunkowe. Aktualnie preparaty z grupy anti-VEGF finansowane są ze środków publicznych w AMD, przy czym w ramach programu lekowego dostępne są wyłącznie zarejestrowane preparaty tj. aflibercept oraz ranibizumab. Finansowanie bewacyzumabu ze środków publicznych zostało natomiast ograniczone do chorych z AMD, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (świadczanie w ramach JGP B84 – procedura 99.293). [109, 110] **Z uwagi na powyższe argumenty uznano, że bewacyzumab nie będzie stanowił komparatora dla afliberceptu w ramach analiz HTA.**

Wytyczne zalecają też stosowanie kortykosteroidów (deksametazon, fluocynolon, triamcynolon) podawanych doszkliskowo u pacjentów z DME i pseudofakcją (pierwsza linia leczenia) lub w przypadku braku odpowiedzi na inne terapie (druga lub trzecia linia leczenia). Jednocześnie biorąc pod uwagę fakt, iż finansowanie ze środków publicznych kortykosteroidów w leczeniu DME jest mocno ograniczone **nie będą one stanowiły komparatora dla afliberceptu.**

Podsumowanie wyboru komparatorów przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.  
Podsumowanie wyboru komparatora

Interwencja	Dostępność w Polsce	Finansowanie w DME	Komparator	Uzasadnienie
Fotokoagulacja laserowa	Tak	Tak	Tak	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jedyna finansowana ze środków publicznych opcja w docelowej populacji</li> <li>• zalecany przez wytyczne u części pacjentów</li> </ul>
Ranibizumab (0,5 PRN)	Tak	Nie	Tak	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecany przez wytyczne</li> <li>• terapia o udowodnionej skuteczności</li> <li>• komparator dodatkowy (niefinansowany)</li> </ul>
Bewacyzumab	Tak	Nie	Nie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak rejestracji w DME</li> <li>• niefinansowany</li> <li>• stanowisko URPL: nie zaleca stosowania produktu poza wskazaniem rejestracyjnym</li> </ul>
Steroidy doszkliskowe	Tak	Nie	Nie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z pseudofakcją lub po niepowodzeniu anti-VEGF i lasera</li> <li>• niefinansowane</li> </ul>
Witrektomia	Tak	Tak	Nie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tylko u pacjentów z VMT, ERM, lub niepowodzenie innych terapii</li> </ul>

## 3.6. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 3.6.1. Populacja

Dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym cukrzycowym obrzękiem plamki z zdjęciem dołka (DRT – postać gąbczasta rozlana, CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza), obejmującym centrum plamki, z BCVA w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), u pacjentów z HbA1c  $\leq$  8%.

### 3.6.2. Interwencja

Aflibercept w dawce 2 mg, podawany we wstrzyknięciu doszkliskowym raz na miesiąc przez pięć kolejnych miesięcy, a następnie jedno wstrzyknięcie co 2 miesiące, z możliwością wydłużenia odstępów między dawkami po 12 miesiącach.

### 3.6.3. Komparator

Komparatorem dla afliberceptu będzie:

- fotokoagulacja laserowa (FK),
- ranibizumab (RAN) w dawce 0,5 mg podawany wg schematu PRN.

Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Rozdz. 3.5

### 3.6.4. Punkty końcowe

W opracowaniu analiz oceny technologii medycznych w pierwszej kolejności powinny zostać uwzględnione istotne klinicznie efekty zdrowotne, których uzyskanie będzie stanowić bezpośrednią korzyść dla chorego. W związku z tym do ocenianych punktów końcowych zalicza się jakość życia, chorobowość oraz śmiertelność. Głównym celem leczenia DME jest poprawa lub stabilizacja widzenia. Ostrość wzroku (BCVA), wyrażana jako średnia zmiana BCVA lub odsetek pacjentów uzyskujących poprawę ( $o \geq 15$  lub  $\geq 10$  liter) lub pogorszenie widzenia ( $o \geq 15$  lub  $\geq 10$  liter), należą do wskaźników mających bezpośredni wpływ na jakość życia, dlatego też zaliczane są do punktów końcowych istotnych klinicznie oraz ważnych z perspektywy pacjenta. Ponadto, oceniany będzie wpływ terapii na parametry morfologiczne, takie jak grubość siatkówki w centralnej części (CRT) oraz zmniejszenie nasilenia retinopatii cukrzycowej ocenianej w skali DRSS. Przeanalizowany zostanie również profil bezpieczeństwa, z uwzględnieniem: ocznych zdarzeń niepożądanych, jak również ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

## 4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

### 4.1. Aflibercept

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA05. [59]

#### Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań. [59]

#### Mechanizm działania

Aflibercept to rekombinowane białko fuzyjne złożone z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1. Aflibercept działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy, który wiąże VEGF-A i PlGF (*placental growth factor*) z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory, przez co hamuje ich aktywność biologiczną, zmniejszając nowotworzenie naczyń prowadzące do obrzęku. [59]

#### Wskazania do stosowania

Aflibercept jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:

- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME),
- neowaskularnej postaci AMD (wAMD),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (jej gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV) wtórną do krótkowzroczności (CNV wtórna do krótkowzroczności). [59]

#### Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka afliberceptu w leczeniu DME wynosi 2 mg (co odpowiada 50 µl roztworu). Leczenie rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia do ciała szklanego na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. [59]

Po pierwszych 12 miesiącach leczenia odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć w zależności od parametrów anatomicznych i/lub wzrokowych. Harmonogram monitorowania powinien być określony

przez lekarza prowadzącego. Jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia, aflibercept należy odstawić. [59]

Zabiegi wstrzyknięcia do ciała szklanego muszą być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklanego. Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie i jałowość. Bezpośrednio po wstrzyknięciu do ciała szklanego pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wzrostu ciśnienia śródgałkowego. [59]

Każdą fiolkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka. [59]

### Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną aflibercept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne lub podejrzewaną zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy, czynne, ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej. [59]

### Działania niepożądane

Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12). [59]

Tabela 12.  
Częstość działań niepożądanych afliberceptu

Częstość	Działania niepożądane
<b>Bardzo często (≥1/10)</b>	Zmniejszona ostrość widzenia, krwotok spojówkowy, ból oka
<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki <sup>a</sup> , odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, zwyrodnienie siatkówki, krwotok do ciała szklanego, zaćma, zaćma korowa, zaćma jądrowa, zaćma podtorebkowa, nadżerka rogówki, otarcie rogówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklanym, odłączenie ciała szklanego, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie obecności ciała obcego w oku, zwiększone łzawienie, obrzęk powieki, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, punktowate zapalenie rogówki, przekrwienie spojówek, przekrwienie gałki ocznej
<b>Niezbyt często (≥1/1000 do &lt;1/100)</b>	Nadwrażliwość, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zmętnienia soczewki, ubytek nabłonka rogówki, podrażnienie w miejscu iniekcji, nieprzyjemne uczucie w oku, podrażnienie powieki, rozbłyski w komorze przedniej, obrzęk rogówki
<b>Rzadko (≥1/10 000 do &lt;1/1000)</b>	Ślepota, zaćma urazowa, zapalenie ciała szklanego, ropostek

a) Schorzenia o których wiadomo, że są związane z wAMD. Obserwowane jedynie w badaniach dotyczących wAMD.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- reakcje związane z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklanego – może wystąpić zapalenie wnętrza gałki ocznej, stan zapalny wewnątrz oka, przedarciowe odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki oraz jatrogenne zaćma urazowa; podczas podawania afliberceptu należy stosować odpowiednie techniki aseptyczne oraz monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, co pozwoli wcześniej rozpocząć leczenie ewentualnego zakażenia;
- ze względu na obserwowany wzrost ciśnienia śródgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklanego należy stosować specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedostatecznie

kontrolowaną jaskrą (nie należy wstrzykiwać afliberceptu gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi  $\geq 30$  mmHg), a we wszystkich przypadkach należy monitorować ciśnienie śródgałkowe oraz ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego;

- ze względu na fakt, iż aflibercept jest produktem białkowym może wywoływać odczyny immunologiczne – należy poinstruować pacjentów, by zgłaszali wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia śródgałkowego (ból, światłowstręt, zaczerwienienie), gdyż mogą być to objawy świadczące o nadwrażliwości;
- po wstrzyknięciu doszkliskowym inhibitorów VEGF zgłaszano ogólnoustrojowe działania niepożądane, np. krwotoki i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe; istnieje ryzyko, że może mieć to związek z hamowaniem VEGF. U pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu, przemijający napad niedokrwienia mózgu lub zawał serca mięśniowego, należy zachować ostrożność w okresie stosowania afliberceptu;
- jednoczesne leczenie obu oczu może spowodować zwiększone narażenie ogólnoustrojowe, co może zwiększyć ryzyko układowych działań niepożądanych;
- należy odstąpić od leczenia pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami plamki w stadium 3 lub 4;
- w razie pęknięcia siatkówki należy wstrzymać się z podaniem dawki i nie wznawiać leczenia do całkowitego wygojenia pęknięcia;
- podawanie leku należy wstrzymać i nie wznawiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą w przypadku wystąpienia pogorszenia BCVA o  $\geq 30$  liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku lub wylewu podsiatkówkowego obejmującego centrum dołka siatkówki, lub jeśli wielkość wylewu obejmuje  $\geq 50\%$  całkowitej powierzchni zmiany;
- podawanie leku należy wstrzymać na 28 dni przed lub po wykonanych lub planowanych operacjach wewnątrzgałkowych;
- ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME w przebiegu T1DM oraz u chorych na cukrzycę z HbA1c  $> 12\%$  lub z proliferacyjną retinopatią cukrzycową, oraz brak doświadczeń u pacjentów z aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi, współistniejącymi chorobami oczu (odwarstwienie siatkówki, otwór w plamce) oraz z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, powinny być brane uwagę przez lekarza. [59]

### Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Eylea został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bayer Pharma AG 22 listopada 2012 r. Rejestrację w leczeniu DME aflibercept uzyskał 6 sierpnia 2014 r. [59]

## Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Eylea nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu DME; jest natomiast finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ICD-10 H35.3)”. [81]

## Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce

Eylea (Bayer Pharma AG) [111]

## 4.2. Ranibizumab

### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA04. [61]

### Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań [61]

### Mechanizm działania

Ranibizumab jest fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko VEGF typu A. Ranibizumab wiąże się z dużym powinowactwem z izoformami VEGF-A, co zapobiega wiązaniu VEGF-A z receptorami VEGF 1 i 2. Wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłonka i powstawania nowych naczyń, jak również przecieku naczyniowego. [61]

### Wskazania do stosowania

Ranibizumab jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:

- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME),
- neowaskularnej postaci AMD (wAMD),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (jej gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV) wtórną do patologicznej krótkowzroczności. [61]

### Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka ranibizumabu w leczeniu DME wynosi 0,5 mg (co odpowiada 0,05 ml roztworu) w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej 4 tyg. Leczenie rozpoczyna się od jednej iniekcji na

miesiąc i trwa do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby (brak zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia). U pacjentów z DME początkowo mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejne, comiesięczne iniekcje. Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalane przez lekarza i być uzależnione od aktywności choroby i/lub parametrów anatomicznych, tzw. schemat PRN (*pro re nata*). [61]

Jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że kontynuacja leczenia nie przynosi poprawy, leczenie powinno być przerwane. [61]

U pacjentów leczonych wg schematu T&E (*treat and extend*), po osiągnięciu maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby, odstępy pomiędzy dawkami można stopniowo wydłużyć (o nie więcej niż jeden miesiąc), aż do wystąpienia cech aktywności choroby lub pogorszenia widzenia. Jeśli aktywność choroby powróci, należy skrócić odstępy między dawkami. [61]

Ranibizumab można podawać jednocześnie z wykonywaniem FK. W tym przypadku podanie ranibizumabu należy wykonać co najmniej 30 minut po wykonaniu FK. [61]

Zabiegi wstrzyknięcia do ciała szklistego muszą być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklistego. Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie i jałowość. [61]

## Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne lub podejrzewane zakażenie oka lub jego okolic, czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej. [61]

## Działania niepożądane

Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13). [61]

**Tabela 13.**  
Częstość działań niepożądanych<sup>a</sup> ranibizumabu

Częstość	Działania niepożądane
<b>Bardzo często</b> (≥1/10)	Zapalenie nosogardła, ból głowy, zapalenie ciała szklistego, odłączenia ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, ból oka, męty w ciele szklistym, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oka, świąd oka, ból stawów, zwiększone ciśnienie śródgałkowe
<b>Często</b> (≥1/100 do <1/10)	Zakażenia układu moczowego <sup>b</sup> , niedokrwistość, nadwrażliwość, lęk, 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, krwotok 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, kaszel, nudności, reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, świąd, rumień)



Częstość	Działania niepożądane
<b>Niezbyt często</b> (≥1/1000 do <1/100)	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

a) Zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane jako działania niepożądane (u co najmniej 0,5 punktów procentowych pacjentów), które wystąpiły z wyższą częstością (o co najmniej 2 punkty procentowe) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lucentis w dawce 0,5 mg niż u pacjentów z grupy kontrolnej (wstrzyknięcie pozorowane lub terapia PDT z werteporfiną).  
b) Obserwowane jedynie w badaniach dotyczących DME.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- reakcje związane z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklistego – może wystąpić zapalenie wnętrza gałki ocznej, przedarciowe odwarstwienie siatkówki, rozerwanie siatkówki oraz jatrogena zaćma urazowa; podczas podawania ranibizumabu należy stosować odpowiednie techniki aseptyczne oraz monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, co pozwoli wcześniej rozpocząć leczenie ewentualnego zakażenia;
- ze względu na obserwowany przemijający wzrost ciśnienia śródgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklistego należy monitorować ciśnienie śródgałkowe oraz ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego;
- ze względu na potencjalne właściwości immunogenne nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia nadwrażliwości u pacjentów z DME; należy pouczyć pacjentów, aby zgłaszali nasilenie stanu zapalnego wewnątrz oka;
- należy przerwać leczenie pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami plamki w stadium 3 lub 4;
- podawanie leku należy wstrzymać i nie wznawiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą w przypadku wystąpienia: pogorszenia BCVA o  $\geq 30$  liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku, ciśnienia śródgałkowego  $\geq 30$  mmHg, rozerwania siatkówki, wylewu podsiatkówkowego obejmującego centrum dołka siatkówki, lub jeśli wielkość wylewu obejmuje  $\geq 50\%$  całkowitej powierzchni zmiany oraz w przypadku przeprowadzenia lub planowania operacji wewnątrzgałkowej w ciągu 28 dni przed lub po zabiegu;
- ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME w przebiegu T1DM oraz brak doświadczeń u pacjentów, u których zastosowano wcześniej iniekcje do ciała szklistego, u pacjentów z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi, cukrzycową retinopatią proliferacyjną, ze współistniejącymi chorobami oczu (odwarstwienie siatkówki, otwór w plamce) oraz u pacjentów z cukrzycą i HbA1c  $> 12\%$  oraz z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, powinny być brane uwagę przez lekarza;
- po iniekcji doszkliskowej inhibitorów VEGF opisywano ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym krwotoki poza okiem oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe; dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z DME, u których w wywiadzie odnotowano udar lub przemijające napady niedokrwienne są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów. [61]

### Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Lucentis został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego Novartis Europharm Limited 22 stycznia 2007 r. (w leczeniu DME 6 stycznia 2011 r.). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 24 stycznia 2012 r. [61]

### Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Lucentis nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu DME; jest natomiast finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ICD-10 H35.3)”. [81]

### Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce

Lucentis (Novartis Europharm Limited) [111]

## 4.3. Fotokoagulacja laserowa

### Mechanizm działania

Laseroterapia siatkówki, czyli fotokoagulacja laserowa (FK) wykonywana w klinicznie znamienym obrzęku plamki, pozwala na zachowanie aktualnej ostrości wzroku. [65] Laseroterapia ogniskowa (*focal*) jest wykorzystywana do koagulacji pojedynczych mikrotętniaków, które są odpowiedzialne za obrzęk plamki. Przeprowadzenie FK typu *grid* ma na celu zmniejszenie zużycia tlenu w siatkówce, poprzez zniszczenie zewnętrznej warstwy fotoreceptorów. [2, 5] Inny postulowany mechanizm działania FK polega na zwiększeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego, zmniejszeniu produkcji VEGF i zwiększeniu fagocytozy przez komórki RPE oraz komórki glijowe. Komórki RPE na obwodzie ognisk koagulacji mogą modulować produkcję cytokin. [48] FK związana jest z działaniem niszczącym tkanki i fotoreceptorów, a leczenie nie ma na celu poprawy widzenia, a jedynie zachowanie aktualnej ostrości wzroku. W przypadku nowych laserów, tzw. laserów mikropusłowych, możliwe jest uzyskanie poprawy ostrości wzroku. [65]

### Rodzaje i protokół FK

Ze względu na sposób przeprowadzenia procedury, można wyróżnić kilka rodzajów FK:

- panfotokoagulacja – polega na laserowaniu całego obszaru siatkówki (z wyjątkiem jej centralnej części) i jest stosowana w ciężkiej nieproliferacyjnej i proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej;
- laseroterapia ogniskowa (*focal*) – celowana, bezpośrednia koagulacja miejsc przecieków, tj. mikrotętniaków, znajdujących się w centrum skupisk wysięków twardych;

- laseroterapia typu *grid* – luźna fotokoagulacja obszaru położonego w odległości 2 DD od centrum siatkówki z oszczędzeniem strefy wokół dołeczka (odstęp między ogniskami powinny wynosić co najmniej jedną średnicę przypalenia). [66, 67]

Możliwa jest również terapia z wykorzystaniem lasera mikropulsowego – w przeciwieństwie do klasycznych form laseroterapii wiązka lasera mikropulsowego nie ma ciągłego charakteru, ale jest podzielona na wiele mikroimpaktów (tj. wiele impulsów o bardzo krótkim czasie ekspozycji). Terapia laserem mikropulsowym pozwala na uzyskanie poprawy ostrości wzroku i czułości kontrastowej siatkówki, a sam laser mikropulsowy nie powoduje powstawania uszkodzeń siatkówki. Dzięki zastosowaniu przerw pomiędzy impulsami brak również efektu termicznego. [65]

Oryginalny protokół przeprowadzenia zabiegu został zaproponowany w badaniu ETDRS. Według niego FK ogniskowa wykorzystywana jest do koagulacji mikrotętniaków i ogniskowych wysięków, znajdujących się w odległości co najmniej 500  $\mu\text{m}$  od centrum siatkówki. Koagulacja w odległości do 300  $\mu\text{m}$  może zostać przeprowadzona w wypadku, gdy ostrość wzroku jest niższa niż 20/40, przy utrzymującej się obecności obrzęku i wysięków. Obszary rozlanego wysięku bez perfuzji, znajdujące się w promieniu 2 DD od centrum siatkówki, mogą być leczone za pomocą FK typu *grid*. Terapia *grid* ma na celu wykonanie przypalenia o umiarkowanej intensywności i średnicy nie większej niż 200  $\mu\text{m}$  – w tym celu wykorzystuje się ogniska o średnicy 50–200  $\mu\text{m}$ , a pomiędzy przypaleniami pozostawia się odstęp o średnicy jednego przypalenia. [72]

Późniejsza modyfikacja protokołu przewiduje wykorzystywanie ognisk o średnicy 50  $\mu\text{m}$  (zarówno przy FK ogniskowej, jak i *grid*). Przy przeprowadzaniu FK typu *grid*, należy pozostawić odstęp o średnicy dwóch przypaleń oraz dążyć do zmniejszenia intensywności przypaleń i uzyskania mniej intensywnych, ledwo widocznych ognisk o barwie lekko szarej. Dopuszczalne jest stosowanie lasera o barwie zielonej lub żółtej. [112]

## Wskazania

Panfotokoagulacja jest efektywna w leczeniu zarówno nieproliferacyjnej, jak również proliferacyjnej formy DR. Leczenie ma na celu zahamowanie lub cofnięcie nowotworzenia naczyń w siatkówce (tj. neowaskularyzacji). FK ogniskowa lub *grid* wykonywana jest w przypadku, gdy występuje ogniskowa lub rozlana forma DME. [2]

Zgodnie z wytycznymi *International Council of Ophthalmology* (ICO), ogniskowa FK zalecana jest w leczeniu mikrotętniaków, które prowadzą do wysięków i są obecne w przebiegu DME. Nie powinno się stosować FK, jeśli obserwowane zmiany znajdują się bliżej niż 300  $\mu\text{m}$  od centrum siatkówki. [58]

## Przeciwwskazania

FK wykonywana jest jedynie w wypadku, gdy zmiany neowaskularyzacyjne są oddalone od centrum siatkówki, gdyż zabieg może skutkować powstaniem rozległych blizn na siatkówce, co z kolei przyczynia się do trwałej utraty wzroku. Z tego powodu oraz ze względu na fakt istnienia innych, nowszych form

leczenia, FK jest obecnie rzadko stosowana. [6, 65] Zgodnie z zaleceniami ICO laseroterapii nie należy stosować w okolicach dużych żył siatkówki, w przypadku obecności krwawień pomiędzy siatkówką a ciałem szklistym lub blizn naczyniówkowo-siatkówkowych o ciemnym zabarwieniu lub w obrębie 1 DD (tj. 200–300  $\mu\text{m}$ ) od centrum siatkówki, co ma na celu uniknięcie ryzyka krwawienia lub powstawania dużych mroczków. [58]

### **Komplikacje**

Do komplikacji FK można zaliczyć neowaskularyzację w obrębie naczyniówki (*choroidal neovascularization*, CNV), pogorszenie ostrości wzroku, pola widzenia i poczucia kontrastu. [2, 65] Pacjenci powinni być świadomi, że FK prowadzi do powstawania w polu widzenia trwałych mroczków. [6, 65] W wyniku zastosowania lasera może dojść do uszkodzenia wewnętrznej warstwy włókien nerwowych. Modyfikacja parametrów FK (np. zmniejszenie czasu koagulowania lub użycie żółtej wiązki lasera) może zmniejszyć uszkodzenia siatkówki. [2] U niektórych pacjentów leczonych za pomocą FK może dojść do utraty ostrości wzroku z powodu powikłań ciepłych, takich jak włóknienie podsiatkówkowe lub powiększanie się blizny powstałej po zastosowaniu lasera. [48]

### **Status refundacyjny w Polsce**

FK wykorzystywana w leczeniu pacjentów z DME jest obecnie finansowana w Polsce ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego (grupa B.84, „Małe zabiegi witreoretinalne”). [78]

## 5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 5.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- ocena istotności klinicznej różnic,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

### 5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### 5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

##### Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie zmiennym cukrzycowym obrzękiem plamki z zajęciem dołka (DRT – postać gąbczasta rozlana, CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza), z BCVA w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), z HbA1c  $\leq$  8%. Dodatkowo pacjenci powinni spełniać następujące kryteria:

- brak dominującej błony podsiatkówkowej,
- brak aktywnych włóknisto-naczyniowych trakcji, których obkurczanie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie,
- brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej,
- brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego,

- brak neowaskularyzacji tęczówki,
- brak jaskry neowaskularnej,
- uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe,
- brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie,
- brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anti-VEGF:
  - rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki),
  - DRIL w obszarze poddołkowym,
  - makulopatia niedokrwienna.

W przypadku braku badań RCT odpowiadających ściśle populacji docelowej do analizy klinicznej włączano prace, w których populacja badania była szersza.

### **Interwencja**

Aflibercept w dawce 2 mg, podawany we wstrzyknięciu doszkliskowym raz na miesiąc przez pięć kolejnych miesięcy, a następnie jedno wstrzyknięcie co 2 miesiące (schemat 2q8), z możliwością wydłużenia odstępów między dawkami po 12 miesiącach.

### **Komparatory**

- Fotokoagulacja laserowa,
- Ranibizumab w dawce 0,5 mg podawany wg schematu PRN

### **Punkty końcowe**

- Zmiana BCVA,
- odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o  $\geq 10$  liter,
- odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o  $\geq 15$  liter,
- odsetek oczu z pogorszeniem widzenia o  $\geq 10$  liter,
- odsetek oczu z pogorszeniem widzenia o  $\geq 15$  liter,
- grubość siatkówki (CRT),
- poprawa w skali DRSS,
- zmiana jakości życia,
- utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych)
- bezpieczeństwo (AE ogółem, AE oczne, SAE ogółem, SAE oczne, zgon, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe).

### **Metodyka badań klinicznych**

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem

Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących aflibercept z komparatorami, a także badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.

### Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w formie pełnych tekstów,
- wiarygodne raporty z badań oraz abstrakty i doniesienia konferencyjne będące uzupełnieniem badań opublikowanych w formie pełnych tekstów,
- badania, w których wyniki raportowano po co najmniej 12 mies.

### 5.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:

- opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych,
- porównujące różne dawki lub schematy tego samego leku (np. PRN vs T&E),
- przeprowadzone w schemacie: terapia anty-VEGF + FK przeprowadzana na początku badania vs terapia anty-VEGF + FK odroczone (*prompt laser vs deffered laser*).

### 5.2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 5.2.4. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji i interwencji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak również do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (MMi, EO), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, wykorzystanych do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (MMi). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów

kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie potwierdzona przez drugiego analityka (EO). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (A.1).

### 5.2.5. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu, przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [102]

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez Pubmed),
- The Cochrane Library:
  - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews;
- Center for Reviews and Dissemination,
- Rejestry badań klinicznych,
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
  - *American Academy of Ophthalmology*,
  - *American Ophthalmological Society*,
  - *International Council of Ophthalmology*,
  - *The Association for Research in Vision and Ophthalmology*,
  - *American Diabetes Association*,
  - *Royal College of Ophthalmologists*,
  - *European Society of Ophthalmology*,
  - Polskie Towarzystwo Okulistyczne,
- Strony internetowe producentów,
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA, URPL).



Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 10 maja 2016 roku. (Aneks, Rozdz.A.1). Aktualizacyjne przeszukanie przeprowadzono 8 lipca 2016 roku.

### 5.2.6. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez dwóch analityków (MMi, EO). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (PR).

W analizie efektywności wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

## 5.3. Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia do/z badania,
- charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność grup, płeć, wiek, czas trwania cukrzycy, poziom HbA1c, średni wynik BCVA, grubość siatkówki, wcześniejsze stosowanie anty-VEGF, wcześniejszy zabieg FK, odsetek pacjentów z pseudofakcją),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, droga i częstość podania, dodatkowe terapie),

- okresu obserwacji,
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki badania (rodzaj badania, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, typ i podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTM, lokalizacja badania, sponsor).

## 5.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (MMi), według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została wykonana przez innego analityka (AST). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka.

## 5.5. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (MMi). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez drugiego analityka (AST).

### 5.5.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie. W analizie korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację FAS (*full analysis set*), a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników. W przypadku zmiennych ciągłych wyniki porównania przedstawiono w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości  $p$ .

W pierwszej kolejności brano pod uwagę dane z publikacji głównej, a w przypadku ich braku korzystano z publikacji dodatkowych oraz raportów ze stron producentów i raportów agencji rządowych (EMA, FDA).

Wykresy metaanaliz wraz z wynikami testu heterogeniczności umieszczono w Aneksie.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007/2010,

### 5.5.2. Porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie przeprowadzono w odniesieniu do punktów końcowych o takiej samej definicji, które były raportowane w badaniach dla AFL i RAN, tj. dla: zmiany BCVA, odsetka oczu uzyskujących poprawę BCVA o  $\geq 10$  i  $\geq 15$  liter, odsetka oczu z pogorszeniem BCVA o  $\geq 15$  liter, jakości życia oraz zmiany CRT. Ponadto w zakresie profilu bezpieczeństwa porównanie pośrednie przeprowadzono dla: utraty z badania (ogółem i z powodu AE), zgonów, nieoczonych zdarzeń niepożądanych ogółem, ocznych ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, nieocznych ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również najczęstszych szczegółowych ocznych zdarzeń niepożądanych tj. występujących u co najmniej 5% pacjentów w co najmniej jednym z ramion. Z uwagi na dostępność danych dla RAN analiza porównawcza została ograniczona do danych raportowanych w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem wg Büchera, w ramach którego każdy lek porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (FK) na podstawie wyznaczonego parametru RR lub MD wraz z przedziałem ufności. Następnie obliczono wartość parametru dla porównania między AFL / RAN a komparatorami, wykorzystując wzór poniżej:

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

gdzie:

$W_{AK}$  – łączny efekt dla A vs K,

$W_{BK}$  – łączny efekt dla B vs K,

$W_{AB}$  – łączny efekt dla A vs B,

$\overline{W}_p$  ( $\underline{W}_p$ ) – górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla  $W_p$ ,  $p = AK, BK, AB$ .

Uwaga: w przypadku ilorazu szans  $W$  oznacza  $\ln RR$ .

A – interwencja, B – komparator, K – grupa referencyjna.

Przy założeniu, że badania porównujące lek A ze wspólną referencją oraz porównujące lek B ze wspólną referencją były niezależne, błąd standardowy (SE) nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$$SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}.$$

$SE(W_{AK})$  oraz  $SE(W_{BK})$  otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W_p} - W_p}{2 \cdot u(1 - \frac{\alpha}{2})},$$

gdzie:

$$p = AK, BK$$

$u(1 - \frac{\alpha}{2})$  – kwantyl rozkładu  $N(0,1)$  rzędu  $1 - \frac{\alpha}{2}$ , gdzie:  $\alpha$  – poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności dla parametru  $W_{AB}$  obliczono z poniższych wzorów:

$$\underline{W_{AB}} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB}),$$

$$\overline{W_{AB}} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB}).$$

Jako wynik porównania pośredniego podano WMD lub RR dla porównania leku A z lekiem B wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności.

## 5.6. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

Ze względu na niewielką liczbę badań oraz ich zbliżoną metodykę kumulację ilościową przeprowadzono metodą *fixed effect model*. [114]

## 5.7. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono przy pomocy skali GRADE.

## 6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

### 6.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano łącznie 2802 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 90 publikacji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły łącznie 4 badania opisane w 20 publikacjach. Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

W toku przeszukania zidentyfikowano 2 badania pozwalające na bezpośrednie porównanie afliberceptu z fotokoagulacją laserową, przy czym zastosowane w nich kryteria włączenia były szersze niż populacja docelowa. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do analizy, porównujących bezpośrednio aflibercept i ranibizumab, w związku z czym na potrzeby porównania pośredniego włączono również 2 badania porównujące ranibizumab z fotokoagulacją laserową.

Ponadto zidentyfikowano jedno badanie (Protocol T) porównujące bezpośrednio aflibercept z ranibizumabem w dawce 0,3 mg i bewacyzumabem w dawce 1,25 mg. Ze względu na fakt, iż dawka ranibizumabu, jaką zastosowano w tym badaniu, jest niższa niż wskazana w ChPL praca nie została włączona do oceny skuteczności, natomiast uwzględniono ją w poszerzonej analizie bezpieczeństwa (Rozdz. 10.2).

Zidentyfikowane prace zostały poddane pełnej ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdz. 5.3. Szczegółowa charakterystyka znajduje się w Aneksie (A.2).

Proces selekcji publikacji prezentuje diagram PRISMA (Rysunek 6). Zestawienie włączonych badań przedstawia Tabela 14.

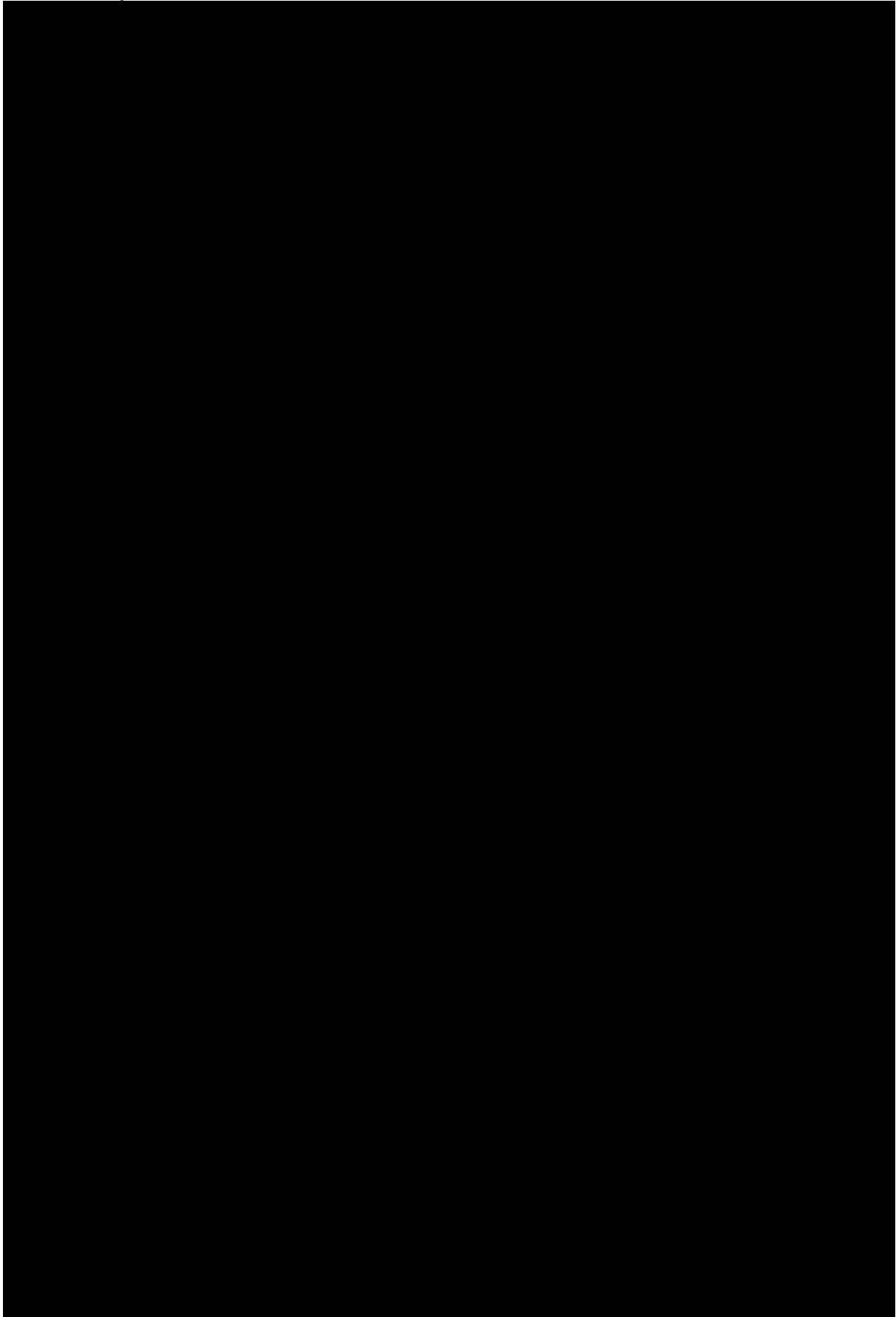
W wyniku wykonanego kontrolnie aktualizacyjnego przeszukania baz (8 lipca 2016 r.) nie zidentyfikowano żadnych nowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy

**Tabela 14.**  
Zestawienie badań włączonych do analizy

Badanie (Liczba publikacji)	Publikacja	Opis	Ref.
<b>AFL vs FK</b>			
<b>VISTA</b> (12)	Korobelnik 2014	Publikacja główna	[60]
	Brown 2015	Publikacja dodatkowa do badania (wyniki po 100 tyg.)	[115]

Badanie (Liczba publikacji)	Publikacja	Opis	Ref.
		Raport z CT	[116]
		Raport EMA 2014	[117]
	Do 2016a	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu (wyniki po 148 tyg.)	[118]
	Do 2016b	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu (wyniki dla podgrup: wcześniejsze stosowanie anty-VEGF)	[119]
	Metzig 2014	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu (wyniki dla podgrup HbA1c $\leq 8\%$ i $> 8\%$ )	[90]
	Brown 2014	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu (wyniki dla podgrup HbA1c $\leq 8\%$ i $> 8\%$ )	[120]
	Evans 2015	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu (wyniki dla podgrup HbA1c)	[121]
	Ogura 2015	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu (wyniki dla podgrup CRT $< 400 \mu\text{m}$ i $\geq 400 \mu\text{m}$ )	[122]
	Lorenz 2014	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu (wyniki dla podgrup BCVA $\geq 39$ liter do $\leq 60$ liter i $\geq 61$ liter do $\leq 73$ liter)	[123]
	Midena 2014	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu (wyniki dla podgrup BCVA)	[124]
	Korobelnik 2014	Publikacja główna	[60]
	Brown 2015	Publikacja dodatkowa do badania (wyniki po 100 tyg.)	[115]
		Raport z CT	[125]
		Raport EMA 2014	[117]
		Raport ze strony producenta	[126]
	Do 2016a	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu (wyniki po 148 tyg.)	[118]
<b>VIVID</b> (12)	Metzig 2014	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu (wyniki dla podgrup HbA1c $\leq 8\%$ i $> 8\%$ )	[90]
	Brown 2014	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu (wyniki dla podgrup HbA1c $\leq 8\%$ i $> 8\%$ )	[120]
	Evans 2015	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu (wyniki dla podgrup HbA1c)	[121]
	Ogura 2015	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu (wyniki dla podgrup CRT $< 400 \mu\text{m}$ i $\geq 400 \mu\text{m}$ )	[122]
	Lorenz 2014	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu (wyniki dla podgrup BCVA $\geq 39$ liter do $\leq 60$ liter i $\geq 61$ liter do $\leq 73$ liter)	[123]
	Midena 2014	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu (wyniki dla podgrup BCVA)	[124]
<b>RAN vs FK</b>			
	Mitchell 2011	Publikacja główna	[46]
<b>RESTORE</b> (4)	Mitchell 2013	Publikacja dodatkowa do badania	[127]
		Raport z CT	[128]
		Raport ze strony producenta	[129]
<b>REVEAL</b> (2)	Ish bashi 2015	Publikacja główna	[47]
		Raport z CT	[130]

**Rysunek 6.**  
**Schemat selekcji badań**



## 6.2. Charakterystyka badań klinicznych

### 6.2.1. Porównanie aflibercept vs fotokoagulacja laserowa

Zidentyfikowano dwa badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo AFL w porównaniu z FK w leczeniu pacjentów z DME:

- VIVID [60, 90, 115, 117, 118, 120–126],
- VISTA [60, 90, 115–124].

Oba badania zaprojektowano jako randomizowane (typ IIA wg AOTMiT), podwójnie zaślepione, wielośrodkowe próby kliniczne w układzie grup równoległych. Protokoły obu badań były niemal identyczne, z wyjątkiem drobnych różnic w kryteriach wykluczenia, uwzględnionych czynnikach stratyfikujących oraz lokalizacji badania. Badanie VISTA prowadzone było w USA, natomiast badanie VIVID w Europie, Japonii i Australii. W obu badaniach randomizację przeprowadzono komputerowo za pomocą interaktywnego systemu głosowego lub internetowego (IVRS lub IWRS), ze stratyfikacją ze względu na zawał mięśnia sercowego lub udar w wywiadzie w badaniu VISTA oraz region geograficzny (Europa / Australia vs Japonia) w badaniu VIVID. Z uwagi na zastosowaną metodę randomizacji ukrycie kodu alokacji można uznać za prawidłowe. W badaniach zastosowano zaślepienie pacjentów oraz badaczy oceniających pacjentów, jak również oceniających wyniki uzyskane w OCT, a sposób zaślepienia otrzymywanej interwencji uznano za prawidłowy. Osoba wykonująca zabieg nie była zaślepiona, aczkolwiek nie brała ona udziału w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa. Losy wszystkich pacjentów były właściwie śledzone przez cały okres obserwacji. Jakość metodologiczną badań oceniono na 5 pkt w skali Jadad, wskazując tym samym na ich bardzo dobrą wartość metodologiczną.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach była średnia zmiana BCVA po 52 tyg. Do pozostałych ocenianych punktów końcowych należały: odsetek oczu, w których wystąpiła poprawa BCVA o  $\geq 10$  oraz  $\geq 15$  liter w stosunku do wartości początkowych, odsetek oczu, w których wystąpiło pogorszenie BCVA o  $\geq 10$  oraz  $\geq 15$  liter w stosunku do wartości początkowych, odsetek oczu, w których wystąpiła  $\geq 2$ -stopniowa poprawa w skali DRSS, zmiana grubości siatkówki w polu centralnym w OCT, zmiana jakości życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25) oraz bezpieczeństwo. Wyniki z zakresu skuteczności terapii analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych leczeniu, dla których dostępny był co najmniej jeden wynik *post-baseline* (tzw. *full analysis set*, co odpowiada analizie mITT). Bezpieczeństwo oceniano w grupie chorych, którzy faktycznie otrzymali dany lek. Oba badania ukierunkowano na wykrycie różnic pomiędzy interwencjami z założoną wyjściową hipotezą przewagi (*superiority*) afliberceptu nad FK. Sponsorem obu badań była firma Bayer HealthCare.

Populację badań stanowili dorośli pacjenci, z cukrzycą typu 1 lub 2, z DME wtórnym do cukrzycy, obejmującym centrum plamki (zdefiniowane jako pogrubienie siatkówki obejmującej centralny obszar o średnicy 1 mm w badaniu OCT) bez względu na typ DME, u których stwierdzono zaburzenia



widzenia wynikające z DME (BCVA na poziomie 73–24 liter wg ETDRS). Ponadto u pacjentów w badaniu VIVID wymagana była grubość siatkówki (CRT)  $\geq 300$   $\mu\text{m}$ . Do badań kwalifikowano wyłącznie jedno oko u danego pacjenta. Z badań wykluczano m.in. pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą w opinii badacza (badanie VISTA) lub z HbA1c  $> 12\%$  (badanie VIVID).

Łącznie w obu badaniach udział wzięło 872 pacjentów, z czego 286 przydzielono losowo do grupy przyjmującej aflibercept w schemacie 2q8, 290 do grupy przyjmującej aflibercept w schemacie 2q4 oraz 286 do grupy, w której zastosowano fotokoagulację laserową. Ze względu na fakt, iż jedynie schemat 2q8 uzyskał rejestrację w leczeniu DME, grupę stosującą aflibercept w schemacie 2q4 pominięto w analizie klinicznej. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w obu badaniach była zbliżona, z wyjątkiem odsetka pacjentów pochodzenia azjatyckiego (2% w VISTA vs 20% w VIVID), odsetka pacjentów leczonych wcześniej lekami anti-VEGF (43% w VISTA vs 9% w VIVID) oraz CRT (483  $\mu\text{m}$  w VISTA vs 520  $\mu\text{m}$  w VIVID). Charakterystyka wyjściowa pacjentów w grupie AFL (2q8) i FK w obu badaniach była zbliżona. Średni wiek wynosił 63,6 roku w ramieniu AFL i 62,8 roku w grupie FK, a wartość BCVA wynosiła 59,1 i 60,2 odpowiednio w grupie AFL i FK. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 15,8 roku zarówno w grupie AFL jak i FK, a średnie stężenie HbA1c wynosiło 7,8% i 7,6% odpowiednio w grupie AFL i FK. Odsetek pacjentów z HbA1c  $> 8\%$  wynosił 33–38% w ramieniu AFL i 29–32% w grupie kontrolnej (łącznie 65%). Z kolei odsetek pacjentów z wyjściowym BCVA  $\geq 60$  liter wynosił ok 70% (Tabela 17). W badaniach nie podano informacji odnośnie odsetka pacjentów z rozlanym DME.

W obu badaniach aflibercept podawano w dawce 2 mg w postaci comiesięcznych iniekcji doszkliskowych w pięciu kolejnych dawkach, a następnie iniekcje wykonywano w odstępach dwumiesięcznych. Ponadto, u pacjentów przeprowadzono pozorowaną FK na początku badania oraz podczas kolejnych wizyt, gdy spełnione zostały kryteria do ponownego zabiegu (nie częściej niż co 12 tyg.). W grupie kontrolnej, u pacjentów przeprowadzono zabieg FK w oparciu o zmodyfikowany protokół ETDRS na początku badania oraz podczas kolejnych wizyt, gdy spełnione zostały kryteria do ponownego zabiegu (nie częściej niż co 12 tyg.). Ponadto pacjenci otrzymywali pozorowaną iniekcję do ciała szklistego. Pacjenci mogli dodatkowo otrzymać terapię ratunkową, tj. zabieg FK w przypadku pacjentów z grupy AFL lub aflibercept (2q8) w grupie FK, począwszy od 24 tyg., jeżeli spełniony był jeden z poniższych warunków:

- pogorszenie BCVA o  $\geq 10$  liter na dwóch kolejnych wizytach lub
- pogorszenie BCVA o  $\geq 15$  liter na każdej pierwszej wizycie od najlepszego poprzedniego pomiaru i wartość BCVA gorsza od wartości początkowej.

Łącznie w obu badaniach terapię ratunkową zastosowano u 4% pacjentów z grupy AFL 2q8 oraz u 28% pacjentów z grupy FK (Tabela 16).

W obu badaniach w analizie głównej przedstawiono wyniki z zastosowaniem metody imputacji brakujących danych polegającej na podaniu chronologicznie ostatniej z udokumentowanych wartości (metoda LOCF, ang. *last observation carried forward*), bez uwzględnienia wyników uzyskanych po

zastosowaniu terapii ratunkowej. Dodatkowo dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono analizę wrażliwości (aLOCF), w której uwzględniono wyniki uzyskane przez pacjentów po zastosowaniu terapii ratunkowej.

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano po 52 tyg., natomiast oba badania kontynuowano do 148 tyg.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badań przedstawiono poniżej (Tabela 15), natomiast szczegółową charakterystykę badań zamieszczono w Aneksie (Rozdz. A.2).

**Tabela 15.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach dla porównania AFL vs FK

Badanie	Grupa	N	Wiek [lata] <sup>a</sup>	Kobiety [%]	Rozlane DME [%]	BCVA <sup>a</sup>	Cukrzyca [lata] <sup>a</sup>	HbA1c <sup>a</sup>	Leczenie anti-VEGF [%]	CRT [ $\mu$ m] <sup>a</sup>
VISTA <sup>b</sup>	AFL	151	63,1 (9,4)	48,3	bd	59,4 (10,9)	17,6 (11,5)	7,9 (1,6)	45	479 (154)
	FK	154	61,7 (8,7)	44,8	bd	59,7 (10,9)	17,2 (9,5)	7,6 (1,7)	41	483 (153)
VIVID <sup>b</sup>	AFL	135	64,2 (7,8)	34,8	bd	58,8 (11,2)	14,1 (8,9)	7,7 (1,4)	11	518 (147)
	FK	132	63,9 (8,6)	40,9	bd	60,8 (10,6)	14,5 (9,8)	7,7 (1,3)	10	540 (152)

a) Średnia (SD).

b) W badaniu pacjentów randomizowano do grupy: AFL 2q8, AFL 2q4 oraz FK. Ze względu na obszar niniejszej analizy nie uwzględniono grupy AFL 2q4.

**Tabela 16.**  
Odsetek pacjentów u których zastosowano terapię ratunkową

Badanie	AFL <sup>a</sup> [n/N (%)]	FK [n/N (%)]
VISTA	1/152 (0,7%)	48/154 (31,2%)
VIVID	11/135 (8,1%)	32/133 (24,1%)

a) AFL 2q8.

**Tabela 17.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w odniesieniu do wyjściowego HbA1c i BCVA

Badanie	HbA1c [%]		BCVA [litery]			
	≤8%	>8%	<40	≥40 - <55	≥55 - <65	≥65
VIVID (N = 403)	65%	35%	7%	17%	31%	44%
VISTA (N = 459)	65%	35%	8%	19%	35%	39%

Kolorem szarym oznaczono wartości parametrów odnoszące się do populacji docelowej.

## 6.2.2. Porównanie ranibizumab vs fotokoagulacja laserowa

Zidentyfikowano dwa badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ranibizumabu w porównaniu z fotokoagulacją laserową w leczeniu pacjentów z DME:

- REVEAL [47, 130],

- RESTORE [46, 127–129].

Oba badania zaprojektowano jako randomizowane (typ IIA wg AOTMIT), podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe próby kliniczne w układzie grup równoległych. Badanie REVEAL przeprowadzono wyłącznie w populacji azjatyckiej, podczas gdy badanie RESTORE prowadzone było w Europie, Turcji, Kanadzie i Australii. W obu badaniach randomizację przeprowadzono centralnie, przy użyciu systemu komputerowego, przy czym nie podano informacji pozwalających na określenie, czy ukrycie kodu alokacji było prawidłowe. W badaniach zastosowano zaślepienie pacjentów oraz badaczy oceniających pacjentów, a sposób zaślepienia otrzymywanej interwencji należy uznać za prawidłowy. Osoba wykonująca zabieg (iniekcję do ciała szklistego lub pozorowaną iniekcję) nie była zaślepiena, aczkolwiek nie brała ona udziału w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa. Losy wszystkich pacjentów były właściwie śledzone przez cały okres obserwacji. Jakość metodologiczną badań oceniono na 5 pkt w skali Jadad, wskazując tym samym na ich bardzo dobrą wartość metodologiczną.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach była średnia zmiana BCVA od 1 do 12 mies. Do pozostałych ocenianych punktów końcowych należały m.in: średnia zmiana BCVA po 12 mies., odsetek oczu, w których wystąpiła poprawa BCVA o  $\geq 5$ ,  $\geq 10$  oraz  $\geq 15$  liter w stosunku do wartości początkowych, odsetek oczu, w których wystąpiło pogorszenie BCVA o  $\geq 5$ ,  $\geq 10$  oraz  $\geq 15$  liter w stosunku do wartości początkowych, zmiana grubości siatkówki w polu centralnym w OCT, zmiana jakości życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25, EQ-5D) oraz bezpieczeństwo. Wyniki z zakresu skuteczności terapii analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych leczeniu, dla których dostępny był co najmniej jeden wynik *post-baseline* (tzw. *full analysis set*, co odpowiada analizie MITT). Bezpieczeństwo oceniano w grupie chorych, którzy faktycznie otrzymali dany lek i dla których były dostępne wyniki. Oba badania ukierunkowano na wykrycie różnic pomiędzy interwencjami z założoną wyjściową hipotezą przewagi (*superiority*) ranibizumabu nad FK. Sponsorem obu badań była firma Novartis.

Populację badań stanowili dorośli pacjenci, z cukrzycą typu 1 lub 2, z DME o typie ogniskowym lub rozlanym, z HbA1c  $\leq 10\%$ , u których stwierdzono zaburzenia widzenia wynikające z DME (BCVA na poziomie 78–39 liter wg ETDRS). Do badań kwalifikowano wyłącznie jedno oko u danego pacjenta.

Łącznie w obu badaniach udział wzięło 741 pacjentów, z czego 249 przydzielono losowo do grupy przyjmującej ranibizumab w schemacie PRN, 250 do grupy przyjmującej ranibizumab w skojarzeniu z FK oraz 242 do grupy, w której zastosowano wyłącznie fotokoagulację laserową. W niniejszej analizie grupę, w której u wszystkich pacjentów stosowano iniekcje ranibizumabu w skojarzeniu z FK, pominięto. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w grupie RAN i FK w obu badaniach była zbliżona. Skumulowane dane z obu prac wskazują, że średni wiek w obu badaniach wynosił 61,8 roku w ramieniu RAN i 62,5 roku w grupie FK, a wartość BCVA wynosiła 61,8 i 60,4 odpowiednio w grupie RAN i FK. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 13,2 roku w ramieniu RAN i 12,1 roku w grupie FK, a średnie stężenie HbA1c wynosiło 7,4% w obu grupach. W badaniu RESTORE odsetek pacjentów z rozlanym DME w grupie RAN wynosił 38,8%, a z kolei w badaniu REVEAL rozlane DME odnotowano u 67,7%.

W obu badaniach ranibizumab podawano w dawce 0,5 mg w postaci comiesięcznych iniekcji doszkliskowych w trzech kolejnych dawkach. Następnie iniekcje podawano w przypadku, gdy nie uzyskano stabilnych wyników BCVA (schemat PRN). Ponadto, u pacjentów przeprowadzono pozorowaną FK na początku badania oraz podczas kolejnych wizyt, gdy spełnione zostały kryteria do ponownego zabiegu (nie częściej niż co 12 tyg.). W grupie kontrolnej, u pacjentów przeprowadzono zabieg FK w oparciu o protokół ETDRS na początku badania oraz podczas kolejnych wizyt, gdy spełnione zostały kryteria do ponownego zabiegu (nie częściej niż co 12 tyg.). Ponadto pacjenci otrzymywali pozorowaną iniekcję do ciała szklistego. W badaniu REVEAL dozwolone było zastosowanie leczenia ratunkowego w postaci zabiegu FK, jednakże w tym przypadku leczenie RAN było przerywane.

W obu badaniach zastosowano metodę imputacji brakujących danych, polegającą na podaniu chronologicznie ostatniej z udokumentowanych wartości (metoda LOCF, ang. *last observation carried forward*).

Okres obserwacji w badaniach wynosił 12 mies., przy czym pacjenci, którzy ukończyli badanie RESTORE mogli brać udział w przedłużonej fazie badania, trwającej 24 mies., w trakcie której wszyscy pacjenci stosowali ranibizumab.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki populacji docelowej przedstawiono poniżej (Tabela 18), natomiast szczegółową charakterystykę badań zamieszczono w Aneksie (Rozdz. A.2).

**Tabela 18.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach dla porównania RAN vs FK

Badanie	Grupa	N	Wiek [lata] <sup>a</sup>	Kobiety [%]	Rozlane DME [%]	BCVA <sup>a</sup>	Cukrzyca [lata] <sup>a</sup>	HbA1c <sup>a</sup>	Leczenie anty-VEGF [%]	CRT [µm]
RESTORE <sup>b</sup>	RAN	116	62,9 (9,29)	37,1	38,8	64,8 (10,11)	15,23 (9,91)	7,23 (1,08)	bd	427 (118)
	FK	111	63,5 (8,81)	47,7	46,8	62,4 (11,11)	12,93 (9,02)	7,28 (1,11)	bd	412 (124)
REVEAL <sup>b</sup>	RAN	133	60,7 (9,37)	39,1	67,7	58,8 (10,93)	11,21 (8,20)	7,5 (1,02)	bd	419 (152)
	FK	131	61,5 (9,68)	42,7	58,0	58,4 (10,56)	11,21 (8,20)	7,5 (1,10)	bd	395 (122)

a) Średnia (SD).

b) W badaniu pacjentów randomizowano do grupy: RAN, RAN + FK oraz FK. Ze względu na obszar niniejszej analizy nie uwzględniono grupy RAN + FK.

### 6.2.3. Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego AFL vs RAN

W związku z brakiem badań oceniających bezpośrednio aflibercept względem ranibizumabu konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego. Zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego na podstawie dostępnych doniesień naukowych poprzedzono analizą homogeniczności odnalezionych badań.

Odnalezione badania są zgodne pod względem zastosowanej metodyki. Wszystkie zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. We wszystkich pracach zastosowano podwójne zaślepienie. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach VISTA, VIVID była średnia zmiana wyniku BCVA po 52 tyg., podczas gdy w badaniach dla ranibizumabu oceniano średnią zmianę BCVA w okresie 1–12 mies., aczkolwiek dostępne były również wyniki dla zmiany BCVA po 12 mies. Wszystkie badania zaprojektowano w celu wykazania przewagi badanej interwencji nad FK. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali leczenie oraz zostali poddani co najmniej jednemu pomiarowi *post-baseline* (populacja FAS, co odpowiada analizie mITT).

We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci z DME oraz cukrzycą typu 1 lub 2, przy czym w badaniach dla afliberceptu kwalifikowano pacjentów z DME z zajęciem centrum plamki, podczas gdy w pracach oceniających ranibizumab włączano pacjentów z ogniskowym lub rozlanym typem DME, bez jednoznacznego odniesienia do zajęcia centrum plamki. Zgodnie z klasyfikacją CSME wyróżnia się typ ogniskowy lub rozlany. Ze względu na brak wyników w podgrupach dla AFL, które by ściśle odpowiadały populacji docelowej, porównanie pośrednie przeprowadzono w populacji ogólnej badań. Heterogeniczność między badaniami obserwowano również w zakresie nasilenia zaburzeń widzenia. Do badań VIVID i VISTA kwalifikowano pacjentów z BCVA na poziomie 73–24 liter, podczas gdy w badaniach RESTORE i REVEAL dopuszczano pacjentów z BCVA na poziomie 78–39 liter, przy czym średni wyjściowy poziom BCVA w poszczególnych badaniach wynosił od 58,6 do 63,6. Pewne różnice między badaniami zaobserwowano również w odniesieniu do stężenia HbA1c. Do badań oceniających aflibercept kwalifikowano pacjentów z kontrolowaną cukrzycą w opinii badacza (VISTA) lub z  $HbA1c \leq 12\%$ , podczas gdy do badań RESTORE i REVEAL kwalifikowano chorych z  $HbA1c \leq 10\%$ . Średnie stężenie HbA1c wynosiło od 7,6% do 7,9% w badaniach dla afliberceptu i od 7,2% do 7,5% w badaniach oceniających ranibizumab.

Wszystkie badania były spójne w zakresie zastosowanego komparatora, którym był zabieg FK przeprowadzany w 1. dniu, a następnie w zależności od potrzeb (nie częściej niż co 12 tyg.).

Efekty terapeutyczne uzyskiwane w grupach kontrolnych (FK) badań dla AFL i RAN były zbliżone, a niewielkie różnice nie mają znaczenia klinicznego, a ponadto wykazują niespójność, gdyż w przypadku średniej zmiany BCVA nieznacznie większą poprawę obserwowano w grupie kontrolnej badań dla RAN, podczas gdy odsetek oczu uzyskujących poprawę o  $\geq 10$  liter był wyższy w grupach kontrolnych badań dla AFL. Wobec powyższego wydaje się, że te drobne rozbieżności pomiędzy grupami kontrolnymi badań dla AFL i RAN można przypisać czynnikom losowym (Tabela 19).

Podsumowując, uwzględnione w analizie badania są homogeniczne w zakresie metodyki oraz terapii stosowanej w grupie kontrolnej. Przeprowadzona ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy klinicznej badania różnią się pomiędzy sobą w pewnym stopniu, głównie w obszarach związanych z charakterystyką populacji docelowej, aczkolwiek odpowiedź na leczenie w grupach kontrolnych badań dla AFL i RAN była zbliżona. Wobec powyższego można przyjąć, że pomimo różnic w kryteriach włączenia pacjentów w poszczególnych badaniach, rzeczywiste obciążenie

pacjentów było porównywalne, co uzasadnia przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Porównanie pośrednie przeprowadzono przy uwzględnieniu wyników raportowanych po 12 mies. (52 tyg.).

Najważniejsze informacje dotyczące badań przedstawiono poniżej (Tabela 20), natomiast szczegółowa ich charakterystyka znajduje się w Aneksie (Rozdz. A.2)

**Tabela 19.**  
Wartości uzyskiwane w grupie kontrolnej FK (OB = 52 tyg.)

Punkt końcowy	VIVID, VISTA	RESTORE, REVEAL
Zmiana BCVA [średnia (SD)]	0,66 (11,65)	1,38 (9,83)
Poprawa BCVA o $\geq 10$ liter	22%	14%
Poprawa BCVA o $\geq 15$ liter	8%	8%
Pogorszenie BCVA o $\geq 15$ liter	10%	6%
Zmiana CRT [średnia (SD)]	-70,02 (160,17)	-59,85 (133,89)

Tabela 20.  
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej

Cecha	VISTA	VIVID	RESTORE	REVEAL
<b>Metodyka</b>				
<b>Porównanie</b>	AFL vs FK <sup>a</sup>	AFL vs FK <sup>a</sup>	RAN vs FK <sup>b</sup>	RAN vs FK <sup>b</sup>
<b>Randomizacja</b>	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>Podwójne zaślepienie</b>	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>Utrata z badania</b>	6,5% vs 7,1% <sup>c</sup>	11% vs 15% <sup>c</sup>	12% vs 12%	7,5% vs 17%
<b>I-rzędowy punkt końcowy</b>	Zmiana BCVA po 52 tyg.	Zmiana BCVA po 52 tyg.	Zmiana BCVA 1–12 mies.	Zmiana BCVA 1–12 mies.
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
<b>Analiza</b>	<b>skuteczności</b>	mITT (FAS)	mITT (FAS)	mITT (FAS)
	<b>bezpieczeństwa</b>	mITT	mITT	mITT
<b>Okres obserwacji</b>	148 tyg. (wyniki po 52, 100 i 148 tyg.)	148 tyg. (wyniki po 52, 100 i 148 tyg.)	12 mies.	12 mies.
<b>Populacja</b>				
<b>Liczebność</b>	151 vs 154	135 vs 132	116 vs 111	133 vs 131
<b>Średni wiek w latach</b>	63,1 vs 61,7	64,2 vs 63,9	62,9 vs 63,5	60,7 vs 61,5
<b>Odsetek kobiet</b>	48% vs 45%	35% vs 41%	37% vs 48%	39% vs 43%
<b>Średnia BCVA</b>	59,4 vs 59,7	58,8 vs 60,8	64,8 vs 62,4	58,8 vs 58,4
<b>Średni HbA1c</b>	7,9 vs 7,6	7,7 vs 7,7	7,2 vs 7,3	7,5 vs 7,5
<b>Czas trwania cukrzycy w latach</b>	17,6 vs 17,2	14,1 vs 15,4	15,2 vs 12,9	11,21 vs 11,21
<b>Interwencja i komparator</b>				
<b>Interwencja</b>	AFL 2 mg w schemacie 2q8	AFL 2 mg w schemacie 2q8	RAN 0,5 mg w schemacie PRN	RAN 0,5 mg w schemacie PRN
<b>Komparator</b>	FK	FK	FK	FK
<b>Okres podawania interwencji</b>	148 tyg.	148 tyg.	12 mies.	12 mies.

a) W badaniu pacjentów randomizowano do grupy: AFL 2q8, AFL 2q4 oraz FK. Ze względu na obszar niniejszej analizy nie uwzględniono grupy AFL 2q4.

- b) W badaniu pacjentów randomizowano do grupy: RAN, RAN + FK oraz FK. Ze względu na obszar niniejszej analizy nie uwzględniono grupy RAN + FK.
- c) Utrata z badania w 52 tyg.



## 7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA AFLIBERCEPT VS FOTOKOAGULACJA LASEROWA

### 7.1. Zmiana BCVA

Zmiana BCVA względem wartości wyjściowych była pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu VISTA i VIVID.

Metaanaliza wyników wykazała, że średnia zmiana BCVA po 52 tyg. była istotnie statystycznie większa w grupie AFL w porównaniu z FK (MD = 10,01 [8,32; 11,69]), a zaobserwowana różnica oznacza poprawę widzenia o 10 liter, czyli o 2 linie. Uzyskane rezultaty utrzymywały się w dłuższym okresie obserwacji (Tabela 21).

Analiza wrażliwości z uwzględnieniem wyników uzyskanych po zastosowaniu terapii ratunkowej (aLOCF) potwierdziła rezultaty uzyskane w analizie głównej. Wyniki w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy poziom HbA1c oraz BCVA były spójne z rezultatami dla całej badanej populacji (Tabela 22, Tabela 23). Istotną statystycznie przewagę AFL nad FK obserwowano także w podgrupie z wyjściowym HbA1c  $\leq 8\%$  ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 22). Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.3.1).

**Tabela 21.**  
Średnia zmiana BCVA dla porównania AFL vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]

Badanie	OB [tyg.]	AFL		FK		MD/WMD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
VISTA	52	151	10,7 (8,2)	154	0,2 (12,5)	<b>10,50 [8,13; 12,87]</b>	<0,0001	W
VIVID	52	135	10,7 (9,3)	132	1,2 (10,6)	<b>9,50 [7,11; 11,89]</b>	<0,0001	W
Metaanaliza	52	286	bd	286	bd	<b>10,01 [8,32; 11,69]</b>	p = 0,5605; I <sup>2</sup> = 0%	W
VISTA	100	151	11,1 (10,7)	154	0,9 (13,9)	<b>10,20 [7,42; 12,98]</b>	<0,0001	W
VIVID	100	135	9,4 (10,5)	132	0,7 (11,8)	<b>8,70 [6,02; 11,38]</b>	<0,0001	W
Metaanaliza	100	286	bd	286	bd	<b>9,42 [7,49; 11,35]</b>	p = 0,4466; I <sup>2</sup> = 0%	W
VISTA	148	bd	10,5 (bd)	bd	1,4 (bd)	<b>9,1 (bd)<sup>c</sup></b>	<0,0001	Ś
VIVID	148	bd	11,7 (bd)	bd	1,6 (bd)	<b>9,7 [6,5; 12,9]<sup>b</sup></b>	<0,0001	Ś

a) Wartość p podana przez autorów publikacji. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Różnica pomiędzy grupami wyliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM), (97,5% CI) z dostosowaniem względem regionu (Europa/Australia vs Japonia).

c) Obliczenia własne.

Tabela 22.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy HbA1c w odniesieniu do średniej zmiany BCVA dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg.)

Podgrupa	VIVID, VISTA		p <sup>a</sup>
	AFL	FK	
Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]			
HbA1c ≤ 8%	10,9	1,1	<0,0001
HbA1c > 8%	10,3	-0,3	<0,0001

a) Wartość parametru p dla porównania grup podana przez autorów badania.

Tabela 23.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy BCVA w odniesieniu do średniej zmiany BCVA dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg.)

Podgrupa	VIVID		VISTA	
	AFL	FK	AFL	FK
Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]				
BCVA <40 liter	20,6	2,8	14,5	-4,7
BCVA 40 do <55 liter	10,2	-0,1	9,4	5,2
BCVA 55 do >65 liter	11,5	2,4	11,7	1,6
BCVA ≥65 liter	8,1	0,5	9,4	-1,8
BCVA 39–60 liter	11,3	2,5	11,4	2,6
BCVA 61–73	8,6	0,7	9,9	-0,4

## 7.2. Poprawa BCVA

Metaanaliza wyników wykazała, że AFL w porównaniu z FK istotnie statystycznie zwiększał odsetek oczu uzyskujących poprawę o ≥10 oraz ≥15 liter na tablicy ETDRS po 52 tyg. (Tabela 24). Odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥10 liter wynosił 56% w grupie AFL i był 2,5-krotnie wyższy niż w ramieniu FK, w którym wynosił 22%. Z kolei odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥15 liter wynosił 32% w ramieniu AFL i był 4-krotnie wyższy niż w ramieniu FK, w którym wynosił 8%. Podobne rezultaty uzyskano w dłuższym okresie obserwacji (Tabela 24).

Tabela 24.

Odsetek oczu z poprawą widzenia dla porównania AFL vs FK

Badanie	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
Poprawa BCVA o ≥10 liter							
VISTA	52	88/151 (58%)	30/154 (19%)	<b>2,99 [2,11; 4,24]</b>	3 [3; 4]	<0,0001	W
VIVID	52	72/135 (53%)	34/132 (26%)	<b>2,07 [1,49; 2,88]</b>	4 [3; 7]	<0,0001	W
Metaanaliza	52	160/286 (56%)	64/286 (22%)	<b>2,50 [1,97; 3,17]</b>	[3; 4]	p = 0,1317 I <sup>2</sup> = 56%	W
VISTA	100	90/151 (60%)	43/154 (28%)	<b>2,13 [1,60; 2,84]</b>	4 [3; 5]	<0,0001	W

Badanie	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
VIVID	100	67/135 (50%)	33/132 (25%)	<b>1,99 [1,41; 2,79]</b>	5 [3; 8]	<0,0001	W
Metaanaliza	100	157/286 (55%)	76/286 (26%)	<b>2,07 [1,66; 2,58]</b>	4 [3; 5]	p = 0,7490 I <sup>2</sup> = 0%	W
VIVID	148	bd	bd	<b>26,7 [13,6; 39,9]<sup>b</sup></b>	nd	<0,0001	Ś
<b>Poprawa BCVA o ≥15 liter</b>							
VISTA	52	47/151 (31%)	12/154 (8%)	<b>3,99 [2,21; 7,23]</b>	5 [4; 7]	<0,0001	W
VIVID	52	45/135 (33%)	12/132 (9%)	<b>3,67 [2,03; 6,61]</b>	5 [3; 7]	<0,0001	W
Metaanaliza	52	92/286 (32%)	24/286 (8%)	<b>3,83 [2,52; 5,82]</b>	5 [4; 6]	p = 0,8409 I <sup>2</sup> = 0%	W
VISTA	100	50/151 (33%)	20/154 (13%)	<b>2,55 [1,60; 4,07]</b>	5 [4; 10]	<0,0001	W
VIVID	100	42/135 (31%)	16/132 (12%)	<b>2,57 [1,52; 4,33]</b>	6 [4; 11]	0,0001	W
Metaanaliza	100	92/286 (32%)	36/286 (12%)	<b>2,56 [1,80; 3,62]</b>	6 [4; 8]	p = 0,9852 I <sup>2</sup> = 0%	W
VIVID	148	bd	bd	<b>23,2 [11,0; 35,5]<sup>b</sup></b>	nd	0,0001	Ś

a) Wartość p podana przez autorów publikacji. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Skorygowana różnica między grupami z dostosowaniem do regionu geograficznego (Europa/Australia vs Japonia); [97,5% CI].

### 7.3. Pogorszenie BCVA

Metaanaliza wyników wykazała, że AFL w porównaniu z FK istotnie statystycznie zmniejszał odsetek oczu z pogorszeniem BCVA o ≥15 liter na tablicy ETDRS po 52 tyg. (Tabela 25). Odsetek oczu z pogorszeniem BCVA o ≥15 liter był mniejszy niż 1% w grupie AFL, podczas gdy w ramieniu FK wynosił 10%. Podobne rezultaty uzyskano w dłuższym okresie obserwacji (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
**Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia dla porównania AFL vs FK**

Badanie	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
<b>Pogorszenie BCVA o <math>\geq 10</math> liter</b>							
VISTA	100	2/151 (1%)	30/154 (19%)	<b>0,07 [0,02; 0,28]</b>	6 [5; 9]	<0,0001	W
VIVID	100	5/135 (4%)	25/132 (19%)	<b>0,20 [0,08; 0,50]</b>	7 [5; 13]	<0,0001	W
Metaanaliza	100	7/286 (2%)	55/286 (19%)	<b>0,13 [0,06; 0,27]</b>	6 [5; 9]	p = 0,2084 I <sup>2</sup> = 37%	W
<b>Pogorszenie BCVA o <math>\geq 15</math> liter</b>							
VISTA	52	1/151 (1%)	14/154 (9%)	<b>0,07 [0,01; 0,55]</b>	12 [8; 27]	bd	W
VIVID	52	0/135 (0%)	14/132 (11%)	<b>0,03 [0,002; 0,56]</b>	10 [7; 20]	bd	W
Metaanaliza	52	1/286 (<1%)	28/286 (10%)	<b>0,05 [0,01; 0,27]</b>	11 [8; 18]	p = 0,6580 I <sup>2</sup> = 0%	W
VISTA	100	1/151 (1%)	15/154 (10%)	<b>0,07 [0,01; 0,51]</b>	12 [8; 24]	0,0004	W
VIVID	100	2/135 (1%)	17/132 (13%)	<b>0,12 [0,03; 0,49]</b>	9 [6; 19]	0,0002	W
Metaanaliza	100	3/286 (1%)	32/286 (11%)	<b>0,09 [0,03; 0,30]</b>	10 [8; 16]	p = 0,6750 I <sup>2</sup> = 0%	W

a) Wartość p podana przez autorów publikacji. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

## 7.4. Zmiana jakości życia

Metaanaliza wyników wykazała, że poprawa jakości życia związana z widzeniem do bliży wg kwestionariusza NEI VFQ była numerycznie większa u pacjentów z grupy AFL w porównaniu z grupą FK po 52 tyg., jak i w dłuższym okresie obserwacji, aczkolwiek zaobserwowane różnice nie przekroczyły progu istotności statystycznej (Tabela 26). Metaanaliza wyników wykazała również, że poprawa jakości życia związana z widzeniem do dali wg kwestionariusza NEI VFQ była numerycznie większa u pacjentów z grupy AFL w porównaniu z grupą FK. Istotną statystycznie różnicę między grupami zaobserwowano po 100 tyg. w badaniu VISTA (8,5 vs 6,1, p = 0,072). (Tabela 26). Szczegółowe omówienie i interpretacja uzyskanych wyników znajduje się w Rozdz. 14.

**Tabela 26.**  
**Zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 dla porównania AFL vs FK**

Badanie	OB [tyg.]	AFL		FK		MD/WMD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
<b>Widzenie do bliży</b>								
VISTA	52	146	9,4 (18,5)	151	5,4 (20,4)	4,00 [-0,43; 8,43]	0,0323	Ś
VIVID	52	134	5,3 (19,06)	120	3,5 (16,77)	1,80 [-2,61; 6,21]	0,5537	Ś
Metaanaliza	52	280	bd	271	bd	2,90 [-0,23; 6,02]	p = 0,4900; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
VISTA	100	151	12,8 (21,4)	154	8,1 (22,1)	4,70 [-0,18; 9,58]	0,0218	Ś
VIVID	100	135	7,0 (bd)	136	4,8 (bd)	-0,74 [-5,25; 3,78] <sup>b</sup>	0,7144	Ś
VIVID	148	bd	bd	bd	bd	0,72 [-4,08; 5,52] <sup>b</sup>	0,7361	N

Badanie	OB [tyg.]	AFL	FK	MD/WMD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G		
<b>Widzenie do dali</b>								
VISTA	52	147	7,3 (19,3)	151	6,7 (19,8)	0,60 [-3,84; 5,04]	0,4067	Ś
VIVID	52	134	5,3 (18,47)	120	2,3 (15,92)	3,00 [-1,23; 7,23]	0,8498	Ś
Metaanaliza	52	281	bd	271	bd	1,86 [-1,20; 4,92]	p = 0,4430; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
VISTA	100	151	8,5 (bd)	154	6,1 (bd)	<b>2,4<sup>c</sup></b>	0,0072	Ś
VIVID	100	135	4,9 (bd)	136	2,2 (bd)	-1,30 [-6,00; 3,39] <sup>b</sup>	0,5325	Ś
VIVID	148	bd	bd	bd	bd	-0,46 [-5,34; 4,42] <sup>b</sup>	0,8323	N

a) Wartość p podana przez autorów publikacji. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Różnica pomiędzy grupami wyliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM), (97,5% CI) z dostosowaniem względem regionu (Europa/Australia vs Japonia).

c) Obliczenia własne.

## 7.5. Zmiana CRT

Metaanaliza wyników wykazała, że średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej (CRT) po 52 tyg. było istotnie statystycznie większe w grupie AFL w porównaniu z FK (MD = -118,56 [-143,90; -93,22]). Przewagę AFL nad FK potwierdzono również w dłuższym okresie obserwacji (Tabela 27).

Tabela 27.  
Średnia zmiana CRT dla porównania AFL vs FK [µm]

Badanie	OB [tyg.]	AFL		FK		MD/WMD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
VISTA	52	151	-183,1 (153,5)	154	-73,3 (176,7)	<b>-109,80 [-146,93; -72,67]</b>	<0,0001	W
VIVID	52	135	-192,4 (149,9)	132	-66,2 (139,0)	<b>-126,20 [-160,87; -91,53]</b>	<0,0001	W
Metaanaliza	52	286	bd	286	bd	<b>-118, 56 [-143,90; -93,22]</b>	p = 0,5286; I <sup>2</sup> = 0%	W
VISTA	100	151	-191,1 (160,7)	154	-83,9 (179,3)	<b>-107,20 [-145,40; -69,00]</b>	<0,0001	W
VIVID	100	135	-195,8 (141,7)	132	-85,7 (145,8)	<b>-110,10 [-144,60; -75,60]</b>	<0,0001	W
Metaanaliza	100	286	bd	286	bd	<b>-108,80 [-134,40; -83,20]</b>	p = 0,9121; I <sup>2</sup> = 0%	W
VIVID	148	bd	bd	bd	bd	<b>-98,3 [-139,4; -57,1]<sup>b</sup></b>	<0,0001	Ś

a) Wartość p podana przez autorów publikacji. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Różnica pomiędzy grupami wyliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM), (97,5% CI) z dostosowaniem względem regionu (Europa/Australia vs Japonia).

## 7.6. Poprawa w skali DRSS

W badaniach VISTA i VIVID oceniano stopień nasilenia retinopatii cukrzycowej (skala DRSS). Metaanaliza wyników wykazała, że AFL w porównaniu z FK istotnie statystycznie zwiększał odsetek pacjentów, u których wystąpiła ≥2-stopniowa poprawa w skali DRSS w 52 tyg. (Tabela 28). Odsetek oczu, w których wystąpiła ≥2-stopniowa poprawa w skali DRSS wynosił 29% w grupie AFL i 12%

w ramieniu FK. Istotną statystycznie przewagę AFL nad FK obserwowano również w dłuższym okresie obserwacji (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła  $\geq 2$ -stopniowa poprawa w skali DRSS dla porównania AFL vs FK

Badanie	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
VISTA	52	44/151 (29%)	22/154 (14%)	<b>2,04 [1,29; 3,23]</b>	7 [5; 18]	<0,01	W
VIVID	52	23/83 (28%)	6/80 (8%)	<b>3,69 [1,59; 8,60]</b>	5 [4; 12]	<0,001	W
Metaanaliza	52	67/234 (29%)	28/234 (12%)	<b>2,40 [1,61; 3,59]</b>	6 [5; 11]	p = 0,2231 I <sup>2</sup> = 33%	W
VISTA	100	56/151 (37%)	24/154 (16%)	<b>2,38 [1,56; 3,63]</b>	5 [4; 9]	<0,0001	W
VIVID	100	28/86 (33%)	7/85 (8%)	<b>3,95 [1,83; 8,56]</b>	5 [3; 8]	<0,0001	W
Metaanaliza	100	84/237 (35%)	31/239 (13%)	<b>2,74 [1,89; 3,97]</b>	5 [4; 7]	p = 0,2553 I <sup>2</sup> = 23%	W
VIVID	148	bd	bd	<b>30,2 [15,4; 45,1]<sup>b</sup></b>	bd	<0,0001	Ś

a) Wartość p podana przez autorów publikacji. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Skorygowana różnica między grupami z dostosowaniem do regionu geograficznego (Europa/Australia vs Japonia); [97,5% CI].

## 7.7. Bezpieczeństwo

### 7.7.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Na podstawie danych z badań VISTA i VIVID nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy AFL i FK po 52 tyg. odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ogółem, w oku i nie w oku oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych: ogółem, w oku i nie w oku. Podobne rezultaty uzyskano w dłuższym 100-tyg. i 148-tyg. okresie obserwacji (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w badaniach VISTA i VIVID dla porównania AFL vs FK

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p	G
AE ogółem	VIVID, VISTA <sup>a</sup>	52	258/287 (90%)	258/287 (90%)	1,00 [0,95; 1,06]	0,00 [-0,05; 0,05]	bd	Ś
AE ogółem (bez SAE)	VISTA	100	76/152 (50%)	91/154 (59%)	0,85 [0,69; 1,04]	-0,09 [-0,20; 0,02]	bd	Ś
	VIVID	148	122/135 (90%)	113/133 (85%)	1,06 [0,97; 1,16]	0,05 [-0,02; 0,13]	bd	Ś
AE w oku (ogółem)	VISTA, VIVID <sup>a</sup>	52	167/287 (58%)	185/287 (64%)	0,90 [0,79; 1,03]	-0,06 [-0,14; 0,02]	bd	Ś
	VISTA, VIVID	100	206/287 (72%)	215/287 (75%)	0,96 [0,87; 1,06]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd	Ś
AE nie w oku (ogółem)	VISTA, VIVID	52	217/287 (76%)	213/287 (74%)	1,02 [0,93; 1,12]	0,01 [-0,06; 0,08]	bd	Ś
	VISTA, VIVID	100	254/287 (89%)	245/287 (85%)	1,04 [0,97; 1,10]	0,03 [-0,02; 0,09]	bd	Ś

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p	G
SAE (ogółem)	VIVID, VISTA <sup>b</sup>	52	72/287 (25%)	78/287 (27%)	0,92 [0,70; 1,22]	-0,02 [-0,09; 0,05]	bd	Ś
	VISTA	100	56/152 (37%)	67/154 (44%)	0,85 [0,64; 1,12]	-0,07 [-0,18; 0,04]	bd	Ś
	VIVID	148	60/135 (44%)	51/133 (38%)	1,16 [0,87; 1,54]	0,06 [-0,06; 0,18]	bd	Ś
SAE w oku (ogółem)	VIVID, VISTA	52	5/287 (2%)	12/287 (4%)	0,42 [0,15; 1,17]	-0,02 [-0,05; 0,003]	bd	Ś
	VISTA, VIVID	100	11/287 (4%)	17/287 (6%)	0,65 [0,31; 1,36]	-0,02 [-0,06; 0,01]	bd	Ś
SAE nie w oku (ogółem)	VISTA, VIVID	52	64/287 (22%)	65/287 (23%)	0,98 [0,73; 1,33]	-0,003 [-0,07; 0,06]	bd	Ś
	VISTA, VIVID	100	94/287 (33%)	97/287 (34%)	0,97 [0,77; 1,22]	-0,01 [-0,09; 0,07]	bd	Ś

a) Raportowano wyłącznie jako TEAE.

b) Raportowano wyłącznie jako TEAE SAE.

### 7.7.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

Na podstawie wyników z badań VISTA i VIVID wykazano, że stosowanie AFL w porównaniu do FK związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia krwotoku w obrębie siatkówki, neowaskularyzacji siatkówki, krwotoku do ciała szklonego, retinopatii cukrzycowej, nieprawidłowego wyniku testu ostrości widzenia oraz z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia krwotoku spojówkowego i punktowego zapalenia rogówki.

Ponadto w badaniu VIVID wykazano, że stosowanie AFL w porównaniu do FK związane było z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia krwotoku spojówkowego w dłuższym 148-tyg. okresie obserwacji (29% vs 13%, RR = 2,26 [1,35; 3,79]).

W odniesieniu do pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Poniżej (Tabela 30) przedstawiono zdarzenia niepożądane, dla których odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami, natomiast szczegółowe zestawienie pozostałych działań niepożądanych przedstawiono w Aneksie.

Ryzyko wystąpienia zapalenia wewnątrzgałkowego (*intraocular inflammation*) w odniesieniu do całkowitej liczby iniekcji doszklistkowych w czasie 52 tyg. i 100 tyg. było niewielkie (<1%) i porównywalne w obu grupach (Tabela 31).

Tabela 30.  
Ryzyko wystąpienia ocznych AE u ≥3% pacjentów w badaniach VISTA i VIVID dla porównania AFL vs FK

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD (NNH/NNT) [95% CI]	p	G
krwotok spojówkowy	52	73/287 (25)	50/287 (17)	<b>1,46 [1,06; 2,01]</b>	NNH = 12 [6; 75]	bd	Ś
	100	81/287 (28)	60/287 (21)	<b>1,35 [1,01; 1,81]</b>	NNH = 13 [6; 333]	bd	Ś
punktowe zapalenie rogówki	100	14/287 (5)	5/287 (2)	<b>2,80 [1,02; 7,67]</b>	NNH = 31 [16; 454]	bd	W

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD (NNH/NNT) [95% CI]	p	G
krwotok w obrębie siatkówki	100	16/287 (6)	32/287 (11)	<b>0,50 [0,28; 0,89]</b>	NNT = 18 [10; 94]	bd	W
neowaskularyzacja siatkówki	52	2/287 (1)	13/287 (5)	<b>0,15 [0,04; 0,68]</b>	NNT = 27 [16; 81]	bd	W
	100	3/287 (1)	18/287 (6)	<b>0,17 [0,05; 0,56]</b>	NNT = 20 [13; 46]	bd	W
nieprawidłowy wynik testu ostrości widzenia	52	9/287 (3)	23/287 (8)	<b>0,39 [0,18; 0,83]</b>	NNT = 21 [12; 88]	bd	W
	100	16/287 (6)	30/287 (10)	<b>0,53 [0,30; 0,96]</b>	NNT = 21 [11; 221]	bd	W
krwotok do ciała szklistego	100	7/287 (2)	20/287 (7)	<b>0,35 [0,15; 0,81]</b>	NNT = 23 [13; 93]	bd	W
retinopatia cukrzycowa	100	3/287 (1)	13/287 (5)	<b>0,23 [0,07; 0,80]</b>	NNT = 29 [17; 125]	bd	W

Tabela 31.

Wystąpienie zapalenia wewnątrzgałkowego w odniesieniu do liczby iniekcji doszklistkowych w badaniach VISTA i VIVID

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	Grupa AFL n zdarzeń / n iniekcji (%)	Grupa FK n zdarzeń / n iniekcji (%)	p
Zapalenie wewnątrzgałkowe (intraocular inflammation)	VISTA	52	1/1284 (0,1%)	1/212 (0,5%) <sup>a</sup>	bd
	VIVID	52	5/1168 (0,4%)	1/135 (0,7%) <sup>a</sup>	bd
	VISTA	100	3/2053 (0,2%)	2/559 (0,4%) <sup>b</sup>	bd
	VIVID	100	5/1838 (0,3%)	1/403 (0,3%) <sup>b</sup>	bd

a) Zapalenie wewnątrzgałkowe odnotowano przed iniekcją u N = 2 pacjentów z grupy FK (badanie VISTA i VIVID) w 52. tyg.

b) Zapalenie wewnątrzgałkowe odnotowano przed iniekcją u N = 3 pacjentów z grupy FK (badanie VISTA i VIVID) w 100. tyg.

### 7.7.3. Zgony

W badaniach VISTA i VIVID po 52 tyg. odnotowano 4 zgony w grupie AFL oraz 2 w ramieniu FK (1% vs 1%), natomiast po 100 tyg. odnotowano odpowiednio 10 i 4 zgony (3% vs 1%), a zaobserwowana różnica nie osiągnęła progu znamienności statystycznej. Jeden zgon (z powodu choroby nadciśnieniowej) w grupie AFL oceniono jako związany z zastosowanym lekiem. Dodatkowo w badaniu VIVID raportowano zgony w dłuższym 148-tyg., gdzie odnotowano 7 zgonów w grupie AFL oraz 3 w ramieniu FK (5% vs 2%) (Tabela 32).

Tabela 32.

Ryzyko zgonu dla porównania AFL vs FK

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p	G
zgon	VISTA, VIVID	52	4/287 (1%)	2/287 (1%)	2,00 [0,37; 10,83]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
	VISTA, VIVID	100	10/287 (3%)	4/287 (1%)	2,50 [0,79; 7,88]	0,02 [-0,004; 0,05]	bd	Ś
	VIVID	148	7/135 (5%)	3/133 (2%)	2,30 [0,61; 8,70]	0,03 [-0,02; 0,07]	bd	Ś



#### 7.7.4. Utrata z badania

W badaniach VISTA i VIVID raportowano utratę pacjentów z badania ogółem, jak również utratę z powodu zdarzeń niepożądanych. W odniesieniu do żadnego z powyższych punktów końcowych nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 52 tyg., jak również w dłuższym okresie obserwacji (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Wyniki porównania AFL vs FK w odniesieniu do utraty pacjentów z badaniami VISTA i VIVID

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G	
Ogółem	VISTA	52	10/154 (6%)	11/156 (7%)	0,92 [0,40, 2,11]	-0,01 [-0,06; 0,05]	bd	Ś	
	VIVID	52	15/135 (11%)	20/135 (15%)	0,75 [0,40, 1,40]	-0,04 [-0,12; 0,04]	bd	Ś	
	Metaanaliza	52	25/289 (9%)	31/291 (11%)	0,81 [0,49; 1,33]	-0,02 [-0,07; 0,03]	p = 6979 I <sup>2</sup> = 0%	Ś	
	VISTA	100	27/154 (18%)	23/156 (15%)	1,19 [0,71; 1,98]	0,03 [-0,05; 0,11]	bd	Ś	
	VIVID	100	25/135 (19%)	30/135 (22%)	0,83 [0,52; 1,34]	-0,04 [-0,13; 0,06]	bd	Ś	
	Metaanaliza	100	52/289 (18%)	53/291 (18%)	0,99 [0,70; 1,40]	-0,002 [-0,06; 0,06]	p = 0,3166 I <sup>2</sup> = 0,3%	Ś	
	VIVID	148	34/135 (25%)	35/135 (26%)	0,97 [0,65; 1,46]	-0,01 [-0,11; 0,10]	bd	Ś	
	VISTA	52	2/154 (1%)	3/156 (2%)	0,68 [0,11; 3,99]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd	Ś	
	VIVID	52	3/135 (2%)	8/135 (6%)	0,38 [0,10; 1,38]	-0,04 [-0,08; 0,01]	bd	Ś	
	Metaanaliza	52	5/289 (2%)	11/291 (4%)	0,46 [0,16; 1,29]	-0,02 [-0,05; 0,01]	p = 0,6006 I <sup>2</sup> = 0%	Ś	
	Z powodu AE	VISTA	100	4/154 (3%)	5/156 (3%)	0,81 [0,22; 2,96]	-0,01 [-0,04; 0,03]	bd	Ś
	VIVID	100	8/135 (6%)	10/135 (7%)	0,80 [0,33; 1,96]	-0,01 [-0,07; 0,04]	bd	Ś	
Metaanaliza	100	12/289 (4%)	15/291 (5%)	0,80 [0,38; 1,68]	-0,01 [-0,04; 0,02]	p = 0,9872 I <sup>2</sup> = 0%	Ś		
VIVID	148	13/135 (10%)	10/135 (7%)	1,30 [0,59; 2,86]	0,02 [-0,04; 0,09]	bd	Ś		

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania, W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

#### 7.7.5. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W badaniach VISTA i VIVID analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi raportowanymi wg klasyfikacji APTC. Kumulacja wyników obu badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno dla zdarzeń rozpatrywanych łącznie, jak również dla poszczególnych rodzajów dolegliwości, tj.: zgonu z przyczyn naczyniowych, zawału serca, zawału serca niezakończonego zgonem oraz udaru mózgu niezakończonego zgonem (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
**Ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych dla porównania AFL vs FK**

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg,]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p	G
tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe wg klasyfikacji APTC <sup>a</sup>	VISTA, VIVID	52	10/287 (3%)	8/287 (3%)	1,25 [0,50; 3,12]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	Ś
tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe (ogółem)	VISTA, VIVID	100	16/287 (6%)	12/287 (4%)	1,33 [0,64; 2,77]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd	Ś
zawał serca niezakończony zgonem	VISTA, VIVID	52	3/287 (1%)	5/287 (2%)	0,60 [0,14; 2,49]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	Ś
	VISTA, VIVID	100	5/287 (2%)	7/287 (2%)	0,71 [0,23; 2,22]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd	Ś
udar mózgu niezakończony zgonem	VISTA, VIVID	52	5/287 (2%)	2/287 (1%)	2,50 [0,49; 12,78]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	Ś
	VISTA, VIVID	100	6/287 (2%)	3/287 (1%)	2,00 [0,51; 7,92]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	Ś
zgon z przyczyn naczyniowych	VISTA, VIVID	52	2/287 (1%)	2/287 (1%)	1,00 [0,14; 7,05]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
	VISTA, VIVID	100	6/287 (2%)	3/287 (1%)	2,00 [0,51; 7,92]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	Ś
zawał serca	VISTA, VIVID	100	3/287 (1%)	3/287 (1%)	1,00 [0,20; 4,91]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd	Ś

APTC – kryteria powikłań zakrzepowo-zatorowych (*Antiplatelet, Trialist's Collaboration*)

a) W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia.

## 8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA RANIBIZUMAB VS FOTOKOAGULACJA LASEROWA

### 8.1. Zmiana BCVA

Metaanaliza wyników wykazała, że średnia zmiana BCVA po 52 tyg. była istotnie statystycznie większa w grupie RAN w porównaniu z FK (MD = 5,19 [3,63; 6,75]). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 35).

Wyniki uzyskane w podgrupach wyodrębnionych ze względu na typ DME (rozlane lub ogniskowe) a także wyjściowy poziom HbA1c oraz wyjściowy BCVA były zgodne z rezultatami obserwowanymi dla całej badanej populacji (Tabela 36, Tabela 37, Tabela 38).

**Tabela 35.**  
Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]

Badanie	OB [tyg.]	RAN		FK		MD/WMD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
RESTORE	52	115	6,8 (8,3)	110	0,9 (11,4)	<b>5,90 [3,28; 8,52]</b>	<0,0001	W
REVEAL	52	133	6,6 (7,68)	128	1,8 (8,27)	<b>4,80 [2,86; 6,74]</b>	<0,0001	W
Metaanaliza	52	248	bd	238	bd	<b>5,19 [3,63; 6,75]</b>	p = 0,5078; I <sup>2</sup> = 0%	W

a) Wartość p podana przez autorów publikacji. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

**Tabela 36.**  
Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy wynik HbA1c w odniesieniu do średniej zmiany BCVA dla porównania RAN vs FK (OB = 52 tyg.)

Podgrupa	RESTORE		REVEAL		p
	RAN	FK	RAN	FK	
Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]					
HbA1c < 8%	6,5	0,6	6,4	1,2	bd
HbA1c ≥ 8%	5,2	1,1	5,0	1,7	bd

**Tabela 37.**  
Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy wynik BCVA w odniesieniu do średniej zmiany BCVA dla porównania RAN vs FK (OB = 52 tyg.)

Podgrupa	RESTORE				REVEAL			
	RAN		FK		RAN		FK	
	N	Średnia	N	Średnia	N	Średnia	N	Średnia
Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]								

Podgrupa	RESTORE				REVEAL			
	RAN		FK		RAN		FK	
	N	Średnia	N	Średnia	N	Średnia	N	Średnia
Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]								
BCVA ≤60 liter	38	8,2	40	3,3	70	6,9	73	2,6
BCVA od 61 do 73 liter	55	6,2	53	0,1	51	5,3	45	-0,2
BCVA >73 liter	22	2,2	17	-2,9	12	2,1	10	-0,5

Tabela 38.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na postać DME dla porównania RAN vs FK (OB = 52 tyg.)

Badanie	postać DME	OB [tyg.]	RAN		FK		MD/WMD [95% CI]	p <sup>b</sup>	G
			N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	N	Średnia (SD) <sup>a</sup>			
Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]									
RESTORE	rozlane	52	45	7,1 (7,4)	52	0,6 (11,5)	6,50 [2,69; 10,31]	IS	W
	ogniskowe		63	7,0 (7,9)	52	0,4 (11,5)	6,60 [2,90; 10,30]	IS	W
REVEAL	rozlane	52	90	7,0 (7,6)	75	1,6 (8,7)	5,40 [2,89; 7,91]	bd	W
	ogniskowe		30	4,9 (7,1)	48	2,2 (6,2)	2,70 [-0,40; 5,80]	bd	W
Metaanaliza	rozlane	52	135	bd	127	bd	5,73 [3,64; 7,83]	p = 0,6363 I <sup>2</sup> =0%	W
Metaanaliza	ogniskowe	52	93	bd	100	bd	4,31 [1,93; 6,68]	p = 0,1131 I <sup>2</sup> =60%	W

a) Dane odczytane z wykresu

b) Wartość p podana przez autorów publikacji. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności

## 8.2. Poprawa BCVA

Metaanaliza wyników wykazała, że RAN w porównaniu z FK istotnie statystycznie zwiększał odsetek oczu uzyskujących poprawę o ≥10 oraz ≥15 liter na tablicy ETDRS po 52 tyg. (Tabela 39). Odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥10 i ≥15 liter wynosił odpowiednio 35% i 21% w grupie RAN i był ponad 2,5-krotnie wyższy niż w ramieniu FK, w którym wynosił 14% i 8%.

Tabela 39.

Odsetek oczu z poprawą BCVA dla porównania RAN vs FK

Badanie	OB [tyg.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
Poprawa BCVA o ≥10 liter <sup>b</sup>							
RESTORE	52	43/115 (37%)	17/110 (15%)	2,42 [1,47; 3,98]	5 [4; 10]	<0,0001	W
REVEAL	52	45/133 (34%)	17/128 (13%)	2,55 [1,54; 4,21]	5 [4; 10]	0,0003	W
Metaanaliza	52	88/248 (35%)	34/238 (14%)	2,48 [1,74; 3,54]	5 [4; 8]	p = 0,8862 I <sup>2</sup> = 0%	W
Poprawa BCVA o ≥15 liter <sup>b</sup>							
RESTORE	52	26/115 (23%)	9/110 (8%)	2,76 [1,36; 5,63]	7 [5; 20]	0,0005	W

Badanie	OB [tyg.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
REVEAL	52	25/133 (19%)	10/128 (8%)	<b>2,41 [1,20; 4,81]</b>	10 [6; 35]	0,0157	W
Metaanaliza	52	51/248 (21%)	19/238 (8%)	<b>2,58 [1,57; 4,23]</b>	8 [6; 16]	p = 0,7845 I <sup>2</sup> = 0%	W

a) Wartość p podana przez autorów publikacji. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Poprawa BCVA lub BCVA  $\geq$ 84 litery.

### 8.3. Pogorszenie BCVA

Metaanaliza wyników wykazała, że RAN w porównaniu z FK istotnie statystycznie zmniejszał odsetek oczu z pogorszeniem BCVA o  $\geq$ 10 oraz  $\geq$ 15 liter na tablicy ETDRS po 52 tyg. (Tabela 40). Odsetek oczu z pogorszeniem BCVA o  $\geq$ 10 i  $\geq$ 15 liter wynosił odpowiednio 3% i 1% w grupie RAN, podczas gdy w ramieniu FK wynosił 9% i 6%.

Tabela 40.  
Odsetek oczu z pogorszeniem BCVA dla porównania RAN vs FK

Badanie	OB [tyg.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
<b>Pogorszenie BCVA o <math>\geq</math>10 liter</b>							
RESTORE	52	4/115 (3%)	14/110 (13%)	<b>0,27 [0,09; 0,80]</b>	NNT = 11 [7; 46]	bd	W
REVEAL	52	4/133 (3%)	8/128 (6%)	0,48 [0,15; 1,56]	RD = -0,03 [-0,08; 0,02]	0,0003	W
Metaanaliza	52	8/248 (3%)	22/238 (9%)	<b>0,35 [0,16; 0,77]</b>	NNT = 17 [10; 57]	p = 0,4866 I <sup>2</sup> = 0%	W
<b>Pogorszenie BCVA o <math>\geq</math>15 liter</b>							
RESTORE	52	1/115 (1%)	9/110 (8%)	<b>0,11 [0,01; 0,83]</b>	NNT = 14 [8; 53]	bd	W
REVEAL	52	2/133 (2%)	5/128 (4%)	0,38 [0,08; 1,95]	RD = -0,02 [-0,06; 0,02]	0,0157	Ś
Metaanaliza	52	3/248 (1%)	14/238 (6%)	<b>0,21 [0,06; 0,71]</b>	NNT = 22 [13; 72]	p = 0,3240 I <sup>2</sup> = 0%	W

a) Wartość p podana przez autorów publikacji. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

### 8.4. Zmiana jakości życia

Zmianę jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ raportowano wyłącznie w badaniu RESTORE, natomiast zmianę jakości życia wg skali EQ-5D VAS w obu badaniach włączonych do analizy klinicznej.

W badaniu RESTORE obserwowano istotną statystycznie przewagę RAN nad FK w odniesieniu do jakości życia związanej z ogólną oceną widzenia, widzeniem do blizy oraz widzeniem do dali, oraz jako złożony punkt końcowy (Tabela 41).

W żadnym z badań jakość życia mierzona w skali EQ-5D VAS nie różniła się znamiennej pomiędzy grupami (Tabela 42).

**Tabela 41.**  
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 dla porównania RAN vs FK

Badanie	OB [tyg.]	RAN		FK		MD/WMD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
<b>Ogólna ocena widzenia</b>								
RESTORE	52	114	8,9 (16,42)	108	1,1 (15,00)	<b>7,80 [3,67; 11,93]</b>	0,0005	W
<b>Widzenie do bliży</b>								
RESTORE	52	114	9,0 (21,42)	108	1,1 (21,56)	<b>7,90 [2,24; 13,56]</b>	<b>0,0113</b>	W
<b>Widzenie do dali</b>								
RESTORE	52	114	5,3 (19,16)	108	0,4 (18,05)	<b>4,90 [0,01; 9,79]</b>	<b>0,0446</b>	W
<b>Wynik złożony</b>								
RESTORE	52	114	5,0 (12,97)	108	0,6 (12,56)	<b>4,40 [1,04; 7,76]</b>	0,0137	Ś

a) Wartość p podana przez autorów publikacji.

**Tabela 42.**  
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D VAS porównania RAN vs FK

Badanie	OB [tyg.]	RAN		FK		MD/WMD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
<b>EQ-5D VAS</b>								
RESTORE	52	bd	2,6 (bd)	bd	2,4 (bd)	<b>0,2<sup>b</sup></b>	NS	N
REVEAL	52	129	-1,10 (12,74)	125	1,00 (13,90)	<b>-2,10 [-5,38; 1,18]</b>	bd	Ś

a) Wartość p podana przez autorów publikacji.

b) Obliczenia własne.

## 8.5. Zmiana CRT

Metaanaliza wyników wykazała, że średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej (CRT) po 52 tyg. było istotnie statystycznie większe w grupie RAN w porównaniu z FK (MD = -66,13 [-88,40; -43,86]). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 43).

**Tabela 43.**  
Średnia zmiana CRT dla porównania RAN vs FK [ $\mu$ m]

Badanie	OB [tyg.]	RAN		FK		MD/WMD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
		N	Średnia (SD) [ $\mu$ m]	N	Średnia (SD) [ $\mu$ m]			
RESTORE	52	115	-118,7 (115,07)	110	-61,3 (132,29)	<b>-57,40 [-89,86; -24,94]</b>	0,0002	W
REVEAL	52	133	-132,5 (115,33) <sup>b</sup>	128	-58,6 (135,76)	<b>-73,90 [-104,52; -43,28]</b>	0,0001	W
Metaanaliza	52	248	bd	238	bd	<b>-66,13 [-88,40; -43,86]</b>	p = 0,4686; I <sup>2</sup> = 0%	W

a) Wartość p podana przez autorów publikacji. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

## 8.6. Poprawa w skali DRSS

W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie raportowano tego punktu końcowego.

## 8.7. Bezpieczeństwo

### 8.7.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza wyników nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy RAN i FK po 52 tyg. odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ogółem, w oku i nie w oku oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych: ogółem, w oku i nie w oku (Tabela 44).

**Tabela 44.**  
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dla porównania RAN vs FK

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
<b>AE ogółem (bez SAE)</b>	REVEAL	52	36/133 (27%)	23/128 (18%)	1,51 [0,95; 2,39]	0,09 [-0,01; 0,19]	bd	Ś
	RESTORE	52	49/115 (43%)	43/110 (39%)	1,09 [0,80; 1,49]	0,04 [-0,09; 0,16]	bd	Ś
<b>AE w oku (ogółem)</b>	REVEAL	52	43/133 (32%)	28/128 (22%)	1,48 [0,98; 2,23]	0,10 [-0,002; 0,21]	bd	Ś
	Metaanaliza	52	92/248 (37%)	71/238 (30%)	1,24 [0,97; 1,60]	0,07 [-0,01; 0,16]	p = 0,2447; I <sup>2</sup> = 26%	Ś
<b>AE nie w oku (ogółem)</b>	RESTORE	52	67/115 (58%)	68/110 (62%)	0,94 [0,76; 1,17]	-0,04 [-0,16; 0,09]	bd	Ś
	REVEAL	52	69/133 (52%)	69/128 (54%)	0,96 [0,77; 1,21]	-0,02 [-0,14; 0,10]	bd	Ś
<b>SAE (ogółem)</b>	Metaanaliza	52	136/248 (55%)	137/238 (58%)	0,95 [0,81; 1,11]	-0,03 [-0,12; 0,06]	p = 0,8953; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
	RESTORE	52	26/115 (23%)	17/110 (15%)	1,46 [0,84; 2,54]	0,07 [-0,03; 0,17]	bd	Ś
<b>SAE w oku (ogółem)</b>	REVEAL	52	22/133 (17%)	22/128 (17%)	0,96 [0,56; 1,65]	-0,01 [-0,10; 0,08]	bd	Ś
	Metaanaliza	52	48/248 (19%)	39/238 (16%)	1,18 [0,80; 1,73]	0,03 [-0,04; 0,10]	p = 0,2876 I <sup>2</sup> = 12%	Ś
<b>SAE nie w oku (ogółem)</b>	RESTORE	52	0/115 (0%)	2/110 (2%)	0,19 [0,01; 3,94]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd	Ś
	REVEAL	52	1/133 (1%)	1/128 (1%)	0,96 [0,06; 15,22]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	bd	Ś
<b>SAE w oku (ogółem)</b>	Metaanaliza	52	1/248 (<1%)	3/238 (1%)	0,41 [0,06; 2,76]	-0,01 [-0,03; 0,01]	p = 0,4348 I <sup>2</sup> = 0%	Ś
	RESTORE	52	23/115 (20%)	15/110 (14%)	1,47 [0,81; 2,66]	0,06 [-0,03; 0,16]	bd	Ś
	REVEAL	52	14/133 (11%)	18/128 (14%)	0,75 [0,39; 1,44]	-0,04 [-0,12; 0,04]	bd	Ś
<b>SAE nie w oku (ogółem)</b>	Metaanaliza	52	37/248 (15%)	33/238 (14%)	1,08 [0,70; 1,66]	0,01 [-0,05; 0,07]	p = 0,1364;	Ś

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
			(15%)	(14%)			I <sup>2</sup> = 55%	

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

### 8.7.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

Metaanaliza wyników wykazała, że stosowanie RAN w porównaniu do FK związane było z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia krwotoku spojówkowego po 52 tyg. (10% vs 3%, RR = 3,37 [1,54; 7,37]) oraz istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zamazanego widzenia po 52 tyg. (1% vs 4%, RR = 0,25 [0,063; 1,004]).

Dodatkowo w badaniu REVEAL po 52 tyg. zapalenie wnętrza gałki ocznej raportowano jako oczne SAE u 1 pacjenta (0,8%) w ramieniu RAN. Z kolei w badaniu RESTORE podczas 52 tyg. w żadnej z grup terapeutycznych (po około 7 wstrzyknięciach RAN lub pozorowanej iniekcji) nie odnotowano zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych przedstawiono w Aneksie.

### 8.7.3. Zgon

W badaniach RESTORE i REVEAL odnotowano 3 zgony w grupie RAN oraz 2 zgony w ramieniu FK. Z informacji przedstawionych przez autorów badania RESTORE i REVEAL wynika, iż żaden ze zgonów nie był związany z leczeniem (Tabela 45).

**Tabela 45.**  
Ryzyko zgonu dla porównania RAN vs FK

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
zgon	RESTORE <sup>b</sup>	52	2/115 (2%)	2/110 (2%)	0,96 [0,14; 6,67]	-0,001 [-0,04; 0,03]	bd	Ś
	REVEAL <sup>b</sup>	52	1/133 (1%)	0/128 (0%)	2,89 [0,12; 70,25]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	Ś
	Metaanaliza	52	3/248 (1%)	2/238 (1%)	1,34 [0,27; 6,72]	0,00 [-0,02; 0,02]	p = 0,5608; I <sup>2</sup> = 0%	Ś

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Żaden ze zgonów nie był związany z leczeniem.

### 8.7.4. Utrata z badania

W badaniach RESTORE i REVEAL raportowano utratę pacjentów z badania ogółem jak również utratę z powodu działań niepożądanych. Metaanaliza wyników do żadnego z powyższych punktów końcowych nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami, aczkolwiek w badaniu REVEAL ryzyko utraty z badania było istotnie statystycznie mniejsze u pacjentów z ramieniu RAN



w porównaniu z grupą FK (8% vs 18%, RR = 0,43 [0,21; 0,86]). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 46).

**Tabela 46.**  
Utrata pacjentów z badania dla porównania RAN vs FK

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	NNT / RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
Ogółem	RESTORE	52	14/116 (12%)	13/111 (12%)	1,03 [0,51; 2,09]	0,004 [-0,08; 0,09]	bd	Ś
	REVEAL	52	10/133 (8%)	23/131 (18%)	<b>0,43 [0,21; 0,86]</b>	NNT = 10 [6; 47]	bd	W
	Metaanaliza	52	24/249 (10%)	36/242 (15%)	0,65 [0,40; 1,05]	-0,05 [-0,11; 0,01]	p = 0,0841 I <sup>2</sup> = 66%	Ś
Z powodu AE	RESTORE	52	5/116 (4%)	3/111 (3%)	1,59 [0,39; 6,52]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd	Ś
	REVEAL	52	4/133 (3%)	8/131 (6%)	0,49 [0,15; 1,60]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd	Ś
	Metaanaliza	52	9/249 (4%)	11/242 (4%)	0,80 [0,33; 1,89]	-0,01 [-0,04; 0,03]	p = 0,2092 I <sup>2</sup> = 37%	Ś

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

### 8.7.5. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (Tabela 47).

**Tabela 47.**  
Ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych dla porównania RAN vs FK

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p <sup>a</sup>
udar mózgu	RESTORE	52	1/115 (1%)	0/110 (0%)	2,87 [0,12; 69,73]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
	REVEAL	52	0/133 (0%)	2/128 (2%)	0,19 [0,01; 3,97]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
	Metaanaliza	52	1/248 (<1%)	2/238 (1%)	0,64 [0,11; 3,81]	-0,004 [-0,02; 0,01]	p = 0,2277 I <sup>2</sup> = 31%
zawał serca	RESTORE	52	1/115 (1%)	0/110 (0%)	2,87 [0,12; 69,73]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
	REVEAL	52	4/133 (3%)	5/128 (4%)	0,77 [0,21; 2,80]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd
	Metaanaliza	52	5/248 (2%)	5/238 (2%)	0,96 [0,30; 3,08]	-0,001 [-0,03; 0,03]	p = 0,4522 I <sup>2</sup> = 0%
krwawienie nie z oka	RESTORE	52	1/115 (1%)	1/110 (1%)	0,96 [0,06; 15,10]	-0,0004 [-0,02; 0,02]	bd
	REVEAL	52	5/133 (4%)	1/128 (1%)	4,81 [0,57; 40,63]	0,03 [-0,01; 0,07]	bd
	Metaanaliza	52	6/248 (2%)	2/238 (1%)	2,88 [0,59; 14,13]	0,02 [-0,01; 0,04]	p = 0,3607 I <sup>2</sup> = 0%
zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	RESTORE	52	6/115 (5%)	1/110 (1%)	5,74 [0,70; 46,90]	0,04 [-0,001; 0,09]	bd
dusznicza bolesna	RESTORE	52	2/115 (2%)	0/110 (0%)	4,78 [0,23; 98,55]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p <sup>a</sup>
<b>zatorowość płucna</b>	RESTORE	52	2/115 (2%)	1/110 (1%)	1,91 [0,18; 20,80]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
<b>krwawienie z nosa</b>	RESTORE	52	1/115 (1%)	1/110 (1%)	0,96 [0,06; 15,10]	-0,0004 [-0,02; 0,02]	bd
<b>Inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ogółem</b>	REVEAL	52	1/133 (1%)	2/128 (2%)	0,48 [0,04; 5,24]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd

G: Ś.

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

## 9. WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

### 9.1. Analiza skuteczności

#### 9.1.1. Zmiana BCVA

W badaniach z porównaniem bezpośrednim wykazano, że po 52 tygodniach w grupie AFL średnia poprawa BCVA w porównaniu z FK wynosiła 10 liter ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o 2 linie), natomiast w przypadku RAN średnia poprawa względem grupy kontrolnej wynosiła 5,19 liter ETDRS (co odpowiada poprawę widzenia o 1 linię). W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do zmiany BCVA (Tabela 48).

#### 9.1.2. Poprawa BCVA

Zarówno AFL jak i RAN istotnie statystycznie zwiększały odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o  $\geq 10$  i  $\geq 15$  liter w porównaniu z FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN (Tabela 48).

#### 9.1.3. Pogorszenie BCVA

Zarówno AFL jak i RAN istotnie statystycznie zmniejszały ryzyko pogorszenia BCVA o  $\geq 15$  liter w porównaniu z FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN (Tabela 48).

#### 9.1.4. Zmiana CRT

Zmiana CRT względem wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa zarówno w przypadku AFL, jak i RAN w porównaniu z FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do zmiany CRT (Tabela 48).

#### 9.1.5. Zmiana jakości życia

Zmiana jakości życia w odniesieniu do widzenia do bliży oraz do dali wg kwestionariusza NEI VFQ-25 była numerycznie wyższa zarówno w przypadku AFL, jak i RAN w porównaniu z FK. Natomiast jedynie w przypadku RAN wykazano istotną statystycznie przewagę względem FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN (Tabela 48).

**Tabela 48.**  
**Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego z dostosowaniem pomiędzy AFL a RAN**

Punkt końcowy	AFL vs FK	RAN vs FK	AFL vs RAN
Zmiana BCVA	MD = <b>10,01</b> [8,32; 11,69]	MD = <b>5,19</b> [3,63; 6,75]	MD = <b>4,82</b> [2,52; 7,12] <sup>a</sup>
Poprawa BCVA o $\geq 10$ liter	RR = <b>2,50</b> [1,97; 3,17]	RR = <b>2,48</b> [1,74; 3,54]	RR = 1,01 [0,66; 1,55]
Poprawa BCVA o $\geq 15$ liter	RR = <b>3,83</b> [2,52; 5,82]	RR = <b>2,58</b> [1,57; 4,23]	RR = 1,48 [0,78; 2,84]
Pogorszenie BCVA o $\geq 15$ liter	RR = <b>0,05</b> [0,01; 0,27]	RR = <b>0,21</b> [0,06; 0,71]	RR = 0,24 [0,03; 1,87]
Zmiana CRT	MD = <b>-118,56</b> [-143,90; -93,22]	MD = <b>-66,13</b> [-88,40; -43,86]	MD = <b>-52,43</b> [-86,17; -18,69]
NEI VFQ-25: Widzenie do blizy	MD = 2,90 [-0,23; 6,02]	MD = <b>7,90</b> [2,24; 13,56]	MD = -5,00 [-11,47; 1,47]
NEI VFQ-25: Widzenie do dali	MD = 1,86 [-1,20; 4,92]	MD = <b>4,90</b> [0,01; 9,79]	MD = -3,04 [-8,81; 2,73]

a) Ze względu na sposób prezentacji danych dotyczących AFL i RAN (brak miar rozrzutu), przeprowadzenie analizy pośredniej w podgrupie wyodrębnionej ze względu na wyjściowy poziom HbA1c, tj  $\leq 8\%$  oraz wyjściowy BCVA nie było możliwe.

## 9.2. Analiza bezpieczeństwa

### 9.2.1. Zdarzenia niepożądane

W porównaniu bezpośrednim żaden z leków (AFL, RAN) nie zwiększał istotnie statystycznie w porównaniu z FK ryzyka wystąpienia nieoczonych zdarzeń niepożądanych ogółem, ocznych ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, nieoczonych ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL a RAN w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nieoczonych zdarzeń niepożądanych ogółem, ocznych ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem i nieoczonych ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (Tabela 49).

### 9.2.2. Szczegółowe oczne AE

Ryzyko wystąpienia krwotoku spojówkowego było istotnie statystycznie większe zarówno w przypadku AFL, jak i RAN w porównaniu z FK. Z kolei nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic zarówno dla AFL, jak i RAN w przypadku ryzyka wystąpienia bólu oka, mętów w ciele szklistym, spadku ostrości wzroku i zaćmy w porównaniu z FK.

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN (Tabela 49).

### 9.2.3. Zgon

Żaden z leków (AFL, RAN) względem FK nie zwiększał istotnie statystycznie ryzyka zgonu.

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN (Tabela 49).

#### 9.2.4. Utrata z badania

Żaden z leków (AFL, RAN) względem FK nie zwiększał istotnie statystycznie ryzyka utraty z badania ogółem i utraty z powodu AE.

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN (Tabela 49).

Tabela 49.  
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego z dostosowaniem pomiędzy AFL a RAN

Punkt końcowy	AFL vs FK	RAN vs FK	AFB vs RAN
AE nie w oku (ogółem)	RR = 1,02 [0,93; 1,12]	RR = 0,95 [0,81; 1,11]	RR = 1,07 [0,89; 1,29]
SAE w oku (ogółem)	RR = 0,42 [0,15; 1,17]	RR = 0,41 [0,06; 2,76]	RR = 1,02 [0,12; 8,99]
SAE nie w oku (ogółem)	RR = 0,98 [0,73; 1,33]	RR = 1,08 [0,70; 1,66]	RR = 0,91 [0,54; 1,54]
ból oka	RR = 1,17 [0,64; 2,14]	RR = 1,16 [0,59; 2,28]	RR = 1,01 [0,41; 2,50]
krwotok spojówkowy	<b>RR = 1,46 [1,06; 2,01]</b>	<b>RR = 3,37 [1,54; 7,37]</b>	RR = 0,43 [0,19; 1,01]
męty w ciele szklistym	RR = 1,44 [0,63; 3,33]	RR = 8,66 [0,47; 159,32]	RR = 0,17 [0,01; 3,44]
spadek ostrości wzroku	RR = 0,60 [0,32; 1,11]	RR = 0,11 [0,01; 1,95]	RR = 5,45 [0,36; 81,88]
zaćma	RR = 0,93 [0,46; 1,90]	RR = 0,48 [0,15; 1,57]	RR = 1,94 [0,49; 7,64]
zgon	RR = 2,00 [0,37; 10,83]	RR = 1,34 [0,27; 6,72]	RR = 1,49 [0,15; 15,36]
utrata z badania ogółem	RR = 0,81 [0,49; 1,33]	RR = 0,65 [0,40; 1,05]	RR = 1,25 [0,62; 2,50]
utrata badania z powodu AE	RR = 0,46 [0,16; 1,29]	RR = 0,80 [0,33; 1,89]	RR = 0,58 [0,15; 2,24]

## 10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 10.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania doszklistkowych iniekcji afliberceptu, opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania doszklistkowych iniekcji afliberceptu na stronach internetowych URPL, EMA oraz MHRA.

Na stronie internetowej FDA odnaleziono ostrzeżenie w związku ze stosowaniem preparatu Eylea (aflibercept), dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia tętnicznych zdarzeń tromboembolitycznych (ATE, *arterial thromboembolic events*) po iniekcji doszklistkowej inhibitorów VEGF, w tym preparatu afliberceptu. ATE definiowane są jako udary i zawały serca niezakończone zgonem lub zgon z powodu zaburzeń naczyniowych (w tym zgon bez jasnej przyczyny).

### 10.2. Badania kliniczne

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględniono jedno randomizowane, wieloośrodkowe badanie (Protocol T [131, 132]), ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa AFL w porównaniu do RAN (stosowanego w dawce 0,3 mg, niezgodnej z ChPL) i BEW u pacjentów z DME wtórnym do cukrzycy (typu 1 lub 2) obejmującym centrum plamki, u których stwierdzono zaburzenia widzenia (BCVA na poziomie 78–24 liter wg ETDRS). Pacjenci w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania nie mogli stosować leków anty-VEGF.

Pacjenci otrzymywali doszklistkowe iniekcje AFL w dawce 2 mg, RAN w dawce 0,3 mg lub bewacyzumab w dawce 1,25 mg. Wszystkie leki podawano co 4 tygodnie, do momentu uzyskania: BCVA 20/20 lub lepszej, CRT poniżej 250 µm oraz w przypadku osiągnięcia stabilizacji choroby (brak poprawy lub pogorszenia w odpowiedzi na 2 ostatnie iniekcje). Począwszy od 24. tyg. dalsze iniekcje wstrzymywano w przypadku stwierdzenia stabilizacji choroby, niezależnie od BCVA i CRT, a następnie leczenie wznawiano w przypadku pogorszenia BCVA lub CRT. Fotokoagulacja laserowa była dozwolona, począwszy od 24 tyg., w przypadku pacjentów nieodpowiadających na leczenie. Okres obserwacji w badaniu wynosił 2 lata.

W badaniu udział wzięło łącznie 305 pacjentów, spośród których 102 przydzielono losowo do ramienia AFL, 102 do ramienia RAN oraz 101 do grupy przyjmującej BEW. Ze względu na zakres niniejszego opracowania nie uwzględniono wyników dla grupy stosującej BEW. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w grupie AFL i RAN była zbliżona. Mediana wieku wynosiła 61 i 59 lat odpowiednio w grupie AFL i RAN, natomiast średnia BCVA wynosiła 65 liter w obu ramionach. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, iż w grupie AFL istotnie statystycznie niższe niż w ramieniu RAN 0,3 mg było ryzyko zdarzeń naczyniowych ogółem (wg klasyfikacji ATC), udaru niezakończonym zgonem oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych ogółem z wyłączeniem nadciśnienia (Tabela 50).

**Tabela 50.**  
Wyniki porównania AFL vs RAN w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w badaniu Protocol T

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	RAN n/N (%) <sup>a</sup>	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p <sup>b</sup>
<b>Oczne AE występujące co najmniej raz</b>						
podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego <sup>c</sup>	52 <sup>d</sup>	32/224 (14%)	23/218 (11%)	1,35 [0,82; 2,24]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
	104	39/224 (17%)	35/218 (16%)	1,08 [0,72; 1,64]	0,01 [-0,06; 0,08]	bd
zaćma związana z iniekcją	52 <sup>d</sup>	2/224 (1%)	0/218 (0%)	4,87 [0,23; 100,79]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	104	3/224 (1%)	0/218 (0%)	6,81 [0,35; 131,13]	0,01 [-0,004; 0,03]	bd
krwotok do ciała szklanego	52 <sup>d</sup>	4/224 (2%)	7/218 (3%)	0,56 [0,17; 1,87]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
odwarstwienie lub przedarcie siatkówki	52 <sup>d</sup>	0/224 (0%)	1/218 (<1%)	0,32 [0,01; 7,92]	-0,005 [-0,02; 0,01]	bd
odwarstwienie siatkówki (trakcyjne, przedarciowe, nieokreślone)	104	2/224 (<1%)	1/218 (1%)	1,95 [0,18; 21,31]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
przedarcie siatkówki	104	1/224 (<1%)	1/218 (<1%)	0,97 [0,06; 15,46]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
krwotok do ciała szklanego	104	15/224 (7%)	10/218 (5%)	1,46 [0,67; 3,18]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
zapalenie <sup>e</sup>	52 <sup>d</sup>	2/224 (1%)	2/218 (1%)	0,97 [0,14; 6,85]	-0,0002 [-0,02; 0,02]	bd
	104	6/224 (3%)	4/218 (2%)	1,46 [0,42; 5,10]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
zapalenie wnętrza gałki ocznej ( <i>endophthalmitis</i> )	52 <sup>d</sup>	0/224 (0%)	0/218 (0%)	nd	nd	bd
	104	0/224 (0%)	0/218 (0%)	nd	nd	bd
<b>Zdarzenia naczyniowe wg klasyfikacji APTC występujące co najmniej raz</b>						
zdarzenia naczyniowe ogółem wg klasyfikacji APTC	52 <sup>d</sup>	6/224 (3%)	10/218 (5%)	0,58 [0,22; 1,58]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
	104	12/224 (5%)	26/218 (12%)	<b>0,45 [0,23; 0,87]</b>	NNT = 16 [9; 74]	0,047
Zgony o potencjalnej przyczynie naczyniowej lub zgony z nieznaną przyczyną	52 <sup>d</sup>	2/224 (1%)	3/218 (1%)	0,65 [0,11; 3,85]	-0,005 [-0,02; 0,01]	bd
	104	3/224 (1%)	9/224 (4%)	0,32 [0,09; 1,18]	-0,03 [-0,06; 0,003]	bd
udar niezakończony zgonem	52 <sup>c</sup>	0/224 (0%)	4/218 (2%)	0,11 [0,01; 2,00]	-0,02 [-0,04; 0,001]	bd
	104	2/224 (<1%)	11/218 (5%)	<b>0,18 [0,04; 0,79]</b>	NNT = 25 [14; 101]	bd

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	RAN n/N (%) <sup>a</sup>	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p <sup>b</sup>
zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	52 <sup>d</sup>	4/224 (2%)	3/218 (1%)	1,30 [0,29; 5,73]	0,004 [-0,02; 0,03]	bd
	104	7/224 (3%)	6/218 (3%)	1,14 [0,39; 3,32]	0,004 [-0,03; 0,04]	bd
<b>wcześniej zdefiniowane zdarzenia występujące co najmniej raz</b>						
zgon z dowolnej przyczyny	52 <sup>d</sup>	3/224 (1%)	4/218 (2%)	0,73 [0,17; 3,22]	-0,005 [-0,03; 0,02]	bd
	104	5/224 (2%)	11/218 (5%)	0,44 [0,16; 1,25]	-0,03 [-0,06; 0,01]	bd
hospitalizacja	52 <sup>d</sup>	49/224 (22%)	49/218 (22%)	0,97 [0,69; 1,38]	-0,01 [-0,08; 0,07]	bd
	104	77/224 (34%)	73/218 (33%)	1,03 [0,79; 1,33]	0,01 [-0,08; 0,10]	bd
SAE	52 <sup>d</sup>	59/224 (26%)	55/218 (25%)	1,04 [0,76; 1,43]	0,01 [-0,07; 0,09]	bd
	104	88/224 (39%)	82/218 (38%)	1,04 [0,82; 1,32]	0,02 [-0,07; 0,11]	bd
zaburzenia związane z układem pokarmowym	52 <sup>d</sup>	44/224 (20%)	38/218 (17%)	1,13 [0,76; 1,67]	0,02 [-0,05; 0,09]	bd
	104	67/224 (30%)	60/218 (28%)	1,09 [0,81; 1,46]	0,02 [-0,06; 0,11]	bd
zaburzenia nerek <sup>f</sup>	52 <sup>d</sup>	28/224 (12%)	24/218 (11%)	1,14 [0,68; 1,90]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
	104	50/224 (22%)	35/218 (16%)	1,39 [0,94; 2,05]	0,06 [-0,01; 0,14]	bd
nadciśnienie	52 <sup>d</sup>	26/224 (12%)	26/218 (12%)	0,97 [0,58; 1,62]	-0,003 [-0,06; 0,06]	bd
	104	39/224 (17%)	44/218 (20%)	0,86 [0,58; 1,27]	-0,03 [-0,10; 0,05]	bd
<b>Zdarzenia sercowo-naczyniowe występujące co najmniej raz (dane z analizy post hoc)</b>						
zdarzenia zakrzepowozatorowe ogółem, z wyłączeniem nadciśnienia <sup>g</sup>	52 <sup>d</sup>	20/224 (9%)	37/218 (17%)	<b>0,53 [0,32; 0,88]</b>	NNT = 13 [8; 56]	0,015 <sup>h</sup> ; 0,040 <sup>i</sup>
zdarzenia zakrzepowozatorowe ogółem <sup>g</sup>	52 <sup>d</sup>	42/224 (19%)	56/218 (26%)	0,73 [0,51; 1,04]	-0,07 [-0,15; 0,01]	0,087 <sup>h</sup> ; 0,19 <sup>i</sup>

a) Zanim FDA zatwierdziło RAN w dawce 0,3 mg w leczeniu DME, do N = 7 i N = 2 oczu, podano odpowiednio jedną oraz dwie iniekcje RAN w dawce 0,5 mg.

b) Wartość p podana przez autorów publikacji.

c) Definiowane jako wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego o  $\geq 10$  mmHg od wartości początkowej na każdej wizycie, ciśnienie wewnątrzgałkowe  $\geq 30$  mmHg na każdej wizycie lub rozpoczęcie terapii mającej na celu obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, której nie stosowano w baseline. Nie przeprowadzono operacji jaskry.

d) W przypadku zakończenia pierwszo rocznej wizyty po 365 dniach, datę wizyty użyto do zdefiniowania punktu czasowego dla pierwszego roku, w innym przypadku stosowano 365 dni.

e) Zapalenie obejmujące obecność komórek zapalnych lub tyndalizacja w przedniej komorze, zapalenie naczyniówki, zapalenie nadtwardówki, zapalenie tęczówki oraz obecność komórek ciała szklonego.

f) Z uwzględnieniem podzbioru zdarzeń pogrupowanych wg klas układów i narządów MedDRA w odniesieniu do zaburzeń nerek i dróg moczowych, które wskazywały na schyłkową niewydolność nerek, a także na zwiększone lub nieprawidłowe stężenie kreatyniny we krwi lub przeszczep nerki uwzględniony w innej klasyfikacji narządów.

g) Obejmuje zaburzenia krążenia lub zaburzenia naczyniowe zakodowane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz dodatkowe zdarzenia nie zakodowane wg tej klasyfikacji, ale związane ze zdarzeniami sercowymi lub naczyniowymi lub interwencją: szmery sercowe, włożenie / wymiana rozrusznika serca, wszczepianie stentu w tętnicy wieńcowej, nieregularne tętno i implantacji stentu.

h) Fisher's Exact Test (AFL vs RAN)

i) Poisson model (RAN vs AFL)



## 11. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 7 opracowań wtórnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo afliberceptu, stosowanego w leczeniu DME.

Zestawienie zidentyfikowanych opracowań wtórnych, wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów prac, przedstawiono poniżej (Tabela 51).

Tabela 51.  
Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych

Opracowanie	Rodzaj analizy	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Uwzględnione interwencje	Liczba badań	Główne wnioski
Avery 2016 [133]	metaanaliza	Ocena bezpieczeństwa doszkliskowych iniekcji anti-VEGF u pacjentów wysokiego ryzyka z DME (ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów, którzy stosowali leczenie anti-VEGF przez 2 lata)	Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, ClinicalTrials.gov, abstrakty konferencyjne (maj 2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>AFL,</li> <li>RAN,</li> <li>pozorowana iniekcja</li> </ul>	4 RCT	Analiza pacjentów wysokiego ryzyka z DME, przyjmujących comiesięczne iniekcje przez 2 lata, wykazała prawdopodobne zwiększone ryzyko zgonu i pow. kł. sercowo-naczyniowych. Ocena całkowitego czasu leczenia anti-VEGF może być istotna u pacjentów wysokiego ryzyka.
Ford 2013 [64]	metaanaliza	Ocena dostępnych dowodów naukowych dla steroidów i lek. anti-VEGF stosowanych w leczeniu DME	Medline, Embase, Web of Science, Cochrane Library (lipiec 2012)	<ul style="list-style-type: none"> <li>RAN +/- laser/pozorowany laser,</li> <li>BEW +/- laser,</li> <li>pegaptanib,</li> <li>AFL (2q4 lub 2q8),</li> <li>deksametazon,</li> <li>fluocynolon,</li> <li>triamcynolon +/- BEW lub laser,</li> <li>laser (<i>focal/grid</i>) +/- pozorowane iniekcje,</li> <li>pozorowane iniekcje,</li> <li>brak leczenia</li> </ul>	29 RCT <sup>a</sup>	RAN i BEV charakteryzują się dobrą efektywnością kliniczną, bez poważniejszych działań niepożądanych. Wyniki dotyczące steroidów są zróżnicowane, a ich stosowanie jest zwykle związane z wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego. Pomimo szerokiego wachlarza terapii przeciwko DME, jedynie niewielki odsetek pacjentów leczonych odzyskuje dobrą ostrość widzenia ( $\geq 20/40$ ) – z tego względu konieczne jest dalsze poszukiwanie nowych metod leczenia.
Korobelnik 2015 [134]	metaanaliza	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa AFL w leczeniu DME	Medline, Medline In-Process Citations and Daily Update, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (październik 2013)	<ul style="list-style-type: none"> <li>AFL +/- laser,</li> <li>RAN (PRN) +/- laser,</li> <li>deksametazon +/- laser,</li> <li>laser + pozorowana iniekcja</li> </ul>	11 RCT	Porównanie pośrednie wykazało, iż stosowanie AFL (2q8) wiąże się z lepszymi rezultatami odnośnie do poprawy ostrości wzroku w 12-miesięcznym okresie obserwacji w porównaniu do badań oceniających RAN 0,5 mg PRN i deksametazonu w implancie doszkliskowym.
Ollendorf 2013 [135]	metaanaliza	Ocena i porównanie efektywności różnych terapii anti-VEGF stosowanych w leczeniu DME	Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (czerwiec 2012)	<ul style="list-style-type: none"> <li>AFL +/- pozorowana iniekcja,</li> <li>RAN +/- laser,</li> <li>BEW +/- triamcynolon,</li> <li>pegaptanib,</li> <li>pozorowana iniekcja</li> </ul>	15 RCT <sup>b</sup>	Wszystkie leki anti-VEGF są efektywne pod względem poprawy ostrości wzroku w porównaniu do fotokoagulacji laserowej. Brak dostatecznych dowodów pozwalających na stwierdzenie, który z lek. anti-VEGF jest skuteczniejszy od pozostałych. Bezpieczeństwo stosowania BEV pozostaje niepewne.
Regnier 2014	metaanaliza	Porównanie skuteczności	Medline, Medline In-process,	<ul style="list-style-type: none"> <li>RAN (PRN) +/- laser,</li> </ul>	8 RCT	RAN wykazuje nieistotną statystycznie przewagę nad AFL;

Opracowanie	Rodzaj analizy	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Uwzględnione interwencje	Liczba badań	Główne wnioski
[136]		AFL, RAN i laseroterapii jako I linii leczenia DME	Embase, Cochrane Library, abstrakty konferencyjne, ClinicalTrials.gov, niepublikowane dane Novartis (luty 2014)	<ul style="list-style-type: none"> <li>AFL (2q8);</li> <li>laser;</li> <li>leczenie pozorowane</li> </ul>		obie terapie anti-VEGF wykazują przewagę nad laseroterapią w sposób istotny statystycznie.
Virgili 2012 [137]	metaanaliza	Ocena efektywności klinicznej i kosztowej oraz bezpieczeństwa terapii anti-VEGF w kontekście zachowania lub poprawy ostrości widzenia u pacjentów z DME	Central, Medline, Embase, Meta Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP (czerwiec 2012)	<ul style="list-style-type: none"> <li>BEW +/- triamcynolon,</li> <li>triamcynolon + laser,</li> <li>RAN +/- laser,</li> <li>AFL (q4, q8 lub PRN),</li> <li>pegaptanib,</li> <li>laser + pozorowana iniekcja,</li> <li>pozorowana iniekcja,</li> <li>fotokoagulacja laserowa</li> </ul>	11 RCT	Istnieją dowody naukowe umiarkowanej jakości potwierdzające, że leki anti-VEGF prowadzą do niewielkich, choć wyraźnych, korzyści u pacjentów z DME w porównaniu z obecnymi metodami postępowania (fotokoagulacja lub brak terapii). Jakość i ilość dowodów dostępnych dla RAN była większa niż dla pozostałych leków, jednakże brak dostatecznej mocy statystycznej, by ocenić różnice pomiędzy poszczególnymi lekami. Większość dowodów obejmuje roczny horyzont czasowy, dlatego konieczne jest przeprowadzenie badań długookresowych, ze względu na przewlekły charakter DME. Profil bezpieczeństwa badanych leków, jak również samej metody podania jest korzystny, jednak dane dotyczące długotrwałego stosowania leczenia są konieczne, aby wykluczyć niewielkie, ale istotne klinicznie różnice pomiędzy lekami.
Virgili 2014 [138]	metaanaliza	Ocena leków anti-VEGF stosowanych w leczeniu DME, w kontekście zachowania lub poprawy ostrości widzenia, bezpieczeństwa oraz jakości życia pacjentów i stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych	Central, Medline, Medline In-Process, Medline Non-indexed Citations, Medline Daily, OldMedline, Lilacs, Embase, Meta Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP (kwiecień 2014)	<ul style="list-style-type: none"> <li>BEW,</li> <li>RAN +/- laser / pozorowany laser,</li> <li>AFL (q4 lub q8),</li> <li>pegaptanib,</li> <li>laser + pozorowana iniekcja,</li> <li>pozorowana iniekcja,</li> <li>fotokoagulacja laserowa</li> </ul>	18 RCT	Istnieją dowody naukowe wysokiej jakości, potwierdzające korzyści płynące ze stosowania anti-VEGF w leczeniu DME, w porównaniu z fotokoagulacją ( <i>grid</i> ). Dalsze badania powinny być ukierunkowane na ocenę różnic pomiędzy poszczególnymi lekami anti-VEGF, ich efektywność w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz bezpieczeństwo w grupach wysokiego ryzyka (szczególnie w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego).

a) 7 badań włączono do metaanalizy.

b) Dodatkowo do przeglądu włączono 8 badań obserwacyjnych.

## 12. WNIOSKI KOŃCOWE

### Porównanie bezpośrednie

Wyniki porównania bezpośredniego w populacji dorosłych pacjentów z DME wtórnym do cukrzycy, obejmującym centrum plamki z BCVA 73–24 liter (20/40 do 20/320 wg tablic Snellena), wykazały znamiennej statystycznie przewagę AFL nad FK w odniesieniu do średniej zmiany BVCA, odsetka oczu uzyskujących poprawę BCVA o  $\geq 10$  liter oraz o  $\geq 15$  liter na tablicy EDTRS, odsetka oczu uzyskujących co najmniej 2-stopniową poprawę w skali DRSS. Ponadto zastosowanie AFL przyczyniło się do zmniejszenia grubości siatkówki w centralnej części po 52 tyg. Korzyści związane ze stosowaniem AFL utrzymywały się również w dłuższym okresie obserwacji.

Znamiennej statystycznie przewagę AFL nad FK wykazano w odniesieniu zmiany BCVA po 52 tyg. zarówno w podgrupie pacjentów z  $HbA1c \leq 8\%$  jak i  $> 8\%$ . Wyniki uzyskane w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy poziom HbA1c oraz BCVA były spójne z rezultatami uzyskanymi dla całej badanej populacji.

Wyniki badań wskazują, że AFL cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z FK nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do zdarzeń niepożądanych: ogółem, w oku i nie w oku oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych: ogółem, w oku i nie w oku. Stosowanie AFL w porównaniu z FK wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia neowaskularyzacji siatkówki, krwotoku w obrębie siatkówki, krwotoku do ciała szklistego, retinopatii cukrzycowej. Stosowanie AFL w porównaniu z FK wiązało się natomiast z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia krwotoku spojówkowego i punktowego zapalenia rogówki. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zgony oraz utrata z badania (ogółem i z powodu AE) raportowano rzadko oraz z podobną częstością w grupie AFL oraz FK.

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wykazano, iż stosowanie RAN 0,3 mg wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (wg klasyfikacji ATC), udaru niezakończonego zgonem oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych ogółem, z wyłączeniem nadciśnienia w porównaniu do AFL.

### Porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego AFL względem RAN wskazują, że AFL jest skuteczniejszą opcją terapeutyczną w porównaniu z RAN odnośnie do zmiany BCVA oraz średniej zmiany CRT w 52-tyg. okresie obserwacji. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w zakresie odsetka oczu uzyskujących poprawę o  $\geq 10$  i  $\geq 15$  liter na tablicy EDTRS, odsetka oczu z pogorszeniem BCVA o  $\geq 15$  liter na tablicy EDTRS oraz zmiany jakości życia w odniesieniu do widzenia do bliży oraz do dali, którą oceniano przy użyciu kwestionariusza NEI VFQ.

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy AFL a RAN w zakresie bezpieczeństwa miejscowego (oczne zdarzenia niepożądane), jak również ogólnego (nieoczne zdarzenia niepożądane). Nie wykazano również różnic pod względem ryzyka zgonów, odsetka pacjentów utraconych z badania ogółem, jak również z powodu zdarzeń niepożądanych.

## 13. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej. Niemniej wyniki te stanowią najlepsze dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianej interwencji.

1. Kluczowe badania dla AFL przeprowadzono w populacji szerszej niż populacja docelowa niniejszej analizy. Tym niemniej analiza warstwowa wykazała, że efekty terapeutyczne AFL dotyczyły wszystkich pacjentów niezależnie od poziomu HbA1c czy wyjściowego BCVA, zatem z dużym prawdopodobieństwem można wnioskować, że wskaźniki skuteczności uzyskane na populacji ogólnej dotyczą również subpopulacji zdefiniowej w oparciu o kryteria zaproponowane w projekcie programu lekowego.
2. Brak badań bezpośrednio porównujących aflibercept względem ranibizumab w dawce 0,5 mg i wynikająca stąd konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego.
3. Ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy klinicznej badania oceniające aflibercept i ranibizumab różnią się pomiędzy sobą w pewnym stopniu, głównie w obszarach związanych z charakterystyką populacji docelowej, jednakże zaobserwowane różnice wydają się mieć niewielki wpływ na uzyskane wyniki.
4. Wobec braku lepszych dowodów na względną efektywność afliberceptu i ranibizumabu konieczne było wnioskowanie pośrednie w oparciu o najlepsze dostępne dane.
5. W trakcie ekstrakcji danych z badań zidentyfikowano rozbieżności w zakresie raportowanych danych dla poszczególnych punktów końcowych w zależności od publikacji źródłowej. Każdorazowo w takiej sytuacji jako nadrzędne traktowano dane z publikacji głównej.
6. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odczytu oraz zmniejszeniem precyzji wyniku.

## 14. DYSKUSJA

Przeprowadzona analiza kliniczna miała za zadanie określić skuteczność oraz profil bezpieczeństwa afliberceptu podawanego w postaci iniekcji doszkliskowych w leczeniu rozlanego, klinicznie znacznego cukrzycowego obrzęku plamki z zajęciem dołka (DRT – postać gąbczasta rozlana, CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza) z zaburzeniami widzenia (ostrość wzorku w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), u pacjentów z  $HbA1c \leq 8\%$ . Przedmiotem oceny w niniejszej analizie był aflibercept (AFL) w dawce 2 mg podawany we wstrzyknięciu do komory ciała szklistego wg schematu 2q8, tj. raz na miesiąc przez 5 kolejnych miesięcy, a następnie jedno wstrzyknięcie co 2 miesiące z możliwością wydłużenia odstępów między dawkami po 12 miesiącach. [59] Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o przeprowadzoną uprzednio analizę problemu decyzyjnego, która wykazała, że w docelowej populacji podstawowym komparatorem będzie fotokoagulacja laserowa (FK), natomiast komparatorem dodatkowym ranibizumab (RAN) w dawce 0,5 mg podawany zgodnie ze schematem PRN (*pro re nata*).

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymogów dla raportów HTA. [102, 103] Zgodnie z przyjętymi założeniami do analizy kwalifikowano randomizowane próby kliniczne bezpośrednio porównujące AFL z komparatorami, a także badania umożliwiające porównanie pośrednie. Uwzględniono wyłącznie badania, w których zastosowano podwójne zaślepienie stosowanych interwencji, co znacznie zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników skuteczności. Łącznie zidentyfikowano 4 próby kliniczne, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej, w tym 2 bezpośrednio porównujące AFL z FK oraz 2 dla porównania RAN vs FK. Jakość metodologiczną wszystkich badań oceniono wysoko (5/5 pkt w skali Jadad), wskazując na poprawność metod randomizacji, zaślepienia oraz pełną informację dotyczącą utraty pacjentów z badania, która utrzymywała się na akceptowalnym poziomie, tj. 10% w badaniach dla AFL i 12% w pracach oceniających RAN. Wobec powyższego ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z jakością metodyczną badań wydaje się stosunkowo niewielkie.

Populacja uwzględniona w badaniach oceniających AFL jest szersza niż kryteria zdefiniowane na potrzeby refundacji, tj. uwzględniała pacjentów z DME obejmującym centrum plamki z zaburzeniami ostrości widzenia (BCVA 0,5–0,063 według tablicy Snellena) oraz z  $HbA1c \leq 12\%$  (VIVID) lub z kontrolowaną cukrzycą (VISTA). Ponadto w obu badaniach populacja była mieszana pod względem typu DME (tj. uwzględniała pacjentów bez względu na typ DME). Tym niemniej analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy poziom  $HbA1c$  oraz wyjściową ostrość widzenia opisaną liczbą odczytanych liter na tablicy ETDRS wskazują na względnie stały efekt terapeutyczny AFL, niezależnie od wyodrębnionej podgrupy. Dla przykładu istotną statystycznie przewagę AFL nad FK w odniesieniu do średniej zmiany BCVA po 52 tyg. obserwowano zarówno w podgrupie pacjentów

z HbA1c  $\leq 8\%$  jak i  $> 8\%$  (AFL vs FK  $p < 0,0001$ ), a bardziej szczegółowa analiza wykazała, że korzyści kliniczne ze stosowania AFL odnoszą wszyscy pacjenci niezależnie od stopnia kontroli choroby podstawowej. [90, 120–122, 124] Podobnie w przypadku podgrup wyodrębnionych ze względu na wyjściową ostrość widzenia opisaną liczbą odczytanych liter na tablicy ETDRS uzyskane wyniki były spójne z wynikami populacji ogólnej badania. Można zatem przyjąć, iż w populacji docelowej korzyści kliniczne ze stosowania AFL będą zbliżone do tych uzyskanych w populacji badań uwzględnionych na potrzeby analizy klinicznej. [120, 124] W żadnym z badań dla AFL nie przeprowadzono analizy warstwowej w zależności od typu DME, natomiast dane z badań dla RAN wskazują, że większe korzyści odnoszą chorzy stosujący leczenie farmakologiczne aniżeli pacjenci poddani zabiegowi fotokoagulacji – niezależnie od typu DME (rozlane lub ogniskowe; Rozdz. 8.1). Biorąc pod uwagę zbliżony mechanizm działania oraz przewagę obu leków nad FK można przypuszczać, że skuteczność AFL również jest niezależna od typu DME.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących AFL z RAN w zarejestrowanej w Europie dawce (0,5 mg) konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które stanowi najlepsze dostępne obecnie źródło informacji o ich względnej efektywności klinicznej. W przeprowadzonej wstępnie ocenie homogeniczności badań dostrzeżono pewne różnice w zakresie charakterystyki pacjentów pomiędzy pracami dla AFL oraz pracami oceniającymi RAN. Dane dotyczące skuteczności RAN pochodzą z badań, do których kwalifikowano pacjentów z ogniskowym/rozlanym DME i z BCVA na poziomie 78–39 liter, natomiast w pracach dla AFL wymagano aby zmiany obejmowały centrum plamki, a BCVA mieścił się w zakresie 73–24 liter. Pomimo tego porównanie pośrednie z dostosowaniem poprzez wspólne ramię referencyjne uznano za zasadne, gdyż średni wyjściowy poziom BCVA był porównywalny w pracach dla AFL i RAN, a odpowiedź na leczenie w grupach kontrolnych badań dla AFL i RAN utrzymywała się na zbliżonym poziomie zarówno w odniesieniu do BCVA, jak i CRT. Również autorzy innych opracowań wtórnych wnioskowanie o różnicach w efektywności klinicznej AFL i RAN przeprowadzali wykorzystując porównanie pośrednie [134, 136] Nie przeprowadzono porównania pośredniego w warstwach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy poziom HbA1c oraz BCVA z uwagi na sposób prezentacji danych zarówno dla AFL jak i RAN w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (brak miar rozrzutu), tym niemniej uwzględniając wyniki obu leków uzyskanych w odpowiednich podgrupach oraz ich spójność z rezultatami w populacji ogólnej badań można wnioskować, iż wynik takiej analizy byłby spójny z wynikiem analizy pośredniej uzyskanym w populacji ogólnej. W toku przeszukania systematycznego zidentyfikowano badania dla RAN (LUCIDATE, READ-2) których nie uwzględniono w analizie ze względu na brak zaślepienia. Oba badania były stosunkowo niewielkie (obejmowały odpowiednio 33 i 126 pacjentów), ponadto w badaniu READ-2 raportowano wyniki tylko po 6 mies. terapii. [139, 140]

W toku prac nad niniejszą analizą kliniczną zidentyfikowano badanie dla AFL (VIVID EAST), przeprowadzone głównie w populacji azjatyckiej (92%). [141] Badanie VIVID EAST zostało opublikowane na stronach [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) w postaci raportu, a zgodnie z założeniami dotyczącymi metodyki badań do analizy klinicznej kryteria włączenia spełniały doniesienia naukowe opublikowane w formie pełnych tekstów, zaś raporty z badań klinicznych uwzględniano tylko wtedy gdy stanowiły



uzupełnienie prac pełnotekstowych, w związku z czym badanie to nie spełniło ww. założeń. W badaniu VIVID EAST, podobnie jak w pozostałych dwóch pracach, wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad FK w odniesieniu do zmiany BCVA, zmiany CRT, odsetka oczu uzyskujących poprawę o  $\geq 10$  liter i  $\geq 15$  liter oraz odsetka pacjentów z  $\geq 2$  stopniową poprawą w skali DRSS. Ponadto obserwowano istotną statystycznie przewagę AFL nad FK w odniesieniu do jakości życia, zarówno w zakresie widzenia do bliży i widzenia do dali wg kwestionariusza NEI VFQ-25. Jednocześnie dla potwierdzenia wniosków niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą wyniki badania VIVID EAST, dla której uzyskano spójne rezultaty z wynikami analizy głównej. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.5).

W obu badaniach oceniających AFL wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad FK w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była średnia zmiana BCVA po 52 tyg. Warto podkreślić, iż pomimo zidentyfikowanych różnic pomiędzy badaniami VISTA i VIVID w charakterystyce wyjściowej pacjentów, m.in. w odniesieniu do odsetka pacjentów leczonych wcześniej lekami anti-VEGF oraz wyjściową wartością CRT, wynik metaanalizy charakteryzował się wysoką homogenicznością ( $I^2 = 0\%$ ). Ponadto, analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na CRT ( $< 400 \mu\text{m}$  i  $\geq 400 \mu\text{m}$ ) oraz wcześniejsze stosowanie leków anti-VEGF (tak vs nie) wykazała istotną statystycznie przewagę AFL względem FK we wszystkich podgrupach, a wielkość efektu pomiędzy podgrupami była spójna. [119, 122]

Pomimo, iż począwszy od 24 tyg., u pacjentów możliwe było stosowanie tzw. terapii ratunkowej, która może wpływać na uzyskiwane efekty, w analizie głównej przedstawiono wyniki z zastosowaniem metody imputacji brakujących danych polegającej na uwzględnieniu ostatniej udokumentowanej wartości z pominięciem rezultatów raportowanych po zastosowaniu terapii ratunkowej. Przeprowadzona przez autorów badań analiza wrażliwości z uwzględnieniem wyników po zastosowaniu terapii ratunkowej była spójna z rezultatami uzyskanymi w analizie głównej, potwierdzając tym samym istotną statystycznie przewagę AFL nad FK. Korzystne efekty terapeutyczne AFL odnotowane w 52 tyg. utrzymywały się w dłuższym okresie obserwacji – tj. do 148 tyg.

Najczęstszym objawem DME są zaburzenia widzenia, przejawiające się pogorszeniem ostrości widzenia, co bezpośrednio przekłada się na jakość życia pacjentów. Zmiana BCVA o  $\geq 3$  linie (15 liter ETDRS) uznawana jest za istotną klinicznie i jest powszechnie wykorzystywana w badaniach klinicznych. [142] Oznacza to, że efekty uzyskane w grupie AFL można uznać za istotne klinicznie, gdyż w grupie AFL w porównaniu do FK odsetek pacjentów uzyskujących poprawę BCVA o  $\geq 15$  liter wg ETDRS był niespełna 4-krotnie wyższy (32% vs 8%, RR = 3,83 [2,52; 5,82]), a odsetek pacjentów z pogorszeniem BCVA o  $\geq 15$  liter wg ETDRS ponad 10-krotnie niższy ( $< 1\%$  vs 10%, RR = 0,05 [0,01; 0,27]).

W obu badaniach obserwowano, iż AFL przyczynia się do numerycznej poprawy jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ w domenie widzenia do dali i do bliży, aczkolwiek różnica między grupami nie osiągnęła progu znamienności statystycznej, co mogłoby sugerować, że poprawa BCVA o  $\geq 10$  lub

≥15 liter ETDRS nie przekłada się bezpośrednio na codzienną aktywność i jakość życia pacjentów. Z drugiej strony należy mieć na uwadze fakt, iż jakość życia związana z widzeniem uwzględnia funkcjonowanie obu oczu, przy czym większy wpływ ma oko lepiej widzące. [117] Do badań VISTA i VIVID kwalifikowano gorzej widzące oko u danego pacjenta, a ponadto dozwolone było leczenie drugiego oka za pomocą terapii standardowej, co mogło wpłynąć na wyniki. Podkreślić należy, że w obu badaniach poprawa jakości życia w grupie AFL przekroczyła 5 pkt, a wartość taka jest uważana za minimalną istotną klinicznie zmianę, podczas gdy w ramieniu FK była poniżej tego progu. [143] W przypadku jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza NEI VFQ, dla wykazania istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami minimalna liczebność próby w każdej z ocenianych grup powinna wynosić co najmniej 338 osób. [144] Tymczasem w badaniach VISTA i VIVID łącznie uczestniczyło 289 osób w ramieniu AFL oraz 286 pacjentów w grupie FK, co również może stanowić czynnik odpowiedzialny za brak różnic pomiędzy AFL i FK pomimo ewidentnej korzyści klinicznej wykazanej dla obiektywnych punktów końcowych (poprawa BCVA, redukcja CRT). Zmianę jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ oceniano również w badaniu RESTORE, wykazując istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w ramieniu RAN w porównaniu z FK w zakresie widzenia ogólnego oraz w domenie widzenia do dali i do bliży. Należy podkreślić, że w przeciwieństwie do badań VISTA i VIVID w badaniu RESTORE dopuszczano zakwalifikowanie oka lepiej lub gorzej widzącego, a ostateczną decyzję pozostawiono badaczowi (ostatecznie u 26% chorych RAN podawano do oka lepiej widzącego), a ponadto w publikacji nie podano informacji na temat leczenia zastosowanego w drugim oku. Wydaje się, że rozbieżności w wynikach pomiędzy badaniami VISTA i VIVID a badaniem RESTORE odnośnie jakości życia wynikają raczej z odmiennej konstrukcji badań, a nie z rzeczywistych różnic pomiędzy RAN a AFL odnośnie ich wpływu na jakość życia mierzoną kwestionariuszem NEI VFQ.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż AFL jest dobrze tolerowany i charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ocznych zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z okiem było porównywalne w grupie AFL i FK. W przypadku większości zdarzeń niepożądanych związanych z iniekcją różnica między AFL i FK nie była istotna statystycznie, aczkolwiek ze względu na zastosowane zaślepienie u pacjentów z grupy kontrolnej również wykonywano iniekcje, co mogło być przyczyną wystąpienia tych zdarzeń w ramieniu FK i w związku z tym nie do końca odpowiada warunkom rzeczywistej praktyki klinicznej. Wobec powyższego przy ocenie profilu bezpieczeństwa istotna jest nie tylko analiza porównawcza względem FK, ale również bezwzględne ryzyko w grupie AFL. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z iniekcją należał krwotok spojówkowy, który obserwowano u 25% pacjentów z ramienia AFL i 17% z grupy FK, natomiast częstość pozostałych zdarzeń nie przekraczała 10%. Pacjenci stosujący AFL istotnie statystycznie rzadziej niż leczeni FK doświadczali wystąpienia neowaskularyzacji siatkówki, nieprawidłowego wyniku testu ostrości widzenia, krwotoku w obrębie siatkówki, krwotoku do ciała szklistego oraz retinopatii cukrzycowej. Z kolei w grupie leczonej AFL istotnie statystycznie częściej niż w grupie FK raportowano krwotoki spojówkowe i punktowe zapalenie rogówki. Jednocześnie należy podkreślić, iż w badaniach VIVID i VISTA po 52 tyg. i 100 tyg. nie odnotowano zaplenia wnętrza gałki ocznej lub

zdarzeń sugerujących zapalenie wnętrza gałki ocznej (*endophthalmitis*) w badanym oku, które stanowią jedno z najgroźniejszych powikłań iniekcji doszklistkowych. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między AFL i FK odnośnie do ryzyka zgonu. Łącznie w obu badaniach w grupie AFL raportowano 4 zgony, z czego tylko jeden z nich oceniono jako związany z leczeniem.

Ogólnoustrojowe podanie preparatów anti-VEGF stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych. [133, 145] Kumulacja ilościowa wyników badań włączonych do niniejszej analizy nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL stosowanym w schemacie 2q8 a grupą kontrolną (FK) zarówno dla wyniku ogółem, jak również dla poszczególnych zdarzeń tj. zgonu z przyczyn naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, zawału serca ani udaru mózgu niezakończonego zgonem. Bezpośrednie porównanie wykazało, że w grupie AFL niższy był odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń zakrzepowo-zatorowych niż w grupie stosującej RAN w dawce 0,3 mg ( $p = 0,047$ ), a więc niższej niż zarejestrowana w Unii Europejskiej. [132]

Na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do średniej zmiany BCVA oraz średniej zmiany CRT, nie stwierdzając znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetka oczu uzyskujących poprawę BCVA o  $\geq 10$  i  $\geq 15$  liter na tablicy EDTRS, ani odsetka oczu z pogorszeniem BCVA o  $\geq 15$  liter na tablicy EDTRS. Wyniki niniejszej analizy klinicznej są zgodne z wnioskami odnalezionych przeglądów systematycznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo AFL u pacjentów z DME. We wszystkich opracowaniach wykazano przewagę leków anti-VEGF, w tym AFL, nad FK. W opracowaniu Korobelnik 2015 [134], w którym przeprowadzono porównanie pośrednie AFL (2q8) względem RAN w dawce 0,5 mg PRN, wykazano istotną statystycznie przewagę AFL w odniesieniu do zmiany BCVA, zarówno gdy porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Büchera, jak również metodą MTC. Nieco odmienne wyniki uzyskali Regnier i wsp. (2014), którzy w analizie MTC wykazali numeryczną przewagę RAN nad AFL. Rozbieżność może wynikać z nieco innego zakresu danych włączonych do analizy. Regnier i wsp. oprócz badań włączonych do niniejszej analizy uwzględnili również badanie DA VINCI, w którym pacjenci otrzymywali AFL w schemacie suboptymalnym (niezgodnym z ChPL) zakładającym początkowo tylko 3 comiesięczne iniekcje, po czym AFL podawano w odstępach 2-miesięcznych. Z kolei dla RAN uwzględniono badanie READ-2, w którym wyniki raportowano tylko po 6 mies. [136] W przeglądzie systematycznym opracowanym przez Avery i wsp. [133] wykazano, iż stosowanie preparatów anti-VEGF (AFL, RAN) przez dłuższy okres (tj. 2 lata) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu i udaru mózgu, aczkolwiek uwzględniono tam dane dla AFL i RAN stosowanych w iniekcjach comiesięcznych przez cały 2-letni okres obserwacji, a zatem w schemacie dawkowania niezgodnym z ChPL.

W opublikowanym niedawno dużym (660 pacjentów) randomizowanym badaniu, porównującym skuteczność AFL, RAN w dawce 0,3 mg oraz bewacyzumabu (BEW) w dawce 1,25 mg w leczeniu zaburzeń widzenia u pacjentów z DME obejmującym centrum plamki, po roku terapii wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad pozostałymi lekami w odniesieniu do zmiany BCVA ( $p < 0,001$  dla AFL

vs RAN i  $p = 0,03$  dla AFL vs BEW), przy czym różnice uznano za nieistotną klinicznie, uwarunkowaną znaczną poprawą w podgrupie pacjentów z gorszym widzeniem (BCVA <69 liter), podczas gdy w podgrupie z umiarkowanymi zaburzeniami (BCVA od 78 do 69) nie obserwowano różnic pomiędzy AFL a komparatorami ( $p$  dla interakcji <0,001). W dłuższym 2-letnim okresie obserwacji różnica między AFL i BEW w odniesieniu do zmiany BCVA była wciąż istotna statystycznie, natomiast dla porównania AFL vs RAN nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy. Jednocześnie, za wyjątkiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, nie obserwowano różnic między ocenianymi interwencjami w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, z uwzględnieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych, hospitalizacji, zgonu oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych. [131]

## 15. BIBLIOGRAFIA

1. Jain A, Varshney N, Smith C. (2013) The evolving treatment options for diabetic macular edema. *Int J Inflam* 2013:689276.
2. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. (2014) Diabetic macular edema: new concepts in pathophysiology and treatment. *Cell Biosci* 4:27.
3. EyeGarrido LLC. Diabetic Retinopathy. Dostęp: <http://www.eyegarrido.com/diabetic-retinopathy> (15.6.2016).
4. Bernardes R, Cunha-Vaz J (red). Diabetic Macular Edema *Optical Coherence Tomography* Berlin, Heidelberg 2012.
5. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. (2015) Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2015:794036.
6. Wytyczne PTO. Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki. 2014. Dostęp: <http://pto.com.pl/uploads/guidelines/8/files/Wytyczne-PTO-DME-2014.pdf>.
7. Wytyczne AAO. Diabetic retinopathy PPP. Updated 2016. Dostęp: <http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2016>.
8. Wilkinson C., Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT. (2003) Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110(9):1677–1682.
9. (2002) AAO. International Clinical Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale. Dostęp: [http://www.icoph.org/resources/resources\\_detail/44/International-Clinical-Diabetic-Macular-Edema-Disease-Severity-Scale-.html](http://www.icoph.org/resources/resources_detail/44/International-Clinical-Diabetic-Macular-Edema-Disease-Severity-Scale-.html).
10. Lang GE. (2012) Diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 227 Suppl 1:21–29.
11. Stefanini FR, Badaró E, Falabella P, Koss M, Farah ME, Maia M. (2014) Anti-VEGF for the management of diabetic macular edema. *J Immunol Res* 2014:632307.
12. (2013) IDF Diabetes Atlas. 6th edition. IDF Dostęp: [https://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf).
13. (2015) IDF Diabetes Atlas. 7th edition. IDF Dostęp: <http://www.diabetesatlas.org/component/attachments/?task=download&id=116> (11.7.2016).
14. Dane IDF o Rosposechnieniu cukrzycy w Polsce. Dostęp: <http://www.idf.org/membership/eur/poland> (12.5.2016).
15. Mojacukrzyca.org. Znany dokładną ilość diabetyków w Polsce. Pierwsze wiarygodne opracowanie. Dostęp: <http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=3874&des=znany-dokladna-ilosc-diabetykow-w-polsce-pierwsze-wiarygodne-opracowanie> (11.5.2016).
16. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen S-J, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BEK, i in. (2012) Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35(3):556–564.
17. Delcourt C, Massin P, Rosilio M. (2009) Epidemiology of diabetic retinopathy: expected vs reported prevalence of cases in the French population. *Diabetes Metab.* 35(6):431–438.
18. Romero-Aroca P, de la Riva-Fernandez S, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. (2016) Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow-up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol.*
19. Hammes H-P, Welp R, Kempe H-P, Wagner C, Siegel E, Holl RW, DPV Initiative—German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. (2015) Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes—Results from the German/Austrian DPV Database. *PLoS ONE* 10(7):e0132492.
20. Rodriguez-Poncelas A, Miravet-Jiménez S, Casellas A, Barrot-De La Puente JF, Franch-Nadal J, López-Simarro F, Mata-Cases M, Mundet-Tuduri X. (2015) Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *Br J Ophthalmol* 99(12):1628–1633.
21. Varma R, Bressler NM, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, Selvin E, Dolan C, Fine J, Colman S, Turpcu A. (2014) Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol* 132(11):1334–1340.
22. Bertelsen G, Peto T, Lindekleiv H, Schirmer H, Solbu MD, Toft I, Sjølie AK, Njølstad I. (2013) Tromsø eye study: prevalence and risk factors of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 91(8):716–721.
23. Stankiewicz A. (2012) [Ocular complications of the diabetes—diagnostic and therapeutic implications]. *Klin Oczna* 114(3):216–219.

24. Petrella RJ, Blouin J, Davies B, Barbeau M. (2012) Prevalence, Demographics, and Treatment Characteristics of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema in a Representative Canadian Cohort. *J Ophthalmol* 2012:159167.
25. Minassian DC, Owens DR, Reidy A. (2012) Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England. *Br J Ophthalmol* 96(3):345–349.
26. Pedro R-A, Ramon S-A, Marc B-B, Juan F-B, Isabel M-M. (2010) Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol* 17(4):251–265.
27. Emanuele N, Moritz T, Klein R, Davis MD, Glander K, Khanna A, Thottapurathu L, Bahn G, Duckworth W, Abraira C, Veterans Affairs Diabetes Trial Study Group. (2009) Ethnicity, race, and clinically significant macular edema in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 86(2):104–110.
28. Romero-Aroca P, Fernández-Balart J, Baget-Bernaldiz M, Martínez-Salcedo I, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M, Buil-Calvo JA. (2009) Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of Type 1 and 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of the patients. *J. Diabetes Complicat.* 23(4):229–238.
29. Wong TY, Klein R, Islam FMA, Cotch MF, Folsom AR, Klein BEK, Sharrett AR, Shea S. (2006) Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am. J. Ophthalmol.* 141(3):446–455.
30. Klein R, Sharrett AR, Klein BEK, Moss SE, Folsom AR, Wong TY, Brancati FL, Hubbard LD, Couper D, ARIC Group. (2002) The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 109(7):1225–1234.
31. López IM, Díez A, Velilla S, Rueda A, Alvarez A, Pastor CJ. (2002) Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiol* 9(3):205–214.
32. Klein R, Marino EK, Kuller LH, Polak JF, Tracy RP, Gottdiener JS, Burke GL, Hubbard LD, Boineau R. (2002) The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 86(1):84–90.
33. Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, Harding SP. (1999) Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population: the Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye (Lond)* 13 ( Pt 2):160–165.
34. Kristinsson JK. (1997) Diabetic retinopathy. Screening and prevention of blindness. A doctoral thesis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* (223):1–76.
35. Kristinsson JK, Stefánsson E, Jónasson F, Gíslason I, Björnsson S. (1994) Screening for eye disease in type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 72(3):341–346.
36. Klein R, Klein BE, Moss SE, Linton KL. (1992) The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology* 99(1):58–62.
37. Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. (1989) The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 96(10):1501–1510.
38. Klein R, Davis MD, Moss SE, Klein BE, DeMets DL. (1985) The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. A comparison of retinopathy in younger and older onset diabetic persons. *Adv. Exp. Med. Biol.* 189:321–335.
39. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. (1984) The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 91(12):1464–1474.
40. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. (1984) The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 91(12):1464–1474.
41. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen S-J, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BEK, i in. (2012) Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35(3):556–564.
42. Kudaj-Kurowska A, Turek I, Jozefowska M. (2014) Wyrównanie cukrzycy u chorych na cukrzycę typu 2 w świetle wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Clinical Diabetology* 3(3):92–99.
43. Sieradzki J, Koblik T, Nazar M. (2008) Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005. *Diabetologia Praktyczna* 9(3–4):132–139.
44. Pochopień M, Lembas A, Fiałek K, Drzał R. (2016) Analiza Wpływu na budżet. Aflibercept (Eylea®) w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. HTA Consulting. Kraków.
45. Falavarjani KG, Khadamy J, Karimi Moghaddam A, Karimi N, Modarres M. (2015) Posterior sub-tenon's bevacizumab injection in diabetic macular edema; a pilot study. *Saudi J Ophthalmol* 29(4):270–273.
46. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A, RESTORE study group. (2011) The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118(4):615–625.

47. Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TYY, Lee F-L, Lee W-K, Ma Z, Ohji M, Tan N, Cha SB, Shamsazar J, Yau CL, REVEAL Study Group. (2015) The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 122(7):1402–1415.
48. Das A, McGuire PG, Ranganasamy S. (2015) Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology* 122(7):1375–1394.
49. Diep TM, Tsui I. (2013) Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 100(3):298–305.
50. Niżankowska MH. *Okulistyka. Podstawy kliniczne*. 2007.
51. Kaiser PK. (2009) Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 107:311–324.
52. OptiVision2020. Visual Acuity Test. Dostęp: <http://www.optivision2020.com/visual-acuity-test.html> (12.5.2016).
53. Dr Damien Gatinel. Quantité et qualité de vision. Dostęp: <http://www.gatinel.com/recherche-formation/acuite-visuelle-definition/> (12.5.2016).
54. Gołębowska J. (2016) Angio-OCT – nowa, nieinwazyjna metoda obrazowania przepływu w naczyniach siatkówki. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/136527> (12.5.2016).
55. Merante D, Menchini F, Truitt KE, Bandello FM. (2010) Diabetic macular edema: correlations with available diabetes therapies—evidence across a qualitative review of published literature from MEDLINE and EMBASE. *Drug Saf* 33(8):643–652.
56. Jennifer K Sun MML. (2014) Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes With Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA ophthalmology* 132(11):.
57. Wytyczne ADA. Standards od medical care in diabetes. 2015. Dostęp: [http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2014/12/23/38.Supplement\\_1.DC1/January\\_Supplement\\_Combined\\_Final.6-99.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2014/12/23/38.Supplement_1.DC1/January_Supplement_Combined_Final.6-99.pdf) (11.5.2016).
58. Wytyczne ICO. ICO guidelines for diabetic eye care. 2014. Dostęp: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>.
59. EMA. ChPL aflibercept (Eylea). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002392/WC500135815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf).
60. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, i in. (2014) Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 121(11):2247–2254.
61. EMA. ChPL ranibizumab (Lucentis). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000715/WC500043546.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf).
62. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, Bezlyak V, Parikh S, Stubbings WJ, Wenzel A, Figueira J, Group and the RS. (2015) Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol* 99(3):307–314.
63. Stefanini FR, Arevalo JF, Maia M. (2013) Bevacizumab for the management of diabetic macular edema. *World J Diabetes* 4(2):19–26.
64. Ford JA, Lois N, Royle P, Clar C, Shyangdan D, Waugh N. (2013) Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 3(3):e002269.
65. Gawęcki M. (2014) Fotokoagulacja laserowa czy terapia doszkliskowa – dylematy w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. *Ophtha Therapy* 1(3):68–75.
66. Jamrozy-Witkowska A, Grabska-Liberek I. (2009) Laseroterapia w retinopatii cukrzycowej. *Postępy Nauk Medycznych* (6):433–437.
67. Małolepszy Z, Formińska-Kapuścik M, Bednarski Ł. Leczenie retinopatii cukrzycowej. *Przegląd Okulistyczny* [http://www.przegladowokulistyczny.pl/leczenie\\_retinopatii\\_cukrzycowej2](http://www.przegladowokulistyczny.pl/leczenie_retinopatii_cukrzycowej2).
68. (2013) A patient guide to Diabetic Macular Edema. Dostęp: <https://www.angio.org/wp-content/uploads/2013/10/Science-Of-DME-Patient-Brochure.pdf>.
69. Wytyczne ADA. Standards od medical care in diabetes. 2016. Dostęp: <http://care.diabetesjournals.org/site/misc/2016-Standards-of-Care.pdf>.
70. Gumprecht J. (2016) Wytyczne PTB. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. 2016. *Diabetologia Kliniczna* 5(Supl. A):.
71. Wytyczne AOA. Eye care of the patient with diabetes mellitus. 2014. Dostęp: <http://www.aoa.org/Documents/EBO/EyeCareOfThePatientWithDiabetesMellitus%20CPG3.pdf>.
72. Mitchell P, Wong TY, Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. (2014) Management paradigms for diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 157(3):505–513–8.
73. Wytyczne RCO. Diabetic retinopathy guidelines. 2012 (update 2013). Dostęp: <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-301-FINAL-DR-GUIDELINES-DEC-2012-updated-July-2013.pdf>.
74. Hooper P, Boucher MC, Cruess A. (2012) Wytyczne COS. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 47(Supl. 1):.

75. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, Lang GE, Massin P, Mitchell P, Porta M, Prünke C, Schlingemann R, Schmidt-Erfurth U. (2012) New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond)* 26(4):485–493.
76. Narodowy Fundusz Zdrowia. Katalog grup JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (11.5.2016).
77. Kupiszewska M. DME - Cukrzycowy obrzęk plamki. Poradnikzdrowie.pl Dostęp: [http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/oczy/cukrzycowy-obrzek-plamki-dme-choroba-oczu-ktora-prowadzi-doutraty-wzr\\_38326.html](http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/oczy/cukrzycowy-obrzek-plamki-dme-choroba-oczu-ktora-prowadzi-doutraty-wzr_38326.html).
78. Zarządzenie Nr 110/2015/BP Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1102015bp,6461.html> (11.5.2016).
79. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Start.aspx>.
80. URPL. Rejestr produktów leczniczych. Wyszukiwarka produktów leczniczych. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (10.5.2016).
81. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2016/68/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/68/akt.pdf).
82. EMA. ChPL dexametazon (Ozurdex). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001140/WC500095499.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001140/WC500095499.pdf) (20.5.2016).
83. URPL. ChPL fluocynolon (Iluvien). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33334> (20.5.2016).
84. Rekomendacja HAS - aflibercept. 2015. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/eylea\\_summary\\_ct14030.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/eylea_summary_ct14030.pdf).
85. Rekomendacja SMC - aflibercept (No.1003/14). 2014. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/aflibercept\\_Eylea\\_FINAL\\_October\\_2014\\_Updated\\_30.10.14\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/aflibercept_Eylea_FINAL_October_2014_Updated_30.10.14_for_website.pdf).
86. Rekomendacja NICE - aflibercept (TA346). 2015. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta346/resources/aflibercept-for-treating-diabetic-macular-oedema-82602611201221>.
87. Rekomendacja NICE - ranibizumab (TA274). 2013. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta274/resources/ranibizumab-for-treating-diabetic-macular-oedema-rapid-review-of-technology-appraisal-guidance-237-82600612458181>.
88. Rekomendacja SMC - ranibizumab (No. 711/11). 2012. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ranibizumab\\_Lucentis\\_Resubmission\\_FINAL\\_November\\_2012\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ranibizumab_Lucentis_Resubmission_FINAL_November_2012_for_website.pdf).
89. Rekomendacja HAS - ranibizumab. 2011. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/lucentis\\_ct\\_9548.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/lucentis_ct_9548.pdf).
90. Metz C. (2014) Diabetic macular oedema and diabetic retinopathy: Treatment outcomes with aflibercept do not depend on systemic diabetes control. *Diabetologia* 57(1):S29.
91. Rekomendacja NICE - deksametazon (TA349). 2015.
92. Rekomendacja SMC - deksametazon (No. 1046/15). 2015. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dexamethasone\\_Ozurdex\\_FINAL\\_April\\_2015\\_Updated\\_06.05.15\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dexamethasone_Ozurdex_FINAL_April_2015_Updated_06.05.15_for_website.pdf).
93. Rekomendacja HAS - deksametazon. 2015. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/ozurdex\\_summary\\_ct14147.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/ozurdex_summary_ct14147.pdf).
94. (2015) Rekomendacja PBAC - deksametazon. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/dexamethasone-psd-march-2015.pdf>.
95. Rekomendacja NICE - fluocynolon (TA301). 2013. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta301/chapter/1-Guidance>.
96. Rekomendacja SMC - fluocynolon (No. 864/13). 2013. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fluocinolon\\_Iluvien\\_RESUBMISSION\\_FINAL\\_January\\_2014\\_FOR\\_WEBSITE.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fluocinolon_Iluvien_RESUBMISSION_FINAL_January_2014_FOR_WEBSITE.pdf).
97. Rekomendacja HAS - fluocynolon. 2013. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/iluvien\\_ct12780.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/iluvien_ct12780.pdf).
98. (2014) Rekomendacja PBAC - aflibercept. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/aflibercept-psd-3-2014>.



99. Rekomendacja finansowa CADTH - aflibercept. 2015. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0401\\_Eylea-CRVO\\_May-11-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0401_Eylea-CRVO_May-11-15.pdf).
100. (2014) Rekomendacja PBAC - ranibizumab. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/ranibizumab-dme-psd-07-2014.pdf>.
101. Rekomendacja CADTH - ranibizumab. 2012. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete\\_Lucentis\\_DME\\_March-21-12.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete_Lucentis_DME_March-21-12.pdf).
102. AOTM iT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1.
103. Rozporządzenie MZ 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>.
104. ChPL Avastin (bewacyzumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf).
105. (2009) URPL ostrzega: lek Avastin źle stosowany może powodować ciężkie zapalenia gałki ocznej. Dostęp: [http://gwiazdanadziei.pl/download/internet\\_2009/www\\_rynekzdrowia\\_pl\\_2009\\_02\\_24\\_urpl\\_ostrzega\\_lek\\_avastin.pdf](http://gwiazdanadziei.pl/download/internet_2009/www_rynekzdrowia_pl_2009_02_24_urpl_ostrzega_lek_avastin.pdf).
106. (2009) Zgłoszenia ciężkich zapaleń gałki ocznej i jałowych zapaleń wnętrza gałki ocznej po niezgodnym z zatwierdzonymi wskazaniami doszkliskowym stosowaniu produktu AVASTIN (bewacyzumab) w Kanadzie (19.02.2009). Dostęp: [www.leki-informacje.pl/content/bezpieczenstwo-stosowania-produktu-leczniczego-avastin-w-niezarejestrowanym-wskazaniu](http://www.leki-informacje.pl/content/bezpieczenstwo-stosowania-produktu-leczniczego-avastin-w-niezarejestrowanym-wskazaniu).
107. Kaiser PK, Cruess AF, Bogaert P, Khunti K, Kelly SP. (2012) Balancing risk in ophthalmic prescribing: assessing the safety of anti-VEGF therapies and the risks associated with unlicensed medicines. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250(11):1563–1571.
108. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. (2010) Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 128(10):1273–1279.
109. NFZ. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292016dsoz,6551.html>.
110. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>.
111. MZ. Informator o lekach. BIL - Leki w Polsce. Dostęp: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (20.5.2016).
112. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2007) Comparison of the Modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and Mild Macular Grid Laser Photocoagulation Strategies for Diabetic Macular Edema. *Archives of Ophthalmology* 125(4):469.
113. AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych. 2009. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf) (22.1.2014).
114. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis*. 2009.
115. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, Heier JS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, i in. (2015) Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 122(10):2044–2052.
116. NCT01363440: Study of Intravitreal Aflibercept Injection (IAI; EYLEA®; BAY86-5321) in Patients With Diabetic Macular Edema (VISTA DME). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01363440?term=VISTA-DME&rank=3>.
117. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2014) Assessment report Eylea. International non-proprietary name: AFLIBERCEPT. Procedure No. EMEA/H/C/002392/II/0009. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002392/WC500172846.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500172846.pdf).
118. Do DV. Intravitreal Aflibercept Injection (IAI) for Diabetic Macular Edema (DME): 148-Week Results from VISTA and VIVID. Program Number: 2081 Poster Board Number: B0313. maj 2016.
119. Do DV, Nguyen QD, Vitti R, Berliner AJ, Gibson A, Saroj N, Soo Y, Boyer DS. (2016) Intravitreal Aflibercept Injection in Diabetic Macular Edema Patients with and without Prior Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment: Outcomes from the Phase 3 Program. *Ophthalmology* 123(4):850–857.

120. Brown D. (2014) Vision and diabetic retinopathy severity score (DRSS) following intravitreal aflibercept injection (IAI) in diabetic macular edema (DME) patients with hemoglobin A1C (HbA1c) levels  $\leq 8\%$  and  $>8\%$  at baseline. *Diabetes* 63:A93.
121. Evans M, Katz TA, Crane M. (2015) Effects of baseline haemoglobin A1c and on-treatment blood pressure on outcomes in the VIVID-DME and VISTA-DME studies. 235.
122. Ogura Y, Feltgen N, Korobelnik J-F. (2015) Effect of Baseline Central Retinal Thickness (CRT) and Best Corrected Visual Acuity (BCVA) on treatment outcomes with intravitreal aflibercept injection (IAI) or macular laser photocoagulation in Diabetic Macular Edema (DME). *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 56:.
123. Lorenz K, VIVID-DME and VISTA DME study investigators. (2014) Evaluation of intravitreal aflibercept for treatment of Diabetic Macular Edema: Visual Acuity Subgroups in VIVID-DME and VISTA-DME. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 55:.
124. Midena E, Korobelnik J-F. (2014) Impact of baseline visual acuity on visual and anatomical outcomes in patients with diabetic macular edema (DME) treated with intravitreal aflibercept (IVT-AFL) data from the VIVID/VISTA-DME studies. (14th Euretina Congress-London 2014). *Euretina Society of Retina Specialist*.
125. NCT01331681: Intravitreal Aflibercept Injection in Vision Impairment Due to DME (VIVID-DME). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01331681?term=VIVID-DME&rank=1>.
126. (2016) Raport z badania VIVID. Results Synopsis for trial 91745. Bayer HealthCare Dostęp: [http://trialfinder.bayerscheringpharma.de/html/pdf/91745\\_Study\\_Synopsis\\_CTP.pdf](http://trialfinder.bayerscheringpharma.de/html/pdf/91745_Study_Synopsis_CTP.pdf).
127. Mitchell P, Bressler N, Tolley K, Gallagher M, Petrillo J, Ferreira A, Wood R, Bandello F, RESTORE Study Group. (2013) Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema: randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 131(10):1339–1347.
128. NCT00687804: A 12 Month Core Study to Assess the Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema and a 24 Month Open-label Extension Study (RESTORE). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00687804?term=00687804&rank=1>.
129. Novartis. Raport, badanie CRFB002D2301 (RESTORE) i CRFB002D2301E1 (RESTORE extension). Dostęp: <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=7803>.
130. NCT00989989: Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (REVEAL). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00989989?term=REVEAL+AND+lucentis&rank=1>.
131. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2015) Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *New England Journal of Medicine* 372(13):1193–1203.
132. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW. (2016) Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 123(6):1351–1359.
133. Avery RL, Gordon GM. (2016) Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmology* 134(1):21.
134. Korobelnik J-F, Kleijnen J, Lang SH, Birnie R, Leadley RM, Misso K, Worthy G, Muston D, Do DV. (2015) Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC Ophthalmol* 15:52.
135. Ollendorf DA, Colby JA, Pearson SD. (2013) Comparative effectiveness of anti-vegf agents for diabetic macular edema. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 29(4):392–401.
136. Régnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. (2014) Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE* 9(7):e102309.
137. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Brunetti M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema The Cochrane Collaboration (red). *Cochrane Database of Systematic Reviews* Chichester, UK 2012.
138. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema The Cochrane Collaboration (red). *Cochrane Database of Systematic Reviews* Chichester, UK 2014.
139. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W, Bunce CV, Patel PJ, Egan CA, Bainbridge JW, Hykin PG. (2014) A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am. J. Ophthalmol.* 157(5):960–970.
140. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, Abraham P, Campochiaro PA, READ-2 Study Group. (2009) Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 116(11):2175–2181.e1.
141. NCT01783886: Efficacy and Safety of VEGF Trap Eye in Diabetic Macular Edema (DME) With Central Involvement (VIVID EAST). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01783886>.

142. Jousseaume AM, Lehmacher W, Hilgers R-D, Kirchhof B. (2007) Is significant relevant? Validity and patient benefit of randomized controlled clinical trials on age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 52(3):266–278.
143. Submacular Surgery Trials Research Group. (2007) Evaluation of minimum clinically meaningful changes in scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST Report Number 19. *Ophthalmic Epidemiol* 14(4):205–215.
144. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD, National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators. (2001) Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch. Ophthalmol.* 119(7):1050–1058.
145. Cheng J-W, Cheng S-W, Lu G-C, Wei R-L. (2012) Effect of Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy on the Risk of Arterial Thromboembolic Events: A Meta-Analysis. *PLoS One* 7(7):.
146. Tabela przeliczeniowa wartości ostrości wzroku. Dostęp: <http://www.mp.pl/okulistyka/praktyka/kalkulatory/105200,tabela-przeliczeniowa-wartosci-ostrosci-wzroku>.
147. Suner IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. (2009) Responsiveness of NEI VFQ-25 to Changes in Visual Acuity in Neovascular AMD: Validation Studies from Two Phase 3 Clinical Trials. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 50(8):3629.
148. NCT01135914: Safety, Efficacy and Cost-efficacy of Ranibizumab (Monotherapy or Combination With Laser) in the Treatment of Diabetic Macular Edema (RESPOND). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01135914?view=results> (7.6.2016).
149. EuroQol Group EQ-5D - Health questionnaire: english version for the UK. Dostęp: [http://www.euroqol.org/fileadmin/user\\_upload/Documenten/PDF/Products/Sample\\_UK\\_English\\_EQ-5D-5L\\_Paper\\_Self\\_complete\\_v1.0\\_ID\\_24700\\_.pdf](http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Products/Sample_UK_English_EQ-5D-5L_Paper_Self_complete_v1.0_ID_24700_.pdf) (7.6.2016).
150. (1991) Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98(5 Suppl):823–833.
151. Scanlon P, van Wijngaarden P, Dirani M. (2014) Screening for sight-threatening diabetic retinopathy: An update. *Egyptian Retina Journal* 2(1):3.
152. Luxottica Institute of Learning - Diabetes and Diabetic Eye Disease. Dostęp: <http://www.luxotticalearning.co.nz/diabetes-and-diabetic-eye-disease-l2016/> (9.6.2016).
153. Wu L. (2013) Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World Journal of Diabetes* 4(6):290.
154. Massin P. (2010) Efficacy and safety of ranibizumab monotherapy or adjunctive with laser versus laser therapy in patients with diabetic macular oedema: 12-month results of the RESTORE study. *Diabetologia* 53:S472.
155. Bressler SB, Qin H, Beck RW, Chalam KV, Kim JE, Melia M, Wells JA, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2012) Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch. Ophthalmol.* 130(9):1153–1161.
156. Bressler SB, Glassman AR, Almkhater T, Bressler NM, Ferris FL, Googe JM, Gupta SK, Jampol LM, Melia M, Wells JA, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net). (2016) Five-Year Outcomes of Ranibizumab With Prompt or Deferred Laser Versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Am. J. Ophthalmol.* 164:57–68.
157. Bressler SB, Ayala AR, Bressler NM, Melia M, Qin H, Ferris FL, Flaxel CJ, Friedman SM, Glassman AR, Jampol LM, Rauser ME, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2016) Persistent Macular Thickening After Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema With Vision Impairment. *JAMA Ophthalmol* 134(3):278–285.
158. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, Vittori R, Rückert R, Sandbrink R, Stein D, Yang K, Beckmann K, Heier JS. (2011) The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118(9):1819–1826.
159. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vittori R, Berliner AJ, Gao B, Zeitz O, Rückert R, Schmelter T, Sandbrink R, Heier JS, da Vinci Study Group. (2012) One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 119(8):1658–1665.
160. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL, Glassman AR, Maturi RK, Melia M. (2012) Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 119(11):2312–2318.
161. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, Jampol LM, Stone TW. (2015) Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology* 122(2):375–381.
162. Gonzalez VH, Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, Heier JS, Gordon C, Benz MS, Marcus DM, Sabates NR, Vittori R, Kazmi H, Berliner AJ, Soo Y, Zhu X, Moini H, Zeitz O, i in. (2015) Microperimetric assessment of retinal sensitivity in eyes with diabetic macular edema from a phase 2 study of intravitreal aflibercept. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 35(4):687–694.

163. Heier JS, Bressler NM, Avery RL, Bakri SJ, Boyer DS, Brown DM, Dugel PU, Freund KB, Glassman AR, Kim JE, Martin DF, Pollack JS, Regillo CD, Rosenfeld PJ, Schachat AP, i in. (2016) Comparison of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: Extrapolation of Data to Clinical Practice. *JAMA Ophthalmol* 134(1):95–99.
164. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, Bezlyak V, Parikh S, Stubbings WJ, Wenzel A, Figueira J, RETAIN Study Group. (2016) Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol* 100(6):787–795.
165. Ricci F. (2014) Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend versus pro-re-nata in visual impairment due to diabetic macular edema: Retain study. *European journal of ophthalmology* 24:459.
166. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. (2015) Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology* 122(7):1395–1401.
167. Wells JA, Glassman AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Connor CG, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, i in. (2016) Association of Baseline Visual Acuity and Retinal Thickness With 1-Year Efficacy of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol* 134(2):127–134.
168. Wise J. (2016) Aflibercept is better drug for diabetic macular oedema, study finds. *BMJ* 352:i1196.
169. Wykoff CC, Hariprasad SM. (2015) Comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for DME: analysis of DRCR Protocol T. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 46(3):302–305.
170. Chen Z, Fu J, Song W, Wang C, Zhang Y. (2016) Effect analysis of Ranibizumab with laser photocoagulation therapy for diabetic macular edema. *International Eye Science* 16(4):706–708.
171. (2015) Aflibercept (Eylea) and diabetic macular oedema. A first-choice VEGF inhibitor in case of marked visual loss. *Prescrire Int* 24(163):207.
172. Berger A, Sheidow T, Li R, Rehel B, Takacs FD, Courseau A-S. (2013) A Canadian 12-month, PhIIIb study of Ranibizumab Combination or Monotherapy in Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema: Preliminary Analysis (“RESPOND”). *Canadian Journal of Diabetes* 37:S48.
173. Berger A, Sheidow T, Cruess AF, Arbour JD, Courseau A-S, de Takacs F. (2015) Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. *Can. J. Ophthalmol.* 50(3):209–216.
174. Boixadera A, Garcia-Arumi J. (2013) 36-month safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular oedema: The RESTORE extension study (final analysis). *Diabetologia* 56:S28–S29.
175. Bressler NM, Varma R, Mitchell P, Suñer IJ, Dolan C, Ward J, Ferreira A, Ehrlich JS, Turpcu A. (2016) Effect of Ranibizumab on the Decision to Drive and Vision Function Relevant to Driving in Patients With Diabetic Macular Edema: Report From RESTORE, RIDE, and RISE Trials. *JAMA Ophthalmol* 134(2):160–166.
176. Chong V, Mitchell P. (2013) Baseline predictors of 3-year responses to ranibizumab and laser photocoagulation therapy in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (DME). *European journal of ophthalmology* 23:453–454.
177. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Sophie R, Hafiz G, Campochiaro PA, READ-2 Study Group. (2013) Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol* 131(2):139–145.
178. Kleijnen J, Korobelnik F, Lang S, Birnie R, Leadley R, Misso K, Worthy G, Muston D, Do D. (2015) Systematic review, meta-analysis and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies in patients with diabetic macular oedema. *Diabet Med* 32:190.
179. Lopez-Galvez M, Arias L, Roura M. (2014) Efficacy and safety profile of ranibizumab versus laser photocoagulation in patients with diabetic macular edema. Re-Des Study. *Ophthalmologica* 232:15.
180. Massin P, Mitchell P, Petrillo J, Coon C, Ferreira A, Bressler N. (2013) Patient-reported visual function in diabetic macular edema: 36-month results from the restore extension study. *European journal of ophthalmology* 23:454.
181. Midena E. (2014) Intravitreal aflibercept for the treatment of diabetic macular edema (DME): Findings from the VIVID-DME and VISTA-DME clinical trials. *European journal of ophthalmology* 24:459.
182. Mitchell P, Bailey C, Bezlyak V, Cole A, Thorburn C, Margaron P, Hashmonay R, Watson P. (2014) Ranibizumab in diabetic macular oedema: Review of cardiovascular and cerebrovascular safety events from cumulative controlled clinical trial experience. *Clinical & experimental ophthalmology* 42:118–119.
183. Mitchell P, Massin P, Bressler S, Coon CD, Petrillo J, Ferreira A, Bressler NM. (2015) Three-year patient-reported visual function outcomes in diabetic macular edema managed with ranibizumab: the RESTORE extension study. *Curr Med Res Opin* 31(11):1967–1975.
184. Nash R, Bunce C, Freemantle N, Doré CJ, Rogers CA. (2014) Ophthalmic Statistics Note 4: analysing data from randomised controlled trials with baseline and follow-up measurements. *British Journal of Ophthalmology* 98(11):1467–1469.
185. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, Boyer D, Heier JS, Abraham P, Thach AB, Lit ES, Foster BS, Kruger E, Dugel P, Chang T, i in. (2010) Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 117(11):2146–2151.

186. Rehak M, Korobelnik J, Metz C. (2014) Rescue therapy use in patients with diabetic macular edema (DME) receiving intravitreal aflibercept (IVT-AFL) or laser: Results from the vivid-DME and vista-DME trials. *Ophthalmologica* 232:17–18.
187. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, Gerstner O, Bouazza AS, Shen H, Osborne A, Mitchell P, RESTORE Extension Study Group. (2014) Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 121(5):1045–1053.
188. Sivaprasad S, Dugel P, Hillenkamp J, Margaron P, Vogeler J, Wenzel A, Hashmonay R, Massin P. (2014) Baseline visual acuity strongly predicts visual acuity gain in patients with diabetic macular edema following anti-VEGF treatment: A cross trial comparison in DME. *Ophthalmologica* 232(suppl. 2):19.
189. Turkoglu EB, Celik E, Aksoy N, Bursalı O, Ucak T, Alagoz G. (2015) Changes in vision related quality of life in patients with diabetic macular edema: ranibizumab or laser treatment? *J. Diabetes Complicat.* 29(4):540–543.
190. Varano M, Korobelnik J, Parravano M, Katz T, Metz C. (2014) Rapid response to intravitreal aflibercept (IVT-AFL) in patients with diabetic macular edema (DME) in the vivid-DME and vista-DME trials. *Ophthalmologica* 232(suppl. 2):22.
191. Wykoff C. (2015) Effect of baseline hemoglobin A1C (HbA1c) and on-treatment blood pressure (BP) on visual outcomes in patients with diabetic macular edema (DME) receiving intravitreal aflibercept injection (IAI) or laser treatment. *Diabetes* 64:A76.
192. Ziemssen F, Cole A, Margaron P, Thorburn C, Watson P, Hashmonay R, Bailey C. (2014) Ranibizumab in diabetic macular edema: A review of arterial thromboembolic events in long-term controlled clinical trials. *Ophthalmologica* 232(suppl. 2):18–19.
193. Figueira J, Silva R, Henriques J, Caldeira Rosa P, Lains I, Melo P, Gonçalves Nunes S, Cunha-Vaz J. (2016) Ranibizumab for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Ophthalmologica* 235(1):34–41.
194. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk AN, Baker CW, Berger BB, Bressler NM, Browning D, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Marcus DM, i in. (2015) Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314(20):2137.
195. Sivaprasad S, Prevost AT, Bainbridge J, Edwards RT, Hopkins D, Kelly J, Luthert P, Murphy C, Ramu J, Sarafraz-Shekary N, Vasconcelos J, White-Alao B, Hykin P. (2015) Clinical efficacy and mechanistic evaluation of aflibercept for proliferative diabetic retinopathy (acronym CLARITY): a multicentre phase IIb randomised active-controlled clinical trial. *BMJ Open* 5(9):e008405.
196. Yan P, Qian C, Wang W, Dong Y, Wan G, Chen Y. (2016) Clinical effects and safety of treating diabetic macular edema with intravitreal injection of ranibizumab combined with retinal photocoagulation. *Ther Clin Risk Manag* 12:527–533.
197. Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, Ehrlich JS. (2013) Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab* 4(6):151–169.
198. Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. (2014) Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 9(12):e115797.
199. (2013) Erratum: Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema: Randomized clinical trial (JAMA Ophthalmology (2013) 131:10 (1339-1347) DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.4592). *JAMA Ophthalmology* 131(12):1652.
200. Gardner T. (2011) The restore study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Evid-Based Ophthalmol* 12(4):206–207.
201. Goodart R, Faber D, Mehr D, Murphy H, Gleed J. (2007) Lucentis in the Treatment of Macular Edema (LIME): A Phase II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Ranibizumab versus Focal Laser Treatment in Patients With Diabetic Macular Edema. *IOVS* 48:ARVO-Abstract.
202. Hashmonay R, Parikh S. (2015) Re: Korobelnik et al.: Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema (Ophthalmology 2014;121:2247-54). *Ophthalmology* 122(6):e37–e38.
203. Keating GM. (2015) Aflibercept: A Review of Its Use in Diabetic Macular Oedema. *Drugs* 75(10):1153–1160.
204. Kitchens JW, Do DV, Boyer DS, Thompson D, Gibson A, Saroj N, Vitti R, Berliner AJ, Kaiser PK. (2016) Comprehensive Review of Ocular and Systemic Safety Events with Intravitreal Aflibercept Injection in Randomized Controlled Trials. *Ophthalmology* 123(7):1511–1520.
205. Mayor R, Agarwal M, Singh S, Venkatesh R. (2013) Ranibizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 120(1):221.

206. McAllister I, Holz F, Metz C. (2014) Time course of visual acuity changes with intravitreal aflibercept (IVT-AFL) or macular laser photocoagulation in patients with diabetic macular edema (DME): Outcomes from the VIVID-DME and vista-DME clinical trials. *Clinical & experimental ophthalmology* 42:13.
207. Milne A, Johnson J, Tennant M, Rudnisky C, Dryden D. (2012) Measuring Health-Related Quality of Life for Patients with Diabetic Retinopathy Technology Assessment Report (Project ID: DBTR0610). University of Alberta Evidence-based Practice Center Dostęp: <http://www.ahrq.gov/research/findings/ta/diabetic-retinopathy.html>.
208. Mitchell P. (2010) Restore trial of ranibizumab for diabetic macular oedema: 1-year findings. *Clinical & experimental ophthalmology* 38:12.
209. Mitchell P, Wong TY, Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. (2014) Management paradigms for diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 157(3):505-513-8.
210. Penedones A, Mendes D, Alves C, Batel Marques F. (2014) Safety monitoring of ophthalmic biologics: a systematic review of pre- and postmarketing safety data. *J Ocul Pharmacol Ther* 30(9):729-751.
211. Song W, Xia X. (2015) Ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment. *BMC Ophthalmology* 15(1):.
212. Stewart MW. (2015) The clinical utility of aflibercept for diabetic macular edema. *Diabetes Metab Syndr Obes* 8:473-482.
213. Thomas BJ, Shienbaum G, Boyer DS, Flynn HW. (2013) Evolving strategies in the management of diabetic macular edema: clinical trials and current management. *Can. J. Ophthalmol.* 48(1):22-30.
214. Thulliez M, Angoulvant D, Le Lez ML, Jonville-Bera A-P, Pisella P-J, Gueyffier F, Bejan-Angoulvant T. (2014) Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies: systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 132(11):1317-1326.
215. Thulliez M, Angoulvant D, Lez MLL, Jonville-Bera A-P, Pisella P-J, Gueyffier F, Bejan-Angoulvant T. (2015) Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal anti-VEGF monoclonal antibodies: systematic review and meta-analysis. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements* 7(1):76.
216. Wang H, Sun X, Liu K, Xu X. (2012) Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical control trials. *Curr. Eye Res.* 37(8):661-670.
217. Yanagida Y, Ueta T. (2014) Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema: meta-analysis of randomized trials. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 34(4):629-635.

## 16. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat planowanej analizy klinicznej.....	14
Tabela 2.	Międzynarodowa kliniczna skala oceny zaawansowania DME, zaproponowana przez AAO [9].....	16
Tabela 3.	Rozpowszechnienie cukrzycy w zależności od jej typu [12].....	18
Tabela 4.	Zestawienie badań raportujących odsetek pacjentów z DME wśród pacjentów z cukrzycą.....	19
Tabela 5.	Zestawienie badań raportujących odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME.....	22
Tabela 6.	Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DR i/lub DME [2, 11, 48, 49].....	23
Tabela 7.	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z DME.....	30
Tabela 8.	Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia DME.....	34
Tabela 9.	Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu DME w Polsce [80, 81].....	36
Tabela 10.	Rekomendacje wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania poszczególnych produktów leczniczych w leczeniu DME.....	39
Tabela 11.	Podsumowanie wyboru komparatora.....	42
Tabela 12.	Częstość działań niepożądanych afliberceptu.....	45
Tabela 13.	Częstość działań niepożądanych <sup>a</sup> ranibizumabu.....	48
Tabela 14.	Zestawienie badań włączonych do analizy.....	61
Tabela 15.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach dla porównania AFL vs FK.....	66
Tabela 16.	Odsetek pacjentów u których zastosowano terapię ratunkową.....	66
Tabela 17.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w odniesieniu do wyjściowego HbA1c i BCVA.....	66
Tabela 18.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach dla porównania RAN vs FK.....	68
Tabela 19.	Wartości uzyskiwane w grupie kontrolnej FK (OB = 52 tyg.).....	70
Tabela 20.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej.....	71
Tabela 21.	Średnia zmiana BCVA dla porównania AFL vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS].....	73
Tabela 22.	Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy HbA1c w odniesieniu do średniej zmiany BCVA dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg.).....	74
Tabela 23.	Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy BCVA w odniesieniu do średniej zmiany BCVA dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg.).....	74
Tabela 24.	Odsetek oczu z poprawą widzenia dla porównania AFL vs FK.....	74
Tabela 25.	Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia dla porównania AFL vs FK.....	76
Tabela 26.	Zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 dla porównania AFL vs FK.....	76
Tabela 27.	Średnia zmiana CRT dla porównania AFL vs FK [ $\mu\text{m}$ ].....	77
Tabela 28.	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła $\geq 2$ -stopniowa poprawa w skali DRSS dla porównania AFL vs FK.....	78
Tabela 29.	Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w badaniach VISTA i VIVID dla porównania AFL vs FK.....	78
Tabela 30.	Ryzyko wystąpienia ocznych AE u $\geq 3\%$ pacjentów w badaniach VISTA i VIVID dla porównania AFL vs FK.....	79
Tabela 31.	Wystąpienie zapalenia wewnątrzgałkowego w odniesieniu do liczby iniekcji doszklistkowych w badaniach VISTA i VIVID.....	80
Tabela 32.	Ryzyko zgonu dla porównania AFL vs FK.....	80
Tabela 33.	Wyniki porównania AFL vs FK w odniesieniu do utraty pacjentów z badaniach VISTA i VIVID.....	81
Tabela 34.	Ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych dla porównania AFL vs FK.....	82
Tabela 35.	Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS].....	83

Tabela 36.	Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy wynik HbA1c w odniesieniu do średniej zmiany BCVA dla porównania RAN vs FK (OB = 52 tyg.).....	83
Tabela 37.	Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy wynik BCVA w odniesieniu do średniej zmiany BCVA dla porównania RAN vs FK (OB = 52 tyg.).....	83
Tabela 38.	Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na postać DME dla porównania RAN vs FK (OB = 52 tyg.).....	84
Tabela 39.	Odsetek oczu z poprawą BCVA dla porównania RAN vs FK .....	84
Tabela 40.	Odsetek oczu z pogorszeniem BCVA dla porównania RAN vs FK.....	85
Tabela 41.	Zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 dla porównania RAN vs FK .....	86
Tabela 42.	Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D VAS porównania RAN vs FK .....	86
Tabela 43.	Średnia zmiana CRT dla porównania RAN vs FK [ $\mu\text{m}$ ] .....	86
Tabela 44.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dla porównania RAN vs FK.....	87
Tabela 45.	Ryzyko zgonu dla porównania RAN vs FK.....	88
Tabela 46.	Utrata pacjentów z badania dla porównania RAN vs FK .....	89
Tabela 47.	Ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych dla porównania RAN vs FK.....	89
Tabela 48.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego z dostosowaniem pomiędzy AFL a RAN .....	92
Tabela 49.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego z dostosowaniem pomiędzy AFL a RAN .....	93
Tabela 50.	Wyniki porównania AFL vs RAN w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w badaniu Protocol T .....	95
Tabela 51.	Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych .....	98
Tabela 52.	Wyniki wyszukiwania w bazie PubMed.....	125
Tabela 53.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane .....	126
Tabela 54.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE .....	127
Tabela 55.	Wyniki przeszukania stron internetowych okulistycznych towarzystw naukowych .....	127
Tabela 56.	Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leku (data przeszukania 10.05.2016:).....	128
Tabela 57.	Charakterystyka badania VISTA .....	128
Tabela 58.	Charakterystyka badania VIVID .....	131
Tabela 59.	Charakterystyka badania RESTORE .....	133
Tabela 60.	Charakterystyka badania REVEAL.....	135
Tabela 61.	Charakterystyka badania Protocol T .....	138
Tabela 62.	Średnia zmiana BCVA dla porównania AFL vs FK (analiza aLOCF) [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] .....	140
Tabela 63.	Ryzyko wystąpienia ocznych AE u $\geq 3\%$ pacjentów w badaniach VISTA i VIVID dla porównania AFL vs FK.....	140
Tabela 64.	Wyniki porównania AFL vs FK w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ocznych AE (bez SAE) $>5\%$ pacjentów w badaniu VIVID.....	142
Tabela 65.	Wyniki porównania AFL vs FK w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nieocznych AE $\geq 3\%$ pacjentów w badaniach VIVID i VISTA .....	143
Tabela 66.	Wyniki porównania AFL vs FK w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nieocznych AE $\geq 3\%$ pacjentów w badaniach VIVID i VISTA .....	144
Tabela 67.	Wyniki porównania AFL vs FK w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE (bez SAE) $>5\%$ w badaniu VIVID .....	145
Tabela 68.	Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy HbA1c dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg.).....	146
Tabela 69.	Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy wynik BCVA dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg.).....	146
Tabela 70.	Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściową wartość CRT i BCVA dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg.).....	147
Tabela 71.	Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy HbA1c dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg.).....	147
Tabela 72.	Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściową wartość ciśnienia krwi dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg.).....	147



Tabela 73.	Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze stosowanie anti-VEGF dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg. i 100 tyg.) na podstawie analizy <i>post-hoc</i> z badań VISTA i VIVID.....	148
Tabela 74.	Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS].....	149
Tabela 75.	Ryzyko wystąpienia AE ocznych u $\geq 3\%$ pacjentów dla porównania RAN vs FK.....	149
Tabela 76.	Ryzyko wystąpienia nieocznych AE u $\geq 3\%$ pacjentów dla porównania RAN vs FK.....	150
Tabela 77.	Wyniki porównania RAN vs FK w odniesieniu do AE potencjalnie związanych z układowym hamowaniem czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w badaniach RESTORE i REVEAL.....	151
Tabela 78.	Charakterystyka badania VIVID EAST.....	166
Tabela 79.	Wyniki porównania AFL vs FK, badanie VIVID EAST, OB = 52 tyg., dane ciągłe.....	168
Tabela 80.	Wyniki porównania AFL vs FK, badanie VIVID EAST, OB = 52 tyg., dane dychotomiczne.....	168
Tabela 81.	Wyniki porównania AFL vs FK, badanie VIVID EAST, OB = 52 tyg., dane dychotomiczne.....	168
Tabela 82.	Analiza wrażliwości do analizy klinicznej z uwzględnieniem badania VIVID EAST dla porównania AFL vs FK, OB = 52 tyg., dane dychotomiczne.....	169
Tabela 83.	Analiza wrażliwości do analizy klinicznej z uwzględnieniem badania VIVID EAST, dla porównania AFL vs FK, OB = 52 tyg., dane ciągłe.....	169
Tabela 84.	Analiza wrażliwości do analizy klinicznej z uwzględnieniem badania VIVID EAST dla porównania AFL vs FK, OB = 52 tyg., dane dychotomiczne.....	169
Tabela 85.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego z dostosowaniem pomiędzy AFL a RAN, w przypadku uwzględnienia badania VIVID EAST.....	170
Tabela 86.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego z dostosowaniem pomiędzy AFL a RAN, w przypadku uwzględnienia badania VIVID EAST.....	170
Tabela 87.	Skale stosowane do oceny ostrości wzroku i sposoby zapisu wyników [146].....	174
Tabela 88.	Uproszczona wersja skali ETDRS-DRSS [150, 152, 153].....	176
Tabela 89.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	176
Tabela 90.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	177
Tabela 91.	Badania wykluczone z analizy.....	177

## 17. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Rozpowszechnienie DME u pacjentów z cukrzycą w zależności od stopnia kontroli choroby [41] .....	20
Wykres 2. Rozkład pacjentów z cukrzycą typu 2 w zależności od HbA1c [42] .....	21
Wykres 3. Rozkład pacjentów z cukrzycą typu 2 w zależności od HbA1c w latach 2002 i 2005 .....	21
Wykres 4. Średnia zmiana BCVA dla porównania AFL vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 52. tyg. ....	153
Wykres 5. Średnia zmiana BCVA dla porównania AFL vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 100. tyg. ....	153
Wykres 6. Średnia zmiana BCVA dla porównania AFL vs FK (analiza aLOCF) [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 52. tyg. ....	153
Wykres 7. Średnia zmiana BCVA dla porównania AFL vs FK (analiza aLOCF) [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 100. tyg. ....	154
Wykres 8. Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o $\geq 10$ liter) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	154
Wykres 9. Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o $\geq 10$ liter) dla porównania AFL vs FK w 100. tyg. ....	154
Wykres 10. Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o $\geq 15$ liter) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	154
Wykres 11. Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o $\geq 15$ liter) dla porównania AFL vs FK w 100. tyg. ....	155
Wykres 12. Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia (pogorszeniem BCVA o $\geq 10$ liter) dla porównania AFL vs FK w 100. tyg. ....	155
Wykres 13. Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia (pogorszeniem BCVA o $\geq 15$ liter) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	155
Wykres 14. Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia (pogorszeniem BCVA o $\geq 15$ liter) dla porównania AFL vs FK w 100. tyg. ....	155
Wykres 15. Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 (widzenie do bliży) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	156
Wykres 16. Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 (widzenie do dali) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	156
Wykres 17. Średnia zmiana CRT dla porównania AFL vs FK [ $\mu\text{m}$ ] w 52. tyg. ....	156
Wykres 18. Średnia zmiana CRT dla porównania AFL vs FK [ $\mu\text{m}$ ] w 100. tyg. ....	157
Wykres 19. Odsetek pacjentów u których wystąpiła $\geq 2$ -stopniowa poprawa w skali DRSS dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	157
Wykres 20. Odsetek pacjentów u których wystąpiła $\geq 2$ -stopniowa poprawa w skali DRSS dla porównania AFL vs FK w 100. tyg. ....	157
Wykres 21. Utrata pacjentów z badania ogółem dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	157
Wykres 22. Utrata pacjentów z badania ogółem dla porównania AFL vs FK w 100. tyg. ....	158
Wykres 23. Utrata pacjentów z badania z powodu AE dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	158
Wykres 24. Utrata pacjentów z badania z powodu AE dla porównania AFL vs FK w 100. tyg. ....	158
Wykres 25. Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 52. tyg. ....	159
Wykres 26. Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 4–52. tyg. ....	159
Wykres 27. Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o $\geq 10$ liter) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	159
Wykres 28. Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o $\geq 15$ liter) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	160
Wykres 29. Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia (pogorszenie BCVA o $\geq 10$ liter) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	160

Wykres 30. Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia (pogorszenie BCVA o $\geq 15$ liter) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	160
Wykres 31. Średnia zmiana CRT dla porównania RAN vs FK [ $\mu\text{m}$ ] w 52. tyg. ....	160
Wykres 32. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE w oku ogółem) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	161
Wykres 33. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE nie w oku ogółem) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	161
Wykres 34. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (SAE ogółem) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	161
Wykres 35. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (SAE w oku ogółem) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	161
Wykres 36. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (SAE nie w oku ogółem) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	162
Wykres 37. Ryzyko zgonu dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	162
Wykres 38. Utrata pacjentów z badania ogółem dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	162
Wykres 39. Utrata pacjentów z badania z powodu AE dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	162
Wykres 40. Udar mózgu dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	163
Wykres 41. Zawał serca dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	163
Wykres 42. Krwawienie nie z oka dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	163
Wykres 43. Ból oka dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	163
Wykres 44. Zamazane widzenie dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	164
Wykres 45. Zaćma dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	164
Wykres 46. Krwotok spojówkowy dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	164
Wykres 47. AE potencjalnie związane z układowym hamowaniem VEGF (ogółem) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	164
Wykres 48. Nadciśnienie ogółem dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	165
Wykres 49. Białkomocz dla porównania RAN vs FK w 52. tyg. ....	165
Wykres 50. Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy EDTRS] w 52 tyg., postać rozlana DME ....	165
Wykres 51. Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy EDTRS] w 52 tyg., postać ogniskowa DME ....	166
Wykres 52. Średnia zmiana BCVA dla porównania AFL vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 52. tyg. ....	170
Wykres 53. Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o $\geq 10$ liter) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	171
Wykres 54. Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o $\geq 15$ liter) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	171
Wykres 55. Odsetek pacjentów u których wystąpiła $\geq 2$ -stopniowa poprawa w skali DRSS dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	171
Wykres 56. Średnia zmiana CRT dla porównania AFL vs FK [ $\mu\text{m}$ ] w 52. tyg. ....	172
Wykres 57. Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 (widzenie do bliży) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	172
Wykres 58. Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 (widzenie do dali) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	172
Wykres 59. Utrata pacjentów z badania ogółem dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	173
Wykres 60. Utrata pacjentów z badania z powodu AE dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	173
Wykres 61. SAE ogółem dla porównania AFL vs FK w 52. tyg. ....	173

## 18. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Zaburzenia siatkówki powstające w przebiegu retinopatii cukrzycowej [3].....	15
Rysunek 2. Zmiany w strukturze siatkówki i plamki żółtej związane z rozwojem DME.....	17
Rysunek 3. Przykładowa tablica Snellena [52].....	25
Rysunek 4. Przykładowa tablica ETDRS [53].....	26
Rysunek 5. Schemat działania leków anty-VEGF .....	29
Rysunek 6. Schemat selekcji badań.....	63







[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## A.2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Tabela 57.  
Charakterystyka badania VISTA

VISTA [60, 90, 115–124]
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo afliberceptu w porównaniu do laseroterapii u pacjentów z DME.
<b>Kryteria włączenia</b>
1) dorośli pacjenci ( $\geq 18$ lat); 2) cukrzyca typu 1 lub 2; 3) DME wtórny do cukrzycy, obejmujący centrum plamki, zdefiniowane jako pogrubienie siatkówki obejmującej centralny obszar o średnicy 1 mm w badaniu OCT; 4) pogorszenie ostrości wzroku wynikające z DME; 5) BCVA: 73–24 liter wg ETDRS (20/40–20/320 na tablicach Snellena); 6) pacjenci chętni i zdolni do udziału w wizytach w klinice oraz do przeprowadzenia procedur związanych z badaniem; 7) podpisanie formularza świadomej zgody na udział w badaniu
<b>Kryteria wykluczenia</b>
1) Zabieg witreoretinalny w wywiadzie, w tym kłamrowanie twardówki ( <i>scleral buckling</i> ) w badanym oku; 2) fotokoagulacja laserowa (PRP lub plamki) w badanym oku w ciągu 90 dni od dnia 1.; 3) więcej niż 2 zabiegi laserowe plamki w badanym oku w wywiadzie lub wg opinii badacza pacjent nie będzie czerpał potencjalnych korzyści z terapii laserem (np. jeżeli w przeszłości wykonano zbyt wiele zabiegów laserem); 4) wewnętrzgałkowe lub okołoooczne podanie kortykosteroidów w badanych oku w ciągu 120 dni od dnia 1.; 5) stosowanie leków antyangiogennych (pegaptanib sodu, bewacyzumab, ranibizumab, itp.) w badanym oku w ciągu 90 dni od dnia 1.; 6) aktywna PDR w badanym oku; 7) idiopatyczne lub autoimmunologiczne zapalenie



## VISTA [60, 90, 115–124]

blony naczyniowej w badanym oku w wywiadzie; 8) operacja zaćmy w badanym oku w ciągu 90 dni od dnia 1.; 9) afakia w badanym oku; 10) kapsulotomia laserowa YAG w badanym oku w ciągu 30 dni od dnia 1.; 11) jakiegokolwiek wewnątrzgałkowy zabieg chirurgiczny w badanym oku w ciągu 90 dni od dnia 1. 12) trakcja szlístico-plamkowa lub błona nasiatkówkowa w badanym oku widoczna w badaniu biom kroskopowym lub OCT, które uważa się że wpływają na widzenie centralne; 13) obecna neowaskularyzacja tęczówki, krwotok do ciała szklatego lub trakcyjne odwarstwienie siatkówki w badanym oku; 14) przedsiatkówkowe zwłóknienie obejmujące plamkę w badanym oku; 15) uszkodzenie strukturalne centrum plamki w badanym oku, które może wykluczać poprawę BCVA; 16) ślad po zapaleniu wewnątrzgałkowym w badanym oku; 17) potwierdzona infekcja, w tym zapalenie powiek, rogówki, twardówki lub spojówek w obu oczach; 18) niekontrolowana jaskra w badanym oku lub zabieg filtracyjny w jaskrze w wywiadzie lub potrzeba wykonania tego zabiegu w przyszłości w badanym oku; 19) ciśnienie wewnątrzgałkowe  $\geq 25$  mmHg w badanym oku; 20) inna niż DME choroba współistniejąca w badanym oku, która mogłaby zagrażać ostrości widzenia, wymagająca interwencji medycznej lub chirurgicznej w trakcie trwania badania lub mogąca wpłynąć na interpretację wyników (włączając RVO, odwarstwienie siatkówki, otwór w plamce lub neowaskularyzację naczyniówkowa z jakiegokolwiek przyczyny); 21) jedno funkcjonalne oko, nawet jeżeli spełnia pozostałe kryteria kwalifikacji do badania; 22) niewystarczająca przejrzystość elementów załamujących światło w oku do wykonania obrazów dna oka i OCT; 23) obecne leczenie poważnych infekcji ogólnoustrojowych; 24) podawanie ogólnoustrojowe czynników antyangiogennych w ciągu 180 dni przed dniem 1.; 25) niekontrolowana cukrzyca w opinii badacza; 26) niekontrolowane ciśnienie krwi (definiowane jako SBP  $> 160$  mmHg, DBP  $> 95$  mmHg, podczas gdy pacjent siedzi); 27) w wywiadzie udar naczyniowy mózgu i/lub zawał serca w ciągu 180 dni przed dniem 1.; 28) niewydolność nerek wymagająca dializ lub przeszczepu nerki; 29) w wywiadzie inna choroba, zaburzenie metaboliczne, wynik badania fizykalnego lub laboratoryjnego wskazującego na rozpoznanie choroby lub stanu przeciwwskazującego do stosowania badanego leku, który mógłby wpłynąć na interpretację wyników badania lub powstanie u pacjenta powikłań wysokiego ryzyka; 30) ciąża lub kamienie piersią; 31) kobiety w wieku rozrodczym z pozytywnym lub brakiem testu ciążyowego przed rozpoczęciem leczenia; 32) aktywni seksualnie mężczyźni lub kobiety w wieku rozrodczym niechętni do stosowania odpowiedniej antykoncepcji w trakcie trwania badania; 33) alergia na fluoresceinę; 34) nadwrażliwość na badany lek lub substancje pomocnicze; 35) udział w innym badaniu oceniającym jakkolwiek inny lek (z wyjątkiem witamin i minerałów) lub urządzenie w ciągu 30 dni przed wizytą skringową;

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** średnia zmiana BCVA (liczba liter na tablicy ETDRS) w 52 tyg.

**Pozostałe PK:** odsetek oczu, w których wystąpiła poprawa BCVA o  $\geq 10$ ,  $\geq 15$  liter w stosunku do *baseline*; odsetek oczu, w których wystąpiło pogorszenie BCVA o  $\geq 10$ ,  $\geq 15$  liter w stosunku do *baseline*; odsetek oczu, w których wystąpiła  $\geq 2$  stopniowa poprawa w skali DRSS; zmiana grubości siatkówki w polu centralnym OCT<sup>e</sup> w stosunku do *baseline*; zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 i podskal: czynności związane z widzeniem do blizy, czynności związane z widzeniem do dali, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	AFL	FK
Liczba pacjentów	151	154
Wiek w latach, średnia (SD)	63,1 (9,4)	61,7 (8,7)
Odsetek kobiet [n (%)]	73 (48,3)	69 (44,8)
Postać DME	rozlane [n (%)]	bd
	ogniskowe [n (%)]	bd
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD)	17,6 (11,5)	17,2 (9,5)
HbA1c [%], średnia (SD)	7,9 (1,6)	7,6 (1,7)
BCVA [liczba liter], średnia (SD)	59,4 (10,9)	59,7 (10,9)
CRT [ $\mu$ m], średnia (SD)	479 (154)	483 (153)
Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF [n (%)]	68 (45)	63 (40,9)
Wcześniejszy zabieg fotokoagulacji [%] <sup>d</sup>	78% w odniesieniu do wszystkich pacjentów (N = 466)	
Pseudofakia [%]	29% w odniesieniu do wszystkich pacjentów (N = 466)	

## Interwencja i komparator

Schemat badania <sup>a</sup>	AFL (2q4) vs AFL (2q8) vs FK
Interwencje	AFL (2q8): 2 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklatego: jedno wstrzyknięcie na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach (w <i>baseline</i> , 4., 8., 12., 16. tygodniu), a następnie jedno wstrzyknięcie co 8 tyg. (24–148 tyg.); Pozorowane iniekcje do ciała szklatego rozpoczęto w 20 tyg. na naprzemiennych wizytach, na których nie było planowane podanie aktywnego leczenia. Dodatkowo pacjenci otrzymali pozorowaną FK w <i>baseline</i> i podczas wizyty na której zostały spełnione kryteria do ponownej terapii

**VISTA [60, 90, 115–124]**

laserem (rozpoczęcie w 12 tyg. i nie częściej niż co 12 tyg.).

**Fotokoagulacje laserową** przeprowadzono w oparciu o zmodyfikowany protokół ETDRS na początku badania (w *baseline*) oraz podczas wizyt, na których były spełnione kryteria ponownego leczenia (nie częściej niż co 12 tyg.). Pozorowaną iniekcję do ciała szklanego wykonywano co 4 tyg. (od *baseline* do 48 tyg.). Ponadto pacjenci otrzymali terapię AFL, w razie potrzeby podczas 3 roku.

<b>Kointerwencje</b>	<p><b>Terapia ratunkowa</b></p> <p>Pacjenci mogli dodatkowo otrzymać terapię ratunkową, począwszy od 24 tyg., jeżeli ostrość wzroku uległa pogorszeniu o <math>\geq 10</math> liter na dwóch kolejnych wizytach lub o <math>\geq 15</math> na każdej pierwszej wizycie od najlepszego poprzedniego pomiaru i BCVA była gorsza od wartości z pomiaru <i>baseline</i>:</p> <p><u>Grupa AFL 2q8</u>: fotokoagulacja laserowa, N = 1 (0,7%) podczas 52 tyg. oraz N = 13 (8,6%) podczas 100 dni leczenia;</p> <p><u>Grupa FK</u>: AFL 2 mg we wstrzyknięciu do ciała szklanego: jedno wstrzyknięcie co 8 tyg. po początkowych pięciu iniekcjach, które wykonywano co 4 tyg., N = 48 (31,2%) podczas 52 tyg. oraz N = 63 (40,9%) podczas 100 dni leczenia]</p>
<b>Okres leczenia</b>	148 tyg.
<b>Okres obserwacji</b>	148 tyg.
<b>Uwagi</b>	Kryterium ponownego leczenia laserem była obecność CSME definiowana zgodnie z kryteriami EDTRS jako: 1) obrzęk siatkówki lub wysięki twarde zlokalizowane do $\leq 500 \mu\text{m}$ od dołeczka z towarzyszącym pogrubieniem siatkówki, 2) pogrubienie siatkówki na obszarze $\geq 1$ DA, jeśli którakolwiek jego część znajduje się w obszarze $\leq 1$ DD od dołeczka.
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IIA
<b>Metoda randomizacji (2/2 pkt)</b>	W stosunku 1:1:1, za pomocą systemu IVRS lub IWRS, stratyfikacja ze względu na zawał mięśnia sercowego lub udar w wywiadzie
<b>Zaślepienie (2/2 pkt)</b>	TAK, podwójne (pacjenci, główni badacze, sponsor nie wiedzieli, do której grupy terapeutycznej jest przypisany pacjent, z kolei badacz, który podawał doszkliskowe iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiiony. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii, jak również konieczność przeprowadzenia kolejnej FK lub terapii ratunkowej, przeprowadzał zaślepiiony badacz.)
<b>Utrata z badania n (%)</b>	<p><b>Utrata ogółem<sup>c</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AFL: 10/154 (6,5%), FK: 11/156 (7,1%) podczas 52 tyg. terapii</li> <li>AFL: 27/154 (17,5%), FK: 23/156 (14,7%) podczas 100 dni terapii</li> </ul>
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania (1/1 pkt)</b>	<p>Przyczyny podano prawidłowo,</p> <p><b>Utrata z powodu<sup>b</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>działań niepożądanych: AFL: 4 (2,6%), FK: 5 (3,2%)</li> <li>zgonu: AFL: 5 (3,2%), FK: 3 (1,9%),</li> <li>wycofania z badania: AFL: 11 (7,1%), FK: 9 (5,8%),</li> <li>utrata z okresu <i>follow-up</i>: AFL: 5 (3,2%), FK: 2 (1,3%),</li> <li>inne: AFL: 2 (1,3%), FK: 4 (2,6%).</li> </ul>
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	<p><b>Skuteczność:</b> <i>Full analysis set, FAS</i> (oczy, które otrzymały terapię i z wynikiem BCVA w <i>baseline</i> i <math>\geq 1</math> <i>post-baseline</i>) i <i>Per protocol set, PPS</i> (w odniesieniu do wszystkich pacjentów z FAS, bez poważnego naruszenia protokołu)</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> <i>Safety analysis set, SAF</i> (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali terapię)</p>
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA)
<b>Sponsor badania</b>	Bayer HealthCare

a) Pacjenci zostali zrandomizowani do 1 z 3 grup: AFL (2q8), AFL (2q4) i FK, ze względu na zakres niniejszej analizy nie uwzględniono ramienia AFL (2q4) liczącego N = 154 pacjentów.

b) Wyniki odniesienia do 100 dni terapii.

- c) W grupie FK terapii nie otrzymało N = 2 pacjentów, a w grupie AFL (2q8) N = 2 pacjentów.  
 d) Zabieg PRP i laseroterapia plamki.  
 e) OCT w domenie spektralnej.

**Tabela 58.**  
**Charakterystyka badania VIVID**

VIVID [60, 90, 115, 117, 118, 120–126]		
<b>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo afliberceptu w porównaniu do laseroterapii u pacjentów z DME.</b>		
<b>Kryteria włączenia</b>		
1) dorośli pacjenci ( $\geq 18$ lat); 2) cukrzyca typu 1 lub 2; 3) DME wtórny do cukrzycy, obejmujący centrum plamki, zdefiniowane jako pogrubienie siatkówki obejmującej centralny obszar o średnicy 1 mm w badaniu OCT; 4) pogorszenie ostrości wzroku wynikające z DME; 5) BCVA: 73–24 liter wg ETDRS (20/40–20/320 na tablicach Snellena); 6) centralna grubość siatkówki (CRT) $\geq 300$ $\mu\text{m}$ ; 7) pacjenci chętni i zdolni do udziału w wizytach w klinice oraz do przeprowadzenia procedur związanych z badaniem; 8) podpisanie formularza świadomej zgody na udział w badaniu		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
1) Zabieg witreoretinalny w wywiadzie, w tym kłamrowanie twardówki ( <i>scleral buckling</i> ) w badanym oku; 2) fotokoagulacja laserowa (PRP lub plamki) w badanym oku w ciągu 90 dni od dnia 1.; 3) więcej niż 2 zabiegi laserowe plamki w badanym oku w wywiadzie lub wg opinii badacza pacjent nie będzie czerpał potencjalnych korzyści z terapii laserem (np. jeżeli w przeszłości wykonano zbyt wiele zabiegów laserem); 4) wewnątrzgałkowe lub okołoooczne podanie kortykosteroidów w badanym oku w ciągu 120 dni od dnia 1.; 5) stosowanie leków antyangiogennych (pegaptanib sodu, bewacyzumab, ranibizumab, itp.) w którymkolwiek z oczu w ciągu 90 dni od dnia 1.; 6) aktywna PDR w badanym oku; 7) idiopatyczne lub autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej w badanym oku w wywiadzie; 8) operacja zaćmy w badanym oku w ciągu 90 dni od dnia 1.; 9) afakia w badanym oku; 10) kapsułotomia laserowa YAG w badanym oku w ciągu 30 dni od dnia 1.; 11) jakiegokolwiek wewnątrzgałkowego zabiegu chirurgicznego w badanym oku w ciągu 90 dni od dnia 1.; 12) trakcja szliskowo-plamkowa lub błona nasiatkówkowa w badanym oku widoczna w badaniu biom skropowym lub OCT, które uważa się że wpływają na widzenie centralne; 13) obecna neowaskularyzacja tętnicówki, krwotok do ciała szklistego lub trakcyjne odwarstwienie siatkówki w badanym oku; 14) przedsiatkówkowe zwłóknienie obejmujące plamkę w badanym oku; 15) uszkodzenie strukturalne centrum plamki w badanym oku, które może wykluczać poprawę BCVA; 16) ślad po zapaleniu wewnątrzgałkowym w badanym oku; 17) potwierdzona infekcja w tym zapalenie powiek, rogówki, twardówki lub spojówek w obu oczach; 18) niekontrolowana jaskra w badanym oku lub zabieg filtracyjny w jaskrze w wywiadzie lub potrzeba wykonania tego zabiegu w przyszłości w badanym oku; 19) ciśnienie wewnątrzgałkowe $\geq 25$ mmHg w badanym oku; 20) inna niż DME choroba współistniejąca w badanym oku, która mogłaby zagrażać ostrości widzenia, wymagająca interwencji medycznej lub chirurgicznej w trakcie trwania badania lub mogąca wpłynąć na interpretację wyników (włączając RVO, odwarstwienie siatkówki, otwór w płamce lub neowaskularyzację naczyniówkową z jakiegokolwiek przyczyny); 21) jedno funkcjonalne oko, nawet jeżeli spełnia pozostałe kryteria kwalifikacji do badania; 22) niewystarczająca przejrzystość elementów załamujących światło w oku do wykonania obrazów dna oka i OCT; 23) obecne leczenie poważnych infekcji ogólnoustrojowych; 24) podawanie ogólnoustrojowe czynników antyangiogennych w ciągu 180 dni przed dniem 1; 25) niekontrolowana cukrzyca definiowana jako HbA1c $> 12\%$ ; 26) niekontrolowane ciśnienie krwi (definiowane jako SBP $> 160$ mmHg, DBP $> 95$ mmHg, podczas gdy pacjent siedzi); 27) w wywiadzie udar naczyniowy mózgu i/lub zawał serca w ciągu 180 dni przed dniem 1.; 28) niewydolność nerek wymagająca dializ lub przeszczepu nerki; 29) w wywiadzie inna choroba, zaburzenie metaboliczne, wynik badania fizykalnego lub laboratoryjnego wskazujący na rozpoznanie choroby lub stanu przeciwwskazującego do stosowania badanego leku, który mógłby wpłynąć na interpretację wyników badania lub powstanie u pacjenta powikłań wysokiego ryzyka; 30) ciąża lub karmienie piersią; 31) kobiety w wieku rozrodczym z pozytywnym lub brakiem testu ciążyowego przed rozpoczęciem leczenia; 32) aktywni seksualnie mężczyźni lub kobiety w wieku rozrodczym niechętni do stosowania odpowiedniej antykoncepcji w trakcie trwania badania; 33) alergia na fluoresceinę; 34) udział w innym badaniu oceniającym jakiegokolwiek inny lek (z wyjątkiem witamin i minerałów) lub urządzenie w ciągu 30 dni przed wizytą skriningową; 35) schorzenie oczne z gorszą prognozą, która dotyczy oka nie biorącego udziału w badaniu; 36) krótkowzroczność w przypadku, gdy ekwiwalent sferyczny wynosi $\geq 8$ dioptrii w przypadku wcześniejszej jakiegokolwiek możliwej wady refrakcji lub chirurgii zaćmy		
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<b>I-rzędowy PK: średnia zmiana BCVA (liczba liter na tablicy ETDRS) w 52 tyg.</b>		
<b>Pozostałe PK:</b> odsetek oczu, w których wystąpiła poprawa BCVA o $\geq 10$ , $\geq 15$ liter w stosunku do baseline; odsetek oczu, w których wystąpiło pogorszenie BCVA o $\geq 10$ , $\geq 15$ liter w stosunku do baseline; odsetek oczu, w których wystąpiła $\geq 2$ stopniowa poprawa w skali DRSS; zmiana grubości siatkówki w polu centralnym OCT <sup>e</sup> w stosunku do baseline; zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 i podskal: czynności związane z widzeniem do blizy, czynności związane z widzeniem do dali, bezpieczeństwo		
<b>Charakterystyka populacji<sup>a</sup></b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>AFL</b>	<b>FK</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	135	132
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	64,2 (7,8)	63,9 (8,6)
<b>Odsetek kobiet [n (%)]</b>	47 (34,8)	54 (40,9)

VIVID [60, 90, 115, 117, 118, 120–126]			
Postać DME	rozlane [n (%)]	bd	bd
	ogniskowe [n (%)]	bd	bd
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD)		14,1 (8,9)	14,5 (9,8)
HbA1c [%], średnia (SD)		7,7 (1,4)	7,7 (1,3)
BCVA [liczba liter], średnia (SD)		58,8 (11,2)	60,8 (10,6)
CRT [ $\mu\text{m}$ ], średnia (SD)		518 (147)	540 (152)
Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF [n (%)]		15 (11,1)	13 (9,8)
Wcześniejszy zabieg fotokoagulacji [%] <sup>d</sup>		71% w odniesieniu do wszystkich pacjentów (N = 406)	
Pseudofakia [%]		15% w odniesieniu do wszystkich pacjentów (N = 406)	
Interwencja i komparator			
Schemat badania <sup>a</sup>		AFL (2q4) vs AFL (2q8) vs FK	
Interwencje		<p><b>AFL (2q8):</b> 2 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklanego: jedno wstrzyknięcie na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach (w <i>baseline</i>, 4., 8., 12., 16. tygodniu), a następnie jedno wstrzyknięcie co 8 tyg. (24–148 tyg.); Pozorowane iniekcje do ciała szklanego rozpoczęto w 20 tyg. na naprzemiennych wizytach, na których nie było planowane podanie aktywnego leczenia. Dodatkowo pacjenci otrzymali pozorowaną FK w <i>baseline</i> i podczas wizyty, na której zostały spełnione kryteria do ponownej terapii laserem (rozpoczęcie w 12 tyg. i nie częściej niż co 12 tyg.).</p> <p><b>Fotokoagulację laserową</b> przeprowadzono w oparciu o zmodyfikowany protokół ETDRS na początku badania (w <i>baseline</i>) oraz podczas wizyt, na których były spełnione kryteria ponownego leczenia (nie częściej niż co 12 tyg.). Pozorowaną iniekcję do ciała szklanego wykonywano co 4 tyg. (od <i>baseline</i> do 48 tyg.). Ponadto pacjenci otrzymali terapię AFL, w razie potrzeby podczas 3 roku.</p>	
Kointerwencje		<p>Terapia ratunkowa</p> <p>Pacjenci mogli dodatkowo otrzymać terapię ratunkową, począwszy od 24 tyg., jeżeli ostrość wzroku uległa pogorszeniu o <math>\geq 10</math> liter na dwóch kolejnych wizytach lub o <math>\geq 15</math> na każdej pierwszej wizycie od najlepszego poprzedniego pomiaru i BCVA była gorsza od wartości z pomiaru <i>baseline</i>:</p> <p><u>Grupa AFL 2q8:</u> fotokoagulacja laserowa, N = 11 (8,1%) podczas 52 tyg. oraz N = 15 (11,1%) podczas 100 dni leczenia;</p> <p><u>Grupa FK:</u> AFL 2 mg we wstrzyknięciu do ciała szklanego: jedno wstrzyknięcie co 8 tyg. po początkowych pięciu iniekcjach, które wykonywano co 4 tyg., N = 32 (24,1%) podczas 52 tyg. oraz N = 46 (34,6%) podczas 100 dni leczenia]</p>	
Okres leczenia		148 tyg.	
Okres obserwacji		148 tyg.	
Uwagi		Kryterium ponownego leczenia laserem była obecność CSME definiowana zgodnie z kryteriami EDTRS jako: 1) obrzęk siatkówki lub wysięki twarde zlokalizowane do $\leq 500 \mu\text{m}$ od dołeczka z towarzyszącym pogrubieniem siatkówki, 2) pogrubienie siatkówki na obszarze $\geq 1$ DA, jeśli którakolwiek jego część znajduje się w obszarze $\leq 1$ DD od dołeczka.	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT		IIA	
Metoda randomizacji (2/2 pkt)		W stosunku 1:1:1, za pomocą systemu IVRS lub IWRS, stratyfikacja ze względu na region geograficzny (Europa/Australia vs Japonia)	
Zaślepienie (2/2 pkt)		TAK, podwójne (pacjenci, główni badacze, sponsor nie wiedzieli, do której grupy terapeutycznej jest przypisany pacjent, z kolei badacz, który podawał doszkliskowe iniekcje i wykonywał laseroterapię, nie był zaślepiony. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii, jak również konieczność przeprowadzenia kolejnej FK lub terapii ratunkowej przeprowadzał zaślepiony badacz.)	
Utrata z badania n (%)		<p>Utrata ogółem<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AFL: 15/135 (11,1%), FK: 20/135 (14,8%) podczas 52 tyg. terapii</li> <li>AFL: 34/135 (25,2%), FK: 35/135 (25,9%) podczas 148 dni terapii</li> </ul>	

VIVID [60, 90, 115, 117, 118, 120–126]	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania (1/1 pkt)	Przyczyny podano prawidłowo, <b>Utrata z powodu<sup>b</sup>:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działań niepożądanych: AFL: 13 (9,6%), FK: 10 (7,4%)</li> <li>• zgonu: AFL: 6 (4,4%),FK: 2 (1,5%),</li> <li>• wycofania z badania: AFL: 8 (5,9%), FK: 15 (11,1%),</li> <li>• utrata z okresu <i>follow-up</i>: AFL: 4 (3,0%), FK: 1 (0,7%),</li> <li>• naruszenie protokołu: AFL: 1 (0,7%),</li> <li>• decyzja badacza: FK: 4 (3,0%)</li> <li>• decyzja sponsora: AFL: 1 (0,7%)</li> <li>• brak skuteczności: AFL: 1 (0,7%)</li> <li>• zmiana na inną terapię: FK: 1 (0,7%)</li> </ul>
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	<b>Skuteczność:</b> <i>Full analysis set, FAS</i> (oczy, które otrzymały terapię i z wynikiem BCVA w <i>baseline</i> i $\geq 1$ <i>post-baseline</i> ) i <i>Per protocol set, PPS</i> (w odniesieniu do wszystkich pacjentów z FAS, bez poważnego naruszenia protokołu do 52 tyg.) <b>Bezpieczeństwo:</b> <i>Safety analysis set, SAF</i> (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali terapię)
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Ocena w skali Jadad	5/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Japonia, Australia)
Sponsor badania	Bayer HealthCare

- a) Pacjenci zostali zrandomizowani do 1 z 3 grup: AFL (2q8), AFL (2q4) i FK, ze względu na zakres niniejszej analizy nie uwzględniono ramienia AFL (2q4) liczącego N = 136 pacjentów.  
b) Wyniki w odniesieniu do 148 dni terapii.  
c) W grupie FK terapii nie otrzymało N = 2 pacjentów.  
d) Zabieg PRP i laseroterapia plamki.  
e) OCT w domenie spektralnej.

**Tabela 59.**  
**Charakterystyka badania RESTORE**

RESTORE [46, 127–129]
<b>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ranibizumabu w porównaniu do laseroterapii u pacjentów z DME.</b>
<b>Kryteria włączenia</b>
1) dorośli pacjenci ( $\geq 18$ lat), którzy podpisali formularz świadomej zgody; 2) cukrzyca typu 1 lub 2 (zgodnie z wytycznymi ADA lub WHO); 3) poziom HbA1c $\leq 10\%$ podczas wizyty skriningowej; 4) zaburzenie widzenia spowodowane ogniskowym <sup>d</sup> lub rozlanym <sup>c</sup> ( <i>focal</i> lub <i>diffuse</i> ) DME w co najmniej jednym oku kwalifikującym się do laseroterapii w opinii badacza; 5) BCVA: 78–39 liter w oparciu o tablice ETDRS, mierzących ostrość wzroku z odległości 4 metrów (około 20/32–20/160 na tablicach Snellena); 6) pogorszenie zdolności widzenia spowodowane DME, a nie z innej przyczyny; 7) stosowanie ustalonych leków na cukrzycę w ciągu 3 mies. przed randomizacją oraz pozostanie na nich podczas badania;
<b>Kryteria wykluczenia</b>
1) inna niż DME choroba współistniejąca w badanym oku, która w opinii badacza mogłaby zagrażać poprawie ostrości widzenia po stosowaniu badanej terapii; 2) aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe (w stopniu śladowym lub wyższym); 3) jakakolwiek czynna infekcja (np. zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie wnętrza gałki ocznej) w jednym z oczu; 4) zapalenie błony naczyniowej oka w jednym z oczu w wywiadzie; 5) uszkodzenie strukturalne w odrebie 0,5 DD od środka plamki w badanym oku, które wyklucza poprawę ostrości widzenia po zastosowanej terapii; 6) zaburzenia widzenia w badanym oku, które mogą prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyników badań, kompromisu ostrości widzenia lub wymagają interwencji medycznej, lub chirurgicznej w trakcie 12 mies. okresu trwania badania; 7) niekontrolowana jaskra w jednym z oczu (np. ciśnienie wewnątrzgałkowe $>24$ mm Hg na lekach lub w ocenie badacza); 8) neowaskularyzacja tęczówek w jednym z oczu; 9) udowodnione VMT w jednym z oczu; 10) aktywna proliferacyjna retinopatia cukrzycowa w badanym oku; 10) pacjenci jednoocznicy lub BCVA $\leq 24$ liter w oku niebiorącym udziału w badaniu (około 20/320 na tablicach Snellena) podczas wizyty 1.; 11) PRP w ciągu 6 mies. lub fotokoagulacja ogniskowa lub typu <i>grid</i> w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania; 12) stosowanie leków antyangiogennych (pegaptanib sodu, bewacyzumab, ranibizumab octan anekortawu itp.) w badanym oku w ciągu ostatnich 3 mies. przed randomizacją; 13) operacja wewnątrzgałkowa w badanym oku w ciągu 3 mies. przed randomizacją; 14) witekтомia w wywiadzie w badanym oku; 15) leczenie doszkliskowe kortykosteroidami w badanym fakijnym oku w wywiadzie; 16) leczenie doszkliskowe kortykosteroidami po chirurgii zaćmy badanego oka (oko afakijne lub pseudofakijne bez uszkodzenia torebki tylnej) w ciągu 3. mies. przed randomizacją; 17) stan w badanym oku, który wymaga przewlekłego, jednoczesnego miejscowego leczenia oka lub systemowego podawania kortykosteroidów; 18) udar

**RESTORE [46, 127–129]**

w wywiadzie; 19) niewydolność nerek wymagająca dializ lub przeszczepu lub niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny >2,0 mg/dl; 20) nieleczona cukrzyca; 21) ciśnienie krwi SBP >160 mm Hg lub DBP >100 mm Hg; 22) nielezione nadciśnienie lub zmiana leczenia hipotensyjnego w ciągu 3 mies. przed *baseline*; 23) stosowanie lub potrzeba leków ogólnoustrojowych, które znane są z toksycznego wpływu na soczewkę, siatkówkę lub nerw wzroku, w tym deferoksamina, chlorochina/hydroksychlorochina, tamoksyfen, fenotiazyna, ethambutol; 24) znana nadwrażliwość na ranibizumab lub którykolwiek składnik preparatu zawierającego ranibizumab lub fluoresceinę; 25) jakiegokolwiek rodzaj zaawansowanej, ciężkiej, niestabilnej choroby lub jej leczenie, które mogłoby zakłócać ocenę wyników leczenia lub powstanie u pacjenta powłok wysokiego ryzyka; 26) udział w innym badaniu oceniającym jakiegokolwiek inny lek w ciągu 1 mies. przed randomizacją; 27) kobiety w wieku rozrodczym, chyba że stosują dwie metody antykoncepcji; 28) ciąża lub karmienie piersią; 29) brak możliwości przestrzegania procedur w trakcie badania lub w okresie *follow-up*.

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** średnia zmiana BCVA od miesiąca 1 do 12 mies.

**Pozostałe PK:** średnia zmiana BCVA, odsetek oczu, w których wystąpiła poprawa BCVA o  $\geq 10$ ,  $\geq 15$  liter; odsetek oczu w których BCVA >73 (odpowiednio 20/40 na tablicach Snellena) po 12 mies.; grubość siatkówki w polu centralnym (CRT); odsetek pacjentów z CRT <275  $\mu\text{m}$ ; odsetek pacjentów u których ustąpiły wycieki i cysty po 12 mies.; odsetek pacjentów z 3-stopniową zmianą nasilenia ETDRS po 12 mies.; jakość życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25, EQ-5D; TTO; średnia liczba iniekcji, średni czas bez leczenia; bezpieczeństwo

**Charakterystyka populacji<sup>a</sup>**

Cecha populacji	RAN	FK
Liczba pacjentów	116	111
Wiek w latach, średnia (SD)	62,9 (9,29)	63,5 (8,81)
Odsetek kobiet [n (%)]	43 (37,1)	53 (47,7)
Postać DME	rozlane <sup>c</sup> [n (%)]	45 (39)
	ogniskowe <sup>d</sup> [n (%)]	64 (55)
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD)	15,23 (9,91)	12,93 (9,02)
HbA1c [%], średnia (SD)	7,23 (1,08)	7,28 (1,11)
BCVA [liczba liter], średnia (SD)	64,8 (10,11)	62,4 (11,11)
CRT [ $\mu\text{m}$ ], średnia (SD)	426,6 (118,01)	412,4 (123,95)
Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF [n (%)]	bd	bd
Wcześniejszy zabieg fotokoagulacji [%] <sup>b</sup>	60 (52,2)	47 (42,7)
Pseudofakia [%]	bd	bd

**Interwencja i komparator****Schemat badania<sup>a</sup>**

RAN vs FK vs RAN + KF

**Interwencje**

**RAN:** 0,5 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego: jedno wstrzyknięcie na miesiąc w trzech kolejnych dawkach (w *baseline*, w 1. i 2. mies.), a następnie terapię kontynuowano zgodnie ze schematem PRN, tzn. jedna iniekcja na miesiąc, w przypadku nie osiągnięcia stałej ostrości wzroku. Leczenie RAN zawieszono po 3 iniekcjach, jeżeli którykolwiek z następujących warunków został spełniony:  
1) w opinii badacza brak poprawy BCVA na 2 kolejnych wizytach; 2) BCVA  $\geq 84$  (odpowiednio na tablicach Snellena 20/20) zaobserwowany w ciągu 2 kolejnych wizyt.  
Po zawieszeniu leczenia iniekcje RAN wznawiano w razie potrzeby (PRN) w przypadku gdy: z powodu progresji DME nastąpił spadek BCVA potwierdzony oceną kliniczną lub/i OCT lub inną oceną anatomiczną i kliniczną w opinii badacza. Pacjenci byli leczeni w odstępach comiesięcznych do momentu osiągnięcia ponownej, stabilnej ostrości wzroku. Ponadto pacjenci otrzymywali pozorowaną FK w dniu 1., a następnie w odstępach co najmniej 3 miesięcznych, jeżeli uznano to za konieczne przez lekarza oceniającego.

**Fotokoagulację laserową** przeprowadzono 1. dnia, a jeżeli było to wymagane, to pierwszą FK podzielono na 2 sesje, w odstępie 4 tyg. Ponadto ponowne zabiegi FK były prowadzone zgodnie z wytycznymi EDTRS w odstępach nie krótszych niż co 3 mies. od poprzedniej laseroterapii, jeżeli wg opinii badacza było to konieczne. Dodatkowo pacjenci otrzymywali pozorowaną iniekcję do ciała szklistego w takim samym schemacie, co grupa RAN, jeśli pacjent spełniał kryteria do podania iniekcji.

RESTORE [46, 127–129]	
<b>Kointerwencje</b>	Grupa RAN: Przed i po iniekcji RAN, stosowano miejscowo antybiotyki
<b>Okres leczenia</b>	12 mies.
<b>Okres obserwacji</b>	12 mies.
<b>Uwagi</b>	Pacjenci, którzy ukończyli badanie mogli brać udział w przedłużonej fazie badania, która trwała 24 miesiące, a w której wszyscy pacjenci otrzymywali RAN.
Metodyka	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IIA
<b>Metoda randomizacji (2/2 pkt)</b>	W stosunku 1:1:1, randomizacja centralna, przy użyciu systemu komputerowego
<b>Zaślepienie (2/2 pkt)</b>	TAK, podwójne (badacz oceniający BCVA, badacz zajmujący się oceną skuteczności, oraz pacjenci nie byli świadomi przydziału do grup. Z kolei badacz, który podawał doszkliskowe iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiony).
<b>Utrata z badania n (%)</b>	<b>Utrata ogółem:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>RAN: 14/116 (12,1%), FK: 13/111 (11,7%)</li> </ul>
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania (1/1 pkt)</b>	Przyczyny opisano prawidłowo, <b>Utrata z powodu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>działań niepożądanych: RAN: 5 (4,3%), FK: 3 (2,7%);</li> <li>nieprawidłowości badań laboratoryjnych: RAN: 1 (0,9%);</li> <li>niezadawalający efekt terapeutyczny: RAN: 1 (0,9%); FK: 1 (0,9%);</li> <li>zgonu: RAN: 2 (1,7%), FK: 2 (1,8%);</li> <li>wycofania z badania: RAN: 4 (3,4%), FK: 7 (6,3%);</li> <li>naruszenie protokołu: RAN: 1 (0,9%);</li> </ul>
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	<b>Skuteczność:</b> <i>Full analysis set, FAS</i> (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali $\geq 1$ stosowaną terapię w badaniu (pozorowaną iniekcję i/lub pozorowaną laseroterapię) i dla których był dostępny $\geq 1$ <i>post-baseline</i> wynik BCVA <b>Bezpieczeństwo:</b> <i>Safety analysis set, SAF</i> (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali $\geq 1$ stosowaną terapię w badaniu i dla których była dostępna $\geq 1$ <i>post-baseline</i> ocenę bezpieczeństwa)
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe
<b>Sponsor badania</b>	Novartis

a) Pacjenci zostali zrandomizowani do 1 z 3 grup: RAN, RAN + FK i FK, ze względu na zakres niniejszej analizy nie uwzględniono ramienia RAN + FK liczącego N = 118 pacjentów.

b) W odniesieniu do 115 pacjentów z grupy RAN i 110 pacjentów z grupy FK.

c) Rozlane DME: na całym obszarze obrzęku przecieki z wyciekających mikrotetniaków, będące pozostałością rozproszonych przeciekających nieszczelnych naczyń włosowatych zajmują <33% lub 30%–67%, przy czym <33% przecieków pochodzi z mikrotetniaków z podpoła centralnego.

d) Ogniskowe DME: na całym obszarze obrzęku przecieki z wyciekających mikrotetniaków zajmują >67% lub 30%–67%, przy czym >67% przecieków pochodzi z mikrotetniaków z podpoła centralnego.

**Tabela 60.**  
**Charakterystyka badania REVEAL**

REVEAL [47, 130]	
<b>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ranibizumabu w porównaniu do laseroterapii u pacjentów z DME w populacji azjatyckiej.</b>	
Kryteria włączenia	
1) dorośli pacjenci ( $\geq 18$ lat); 2) cukrzyca typu 1 lub 2 (zgodnie z wytycznymi ADA lub WHO); 3) poziom HbA1c $\leq 10\%$ ;	
4) zaburzenie widzenia spowodowane ogniskowym lub rozlanym ( <i>focal</i> lub <i>diffuse</i> ) DME w co najmniej jednym oku; 5) BCVA: 78–39 liter w oparciu o tablice ETDRS mierzące ostrość wzroku z odległości 4 metrów (około 20/32–20/160 na tablicach Snellena); 6) pogorszenie zdolności widzenia spowodowane DME, a nie z innej przyczyny w opinii badacza (wizyta 1);	
7) stosowanie ustalonych leków na cukrzyce w ciągu 3 mies. przed randomizacją oraz pozostanie na nich podczas badania.	

## REVEAL [47, 130]

## Kryteria wykluczenia

1) choroba współistniejąca w badanym oku, która w opinii badacza mogłaby zagrażać poprawie ostrości widzenia po stosowaniu badanej terapii; 2) aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe (w stopniu śladowym lub wyższym); 3) jakakolwiek czynna infekcja (np. zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie wnętrza gałki ocznej) w jednym z oczu; 4) zapalenie błony naczyniowej oka w jednym z oczu w wywiadzie; 5) uszkodzenie strukturalne w obrębie 0,5 DD od środka plamki w badanym oku, które wyklucza poprawę ostrości widzenia po zastosowanej terapii, w tym zanik nabłonka barwnikowego siatkówki, zapalenia błony naczyniowej, blizny po laseroterapii, powstanie błony przedsiatkówkowej w plamce lub powstanie twardych wysięków w blaszce; 6) zaburzenia w badanym oku, które mogą prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyników badań, kompromisu ostrości widzenia lub wymagają interwencji medycznej lub chirurgicznej w trakcie 12 mies. okresu trwania badania, w tym zaćma, RVO, odwarstwienie siatkówki, otwór w plamce lub neowaskularyzacja z jakiegokolwiek przyczyny (np. AMD, histoplazmoza oczna lub krótkowzroczność patologiczna); 7) niekontrolowana jaskra w jednym z oczu (np. ciśnienie wewnątrzgałkowe >24 mm Hg na lekach lub w ocenie badacza); 8) neowaskularyzacja tęczówki w jednym z oczu; 9) udowodnione VMT w jednym z oczu; 10) aktywna proliferacyjna retinopatia cukrzycowa w badanym oku; 11) pacjenci jednooczeni lub BCVA ≤24 liter w oku niebiorącym udziału w badaniu (około 20/320 na tablicach Snellena) podczas wizyty 1.; 12) PRP w ciągu 6 mies. lub fotokoagulacja ogniskowa lub typu gird w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania; 13) stosowanie leków antyangiogennych (pegaptanib sodu, bewacyzumab, ranibizumab octan anekortawu itp.) w badanym oku w ciągu ostatnich 3 mies. przed randomizacją; 14) operacja wewnątrzgałkowa w badanym oku w ciągu 3 mies. przed randomizacją; 15) witektonia w wywiadzie w badanym oku; 16) leczenie doszkliskowe kortykosteroidami w badanym fakijnym oku w wywiadzie; 17) leczenie doszkliskowe kortykosteroidami po chirurgii zaćmy badanego oka (oko afakijne lub pseudofakijne bez uszkodzenia torebki tylnej) w ciągu 3. mies. przed randomizacją; 18) stan w badanym oku, który wymaga przewlekłego, jednoczesnego miejscowego leczenia oka lub systemowego podawania kortykosteroidów; 19) udar w wywiadzie; 20) niewydolność nerek wymagająca dializ lub przeszczepu lub niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny >2,0 mg/dl; 21) nieleczona cukrzyca; 22) ciśnienie krwi SBP >160 mm Hg lub DBP >100 mm Hg; 23) nielezione lub niekontrolowane nadciśnienie; 24) stosowanie lub potrzeba leków ogólnoustrojowych, które znane są z toksycznego wpływu na soczewkę, siatkówkę lub nerw wzroku w tym deferoksamina, chlorochina/hydroksychlorochina, tamoksyfen, fenotiazyna, ethambutol; 25) znana nadwrażliwość na ranibizumab lub którykolwiek składnik preparatu zawierającego ranibizumab lub fluoresceinę; 26) jakkolwiek rodzaj zaawansowanej, ciężkiej, niestabilnej choroby lub jej leczenie, które mogłoby zakłócać ocenę wyników leczenia lub powstanie u pacjenta powikłań wysokiego ryzyka; 27) udział w innym badaniu oceniającym jakkolwiek inny lek w ciągu 1 mies. przed randomizacją; 28) kobiety w wieku rozrodczym, chyba że stosują dwie metody antykoncepcji; 29) ciąża lub karmienie piersią; 30) brak możliwości przestrzegania procedur w trakcie badania lub w okresie follow-up.

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** średnia zmiana BCVA od miesiąca 1 do 12 mies.

**Pozostałe PK:** średnia zmiana BCVA; odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o  $\geq 1$ ,  $\geq 5$ ,  $\geq 10$ ,  $\geq 15$  liter po 12 mies.; odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie BCVA o  $\geq 5$ ,  $\geq 10$ ,  $\geq 15$  liter po 12 mies.; odsetek pacjentów, u których BCVA >73 liter (odpowiednio 20/40 na tablicach Snellena) po 12 mies.; odsetek pacjentów, u których BCVA <39 liter (odpowiednio 20/160 na tablicach Snellena) po 12 mies.; odsetek pacjentów, u których BCVA >78 liter (odpowiednio 20/32 na tablicach Snellena) po 2, 6 i 12 mies.; średnia zmiana grubości siatkówki w polu centralnym; liczba iniekcji; średni czas leczenia; bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji <sup>a</sup>		
Cecha populacji	RAN	FK
Liczba pacjentów	133	131
Wiek w latach, średnia (SD)	60,7 (9,37)	61,5 (9,68)
Odsetek kobiet [n (%)]	52 (39,1)	56 (42,7)
Postać DME	rozlane [n (%)]	90 (68)
	ogniskowe [n (%)]	30 (23)
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD)	11,21 (8,20)	11,34 (8,85)
HbA1c [%], średnia (SD)	7,5 (1,02)	7,5 (1,10)
BCVA [liczba liter], średnia (SD)	58,8 (10,93)	58,4 (10,56)
CRT [ $\mu$ m], średnia (SD)	419,2 (152,34)	394,7 (122,31)
Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF [n (%)]	bd	bd
Wcześniejszy zabieg fotokoagulacji [%] <sup>d</sup>	bd	bd
Pseudofakia [%]	bd	bd



REVEAL [47, 130]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania <sup>a</sup>	RAN vs FK vs RAN + FK
Interwencje	<p><b>RAN:</b> 0,5 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego: jedno wstrzyknięcie na miesiąc, aż do uzyskania stabilnych wyników BCVA w co najmniej trzech kolejnych comiesięcznych badaniach.</p> <p>Leczenie RAN mogło być zawieszono od 3 miesiąca jeżeli: 1) wynik BCVA stabilny na 3 kolejnych wizytach, włącznie z obecną, a w szczególności brak dalszej poprawy BCVA po 2 ostatnich iniekcjach w opinii badacza; lub 2) wyn k BCVA <math>\geq 84</math> (odpowiednio na tablicach Snellena 20/20) zaobserwowany w ciągu 2 kolejnych wizyt.</p> <p>Leczenie RAN (comiesięczne wstrzyknięcia do ciała szklistego) mogło być ponownie wznowione w przypadku gdy: w wyniku progresji DME (np. na podstawie OCT, pozostałych parametrów anatomicznych lub obu) nastąpiło pogorszenie BCVA w opinii badacza do momentu osiągnięcia ponownej, stabilnej ostrości wzroku.</p> <p>Dodatkowo pacjenci otrzymywali pozorowaną FK w dniu 1., a następnie w odstępach co najmniej 3-miesięcznych, jeżeli wg lekarza oceniającego było to konieczne.</p> <p><b>Fotokoagulacje laserową</b> przeprowadzono 1. dnia, a jeżeli było to wymagane, to pierwsza laseroterapię podzielono na 2 sesje, w odstępie 4 tyg. Ponadto kolejne FK były prowadzone zgodnie z wytycznymi EDTRS w odstępach nie krótszych niż co 3 mies. od poprzedniej laseroterapii, jeżeli wg opinii badacza było to konieczne.</p> <p>Dodatkowo pacjenci otrzymywali pozorowaną iniekcję do ciała szklistego w takim samym schemacie, co RAN. FK (pozorowana / aktywna) zawsze wykonywano przed iniekcją RAN (pozorowaną / aktywną), a minimalny odstęp między dwoma terapiami wynosił 30 min., a maksymalny 24 godziny.</p>
Kointerwencje	Terapia ratunkowa: FK, w dowolnym momencie, niezależnie od przydziału do leczenia. pacjent mógł przerwać terapię RAN lub pozorowane iniekcje i otrzymać FK poza badaniem według uznania lekarza oceniającego badanie.
Okres leczenia	12 mies.
Okres obserwacji	12 mies.
Uwagi	Populacja azjatycka
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Metoda randomizacji (2/2 pkt)	W stosunku 1:1:1, randomizacja centralna, przy użyciu systemu komputerowego
Zaślepienie (2/2 pkt)	TAK, podwójne (badacz oceniający BCVA, badacz zajmujący się oceną skuteczności oraz pacjenci nie wiedzieli, do której grupy terapeutycznej są przypisani pacjenci, z kolei badacz, który podawał doszkliskowe iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiony, jednak nie brał udziału w ocenie skuteczności terapii).
Utrata z badania n (%)	<p><b>Utrata ogółem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RAN: 10/133 (7,5%), FK: 23/131 (17,%)</li> </ul>
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania (1/1 pkt)	<p>Przyczyny opiano prawidłowo,</p> <p><b>Utrata z powodu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>działań niepożądanych: RAN: 4 (3,0%), FK: 8 (6,1%);</li> <li>niezadawalająco efektu terapeutycznego: FK: 7 (5,3%);</li> <li>zgonu: RAN: 1 (0,8%);</li> <li>wycofania z badania: RAN: 4 (3,0%), FK: 5 (3,8%);</li> <li>naruszenia protokołu: FK: 2 (1,5%);</li> <li>utraty z okresu follow up: RAN: 1 (0,8%), FK: 1 (0,8%)</li> </ul>
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	<p><b>Skuteczność:</b> <i>Full analysis set, FAS</i> (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> stosowaną terapię w badaniu (RAN lub pozorowana iniekcję lub FK pozorowana FK lub obie) i dla których dostępny był <math>\geq 1</math> <i>post-baseline</i> wynik BCVA</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> <i>Safety analysis set, SAF</i> (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> stosowaną terapię w badaniu i <math>\geq 1</math> <i>post-baseline</i> ocenę bezpieczeństwa)</p>
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Ocena w skali Jadad	5/5

REVEAL [47, 130]	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Novartis
a) Pacjenci zostali zrandomizowani do 1 z 3 grup: RAN, RAN + FK i FK, ze względu na zakres niniejszej analizy nie uwzględniono ramienia RAN + FK liczącego N = 132 pacjentów.	

**Tabela 61.**  
**Charakterystyka badania Protocol T**

Protocol T [131, 132]
Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo afliberceptu w porównaniu do ranibizumabu i bewacyzumabu u pacjentów z DME.
Kryteria włączenia
1) dorośli pacjenci ( $\geq 18$ lat); 2) cukrzyca typu 1 lub 2; 3) BCVA: 78–24 liter wg ETDRS (20/32–20/320 na tablicach Snellena; 4) w badaniu klinicznym pogrubienie siatkówki obejmujące centralny obszar plamki spowodowane DME; 5) średnica CRT badana za pomocą OCT Stratus Zeiss $\geq 250$ $\mu\text{m}$ ; $\geq 320$ $\mu\text{m}$ dla mężczyzn lub $\geq 305$ $\mu\text{m}$ dla kobiet w badaniu OCT Heide berg Spectralis; $\geq 305$ $\mu\text{m}$ dla mężczyzn lub $\geq 290$ $\mu\text{m}$ dla kobiet w badaniu OCT Zeiss Cirrus; 6) przejrzystość mediów ( <i>media clarity</i> ), poszerzenie źrenicy, współpraca umożliwiająca wykonanie odpowiedniej fotografii dna oka
Kryteria wykluczenia
<p><b>Kryteria wykluczenia w odniesieniu do uczestników badania:</b> 1) poważna choroba nerek, określona w wywiadzie jako przewlekła niewydolność nerek wymagająca dializ lub przeszczepu nerki; 2) w opinii badacza stan, który wykluczałby udział pacjenta w badaniu (np. niestabilny stan medyczny obejmujący ciśnienie krwi, choroby układu krążenia i kontrolę glukozy); 3) udział w badaniu w ciągu 30 dni od randomizacji, w którym stosowano jakkolwiek inny lek, który nie otrzymał zgody regulatora na stosowanie w badanym wskazaniu w momencie włączenia do obecnego badania; 4) znana nadwrażliwość na badany lek lub substancje pomocnicze; 5) ciśnienie krwi <math>&gt;180/110</math> (SBP <math>&gt;180</math> mmHg lub DBP <math>&gt;110</math> mmHg); 6) zawał serca, inne ostre zdarzenia sercowe wymagające hospitalizacji, udar, przemijający napad niedokrwienności lub leczenie ostrej niewydolności serca w ciągu 4 miesięcy przed randomizacją; 7) podawanie ogólnoustrojowe czynników anti-VEGF lub pro-VEGF w ciągu 4 mies. lub potrzeba stosowania ich podczas badania; 8) kobiety w wieku rozrodczym: będące w ciąży, karmiące piersią lub zamierzające zajść w ciążę w ciągu najbliższych 24 mies.; 9) przeprowadzka do innego miejsca, które uniemożliwiłoby udział w wizytach w ciągu pierwszych 12 mies.;</p> <p><b>Kryteria wykluczenia w odniesieniu do badanego oka:</b> 10) obrzęk plamki nie spowodowany przez DME; 11) stan oczu, który w opinii badacza wyklucza możliwość poprawy (np. atrofia dołka, zaburzenie pigmentowe, obecność licznych wysięków twardych położonych poddołkowo lub schorzenie nie związane z siatkówką); 12) zmiany oczne (inne niż w cukrzycy), który mogą mieć wpływ na obrzęk plamki lub zmiany ostrości widzenia w czasie trwania badania (np. okluzja żyły, zapalenie błony naczyniowej oka lub inne choroby zapalne oczu, jaskra neowaskularna, itp.); 13) obecność znacznej zaćmy, która prawdopodobnie zmniejsza ostrość widzenia o co najmniej 3 linie (np. zaćma zmniejszająca ostrość do 20/40 lub więcej jeżeli oko było wcześniej normalne); 14) w wywiadzie stosowanie terapii anti-VEGF w leczeniu DME w ciągu ostatnich 12 mies. lub innych terapii w leczeniu DME w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 4 mies. (FK plamki focal/grid, doszkliskowe lub okołgałkowe kortykosteroidy); 15) laseroterapia ogniskowa w wywiadzie w ciągu 4 mies. przed randomizacją lub potrzeba stosowania tej terapii przez kolejne 6 mies. po randomizacji; 16) terapia anti-VEGF w wywiadzie stosowana w leczeniu innego schorzenia niż DME w ciągu ostatnich 12 mies.; 17) poważna operacja oczu w wywiadzie (w tym witraktomia, usunięcie zaćmy, kłamrowanie twardówki (<i>scleral buckling</i>), jakakolwiek operacja wewnątrzgałkowa, itp.) w ciągu 4 mies. lub potrzeba przeprowadzenia zabiegu podczas kolejnych 6 mies. po randomizacji; 18) kapsulotomia laserowa YAG w wywiadzie w ciągu 2 mies. przed randomizacją; 19) afakia; 20) potwierdzona w badaniu zewnątrz infekcja gałki ocznej, w tym zapalenie spojówek, gradówka lub znaczne zapalenie powiek.</p>
Oceniane punkty końcowe
<p><b>I-rzędowy PK:</b> średnia zmiana ostrości widzenia po roku;</p> <p><b>Pozostałe PK:</b> odsetek oczu w których wystąpiła poprawa BCVA o <math>\geq 10</math>, <math>\geq 15</math> liter w stosunku do <i>baseline</i>; odsetek oczu w których wystąpiło pogorszenie BCVA o <math>\geq 10</math>, <math>\geq 15</math> liter w stosunku do <i>baseline</i>, zmiana CRT w badaniu OCT w stosunku do <i>baseline</i>; zmiana wielkości siatkówki w badaniu OCT w stosunku do <i>baseline</i>; liczba iniekcji, bezpieczeństwo.</p>

Charakterystyka populacji <sup>a</sup>		
Cecha populacji	AFL	RAN
Liczba pacjentów	224	218
Wiek w latach, średnia (SD)	60 (10)	60 (11)
Odsetek kobiet [n (%)]	110 (49)	94 (43)
Postać DME	rozlane [n (%)]	bd
	ogniskowe [n (%)]	bd

Protocol T [131, 132]		
Czas trwania cukrzycy w latach, mediana [IQR]	15 [8; 21]	16 [11; 23]
HbA1c [%], mediana [IQR]	7,6 [6,8; 9,1]	7,8 [6,9; 9,2]
BCVA [liczba liter], średnia (SD)	65,0 (11,8)	65,1 (11,1)
CRT [ $\mu$ m], średnia (SD)	412 (133) <sup>p</sup>	407 (122) <sup>b</sup>
Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF [n (%)]	24 (11%)	29 (13%)
Wcześniejszy zabieg fotokoagulacji [%]	80 (36%)	80 (37%)
Pseudofakia [%]	58 (26%)	45 (21%)
Interwencja i komparator		
Schemat badaniaa	AFL vs RAN vs BEW	
Interwencje	<p><b>AFL:</b> 2 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tyg.  <b>RAN:</b> 0,3 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tyg.  AFL jak i RAN podawano do momentu uzyskania BCVA 20/20 lub lepszej, CRT &lt;250 <math>\mu</math>m oraz w przypadku osiągnięcia stabilizacji choroby (brak poprawy lub pogorszenia odpowiedzi na 2 ostatnie iniekcje).  Poprawa: wzrost ostrości widzenia o <math>\geq 5</math> liter (około 1 linia na tablicy Snellena) lub zmniejszenie CRT o <math>\geq 10\%</math>.  Pogorszenie: spadek ostrości widzenia o <math>\geq 5</math> liter lub zwiększenie CRT o <math>\geq 10\%</math>.  Począwszy od 24 tyg. dalsze iniekcje wstrzymano w przypadku stwierdzenia stabilizacji choroby, niezależnie od BCVA i CRT, a następnie leczenie wznawiano w przypadku pogorszenia BCVA lub CRT.</p>	
Kointerwencje	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie antybiotyków przed i po iniekcji było dozwolone wg uznania badacza;</li> <li>Fotokoagulacja laserową (focal, grid lub obie) była dozwolona, od 24 tyg. w przypadku braku skuteczności leczenia;</li> <li>Stosowanie innych terapii było dozwolone, w przypadku gdy badane oko spełniło kryteria niepowodzenia leczenia.</li> </ul>	
Okres leczenia	bd	
Okres obserwacji	2 lata	
Uwagi	Do badania włączano jedno oko od każdego z pacjenta. W przypadku, obu oczu kwalifikujących się do terapii, wybrano oko, które nigdy wcześniej nie otrzymało terapii anty-VEGF. Jeżeli oboje oczu kwalifikowało się do leczenia i wcześniej otrzymało lub nie terapię anty-VEGF to wybór oka, które mogło uczestniczyć w badaniu został dokonany przez badacza i uczestnika przed randomizacją.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Metoda randomizacji (2/2 pkt)	W stosunku 1:1:1, prawidłowa (metodą permutowanych bloków), ze stratyfikacją ze względu na lokalizację badania i ostrość widzenia w badanym oku	
Zaślepienie (0/2 pkt)	TAK, pojedyncze (Pacjenci, osoby oceniające wyniki ( <i>reading-center graders</i> ) oraz monitor medyczny, który dokonywał przeglądu wszystkich zdarzeń niepożądanych nie byli świadomi przydziału do grup). Technicy przeprowadzający ocenę ostrości widzenia oraz OCT również nie byli świadomi przydziału chorych do grup podczas wizyty po roku. Ponadto pacjenci byli zamaskowani do momentu, kiedy zostali poinformowani o głównych wynikach badania (po 12 mies.) oraz ich przydziału grup. Po tym czasie, jeżeli badacz uznał to za zasadne pacjent mógł zmienić lek na inny. Z kolei badacz oraz koordynator badania byli świadomi przydziału chorych do grup.	
Utrata z badania n (%)	<p><b>Utrata ogółem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AFL: 16/224 (7%), RAN: 12/218 (6%) po roku</li> <li>AFL: 23/224 (10%), RAN: 26/218 (12%) po 2 latach</li> </ul>	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania (1/1 pkt)	<p>Przyczyny podano prawidłowo,</p> <p><b>Po roku utrata z powodu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgonu: AFL: 3 (1%), RAN: 3 (1%)</li> <li>opuszczenie wizyty: AFL: 1 (&lt;1%), RAN: 0 (0%),</li> <li>wycofania z badania: AFL: 12 (5%), RAN: 9 (4%),</li> </ul>	

Protocol T [131, 132]	
Po dwóch latach utrata z powodu:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgonu: AFL: 4 (2%), RAN: 8 (4%)</li> <li>• wycofania z badania: AFL: 19 (8%), RAN: 18 (8%)</li> </ul>	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	ITT (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych oczu)
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Ocena w skali Jadad	3/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

IQR – rozstęp międzykwartyłowy jest rozstępem między 25. i 75. percentylem.

a) Ze względu na zakres niniejszego opracowania nie uwzględniono grupy stosującej BEW liczącej 218 pacjentów.

b) W odniesieniu do N = 205 pacjentów w grupie AFL i N = 201 w grupie RAN.

### A.3. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

#### A.3.1. AFL vs FK

Tabela 62.  
Średnia zmiana BCVA dla porównania AFL vs FK (analiza aLOCF) [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]

Badanie	OB [tyg.]	AFL		FK		MD/WMD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
VISTA	52	151	10,7 (8,2)	154	4,2 (9,4)	<b>6,50 [4,52; 8,48]</b>	<0,0001	W
VIVID	52	135	11,2 (9,3)	132	3,5 (9,2)	<b>7,70 [5,48; 9,92]</b>	<0,0001	W
Metaanaliza	52	286	bd	286	bd	<b>7,03 [5,55; 8,51]</b>	p = 0,4289; I <sup>2</sup> = 0%	W
VISTA	100	151	11,5 (10,6)	154	6,3 (11,6)	<b>5,20 [2,71; 7,69]</b>	<0,0001	W
VIVID	100	135	10,6 (10)	132	5,5 (10,5)	<b>5,10 [2,64; 7,56]</b>	0,0002	W
Metaanaliza	100	286	bd	286	bd	<b>5,15 [3,40; 6,90]</b>	p = 0,9554; I <sup>2</sup> = 0%	W
VISTA	148	bd	11,2 (bd)	bd	8,2 (bd)	<b>3,0 (bd)<sup>c</sup></b>	<0,05	Ś
VIVID	148	bd	12,9 (bd)	bd	7,0 (bd)	<b>5,4 [2,7; 8,2]<sup>b</sup></b>	<0,0001	Ś

a) Wartość p podana przez autorów publikacji. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Różnica pomiędzy grupami wyliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM), (97,5% CI) z dostosowaniem względem regionu (Europa/Australia vs Japonia).

c) Obliczenia własne.

Tabela 63.  
Ryzyko wystąpienia ocznych AE u ≥3% pacjentów w badaniach VISTA i VIVID dla porównania AFL vs FK

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD (NNH/NNT) [95% CI]	p	G
zapalenie powiek	52	9/287 (3)	4/287 (1)	2,25 [0,70; 7,22]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd	Ś
	100	11/287 (4)	8/287 (3)	1,38 [0,56; 3,37]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	Ś
zaćma	52	14/287 (5)	15/287 (5)	0,93 [0,46; 1,90]	-0,003 [-0,04; 0,03]	bd	Ś

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD (NNH/NNT) [95% CI]	p	G
krwotok spojówkowy	100	31/287 (11)	25/287 (9)	1,24 [0,75; 2,05]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś
	52	73/287 (25)	50/287 (17)	<b>1,46 [1,06; 2,01]</b>	NNH = 12 [6; 75]	bd	Ś
suchość oka	100	81/287 (28)	60/287 (21)	<b>1,35 [1,01; 1,81]</b>	NNH = 13 [6; 333]	bd	Ś
	52	4/287 (1)	11/287 (4)	0,36 [0,12; 1,13]	-0,02 [-0,05; 0,002]	bd	Ś
podrażnienie oka	100	10/287 (3)	14/287 (5)	0,71 [0,32; 1,58]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd	Ś
	52	10/287 (3)	10/287 (3)	1,00 [0,42; 2,37]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd	Ś
ból oka	100	14/287 (5)	13/287 (5)	1,08 [0,52; 2,25]	0,003 [-0,03; 0,04]	bd	Ś
	52	21/287 (7)	18/287 (6)	1,17 [0,64; 2,14]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd	Ś
uczucie obecności ciała obcego w oku	100	28/287 (10)	26/287 (9)	1,08 [0,65; 1,79]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd	Ś
	52	9/287 (3)	9/287 (3)	1,00 [0,40; 2,48]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd	Ś
przekrwienie gałki ocznej	100	9/287 (3)	10/287 (3)	0,90 [0,37; 2,18]	-0,003 [-0,03; 0,03]	bd	Ś
	52	11/287 (4)	12/287 (4)	0,92 [0,41; 2,04]	-0,003 [-0,04; 0,03]	bd	Ś
nadciśnienie oczne	100	12/287 (4)	14/287 (5)	0,86 [0,40; 1,82]	-0,01 [-0,04; 0,03]	bd	Ś
	52	3/287 (1)	0/287 (0)	7,00 [0,36; 134,91]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd	Ś
punktowe zapalenie rogówki	100	4/287 (1)	0/287 (0)	9,00 [0,49; 166,40]	0,01 [-0,001; 0,03]	bd	Ś
	52	8/287 (3)	3/287 (1)	2,67 [0,71; 9,95]	0,02 [-0,005; 0,04]	bd	Ś
wysięki w siatkówce	100	14/287 (5)	5/287 (2)	<b>2,80 [1,02; 7,67]</b>	NNH = 31 [16; 454]	bd	W
	52	13/287 (5)	16/287 (6)	0,81 [0,40; 1,66]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd	Ś
krwotok w obrębie siatkówki	100	17/287 (6)	25/287 (9)	0,68 [0,38; 1,23]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd	Ś
	52	12/287 (4)	21/287 (7)	0,57 [0,29; 1,14]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd	Ś
neowaskularyzacja siatkówki	100	16/287 (6)	32/287 (11)	<b>0,50 [0,28; 0,89]</b>	NNT = 18 [10; 94]	bd	W
	52	2/287 (1)	13/287 (5)	<b>0,15 [0,04; 0,68]</b>	NNT = 27 [16; 81]	bd	W
spadek ostrości wzroku	100	3/287 (1)	18/287 (6)	<b>0,17 [0,05; 0,56]</b>	NNT = 20 [13; 46]	bd	W
	52	15/287 (5)	25/287 (9)	0,60 [0,32; 1,11]	-0,03 [-0,08; 0,01]	bd	Ś
męty w ciele szklistym	100	28/287 (10)	32/287 (11)	0,88 [0,54; 1,41]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd	Ś
	52	13/287 (5)	9/287 (3)	1,44 [0,63; 3,33]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd	Ś
zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	100	19/287 (7)	16/287 (6)	1,19 [0,62; 2,26]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd	Ś
	52	12/287 (4)	10/287 (3)	1,20 [0,53; 2,73]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	Ś
nieprawidłowy wynik testu ostrości widzenia	100	20/287 (7)	13/287 (5)	1,54 [0,78; 3,03]	0,02 [-0,01; 0,06]	bd	Ś
	52	9/287 (3)	23/287 (8)	<b>0,39 [0,18; 0,83]</b>	NNT = 21 [12; 88]	bd	W
krwotok do ciała szklistego	100	16/287 (6)	30/287 (10)	<b>0,53 [0,30; 0,96]</b>	NNT = 21 [11; 221]	bd	W
	52	4/287 (1)	11/287 (4)	0,36 [0,12; 1,13]	-0,02 [-0,05; 0,002]	bd	Ś
odłączenie ciała szklistego	100	7/287 (2)	20/287 (7)	<b>0,35 [0,15; 0,81]</b>	NNT = 23 [13; 93]	bd	W
	52	11/287 (4)	10/287 (3)	1,10 [0,47; 2,55]	0,003 [-0,03; 0,03]	bd	Ś
obrzęk torbielowaty plamki	100	28/287 (10)	18/287 (6)	1,56 [0,88; 2,75]	0,03 [-0,01; 0,08]	bd	Ś
	52	6/287 (2)	10/287 (3)	0,60 [0,22; 1,63]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd	Ś

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD (NNH/NNNT) [95% CI]	p	G
	100	10/287 (3)	15/287 (5)	0,67 [0,30; 1,46]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd	Ś
nasilone łzawienie	52	6/287 (2)	5/287 (2)	1,20 [0,37; 3,89]	0,003 [-0,02; 0,03]	bd	Ś
	100	9/287 (3)	6/287 (2)	1,50 [0,54; 4,16]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	Ś
zwłóknienie płamki	52	13/287 (5)	12/287 (4)	1,08 [0,50; 2,33]	0,003 [-0,03; 0,04]	bd	Ś
	100	21/287 (7)	19/287 (7)	1,11 [0,61; 2,01]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd	Ś
tętniak siatkówki	52	9/287 (3)	5/287 (2)	1,80 [0,61; 5,31]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd	Ś
	100	11/287 (4)	10/287 (3)	1,10 [0,47; 2,55]	0,003 [-0,03; 0,03]	bd	Ś
zaćma korowa	100	12/287 (4)	8/287 (3)	1,50 [0,62; 3,61]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	Ś
zaćma jądrowa	100	6/287 (2)	10/287 (3)	0,60 [0,22; 1,63]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd	Ś
zaćma podtorebkowa	100	11/287 (4)	8/287 (3)	1,38 [0,56; 3,37]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	Ś
upośledzenie wzroku	100	6/287 (2)	9/287 (3)	0,67 [0,24; 1,85]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd	Ś
zamazane widzenie	100	8/287 (3)	12/287 (4)	0,67 [0,28; 1,61]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd	Ś
cukrzycowy obrzęk siatkówki	100	8/287 (3)	9/287 (3)	0,89 [0,35; 2,27]	-0,003 [-0,03; 0,02]	bd	Ś
retinopatia cukrzycowa	100	3/287 (1)	13/287 (5)	<b>0,23 [0,07; 0,80]</b>	NNT = 29 [17; 125]	bd	W
obrzęk płamki	100	4/287 (1)	10/287 (3)	0,40 [0,13; 1,26]	-0,02 [-0,05; 0,004]	bd	Ś
zmętnienie torby tylnej	100	14/287 (5)	17/287 (6)	0,82 [0,41; 1,64]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd	Ś
epiteliopatia nabłonka barwnikowego siatkówki	100	9/287 (3)	5/287 (2)	1,80 [0,61; 5,31]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd	Ś

Tabela 64.

Wyniki porównania AFL vs FK w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ocznych AE (bez SAE) >5% pacjentów w badaniu VIVID

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD (NNH/NNNT) [95% CI]	p	G
zaćma	148	26/135 (19)	17/133 (13)	1,51 [0,86; 2,64]	0,06 [-0,02; 0,15]	bd	Ś
zaćma korowa	148	6/135 (4)	1/133 (1)	5,91 [0,72; 48,44]	0,04 [-0,001; 0,07]	bd	Ś
zaćma podtorebkowa	148	5/135 (4)	4/133 (3)	1,23 [0,34; 4,49]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd	Ś
krwotok spojówkowy	148	39/135 (29)	17/133 (13)	<b>2,26 [1,35; 3,79]</b>	NNH = 6 [3; 15]	bd	W
przekrwienie spojówek	148	3/135 (2)	9/133 (7)	0,33 [0,09; 1,19]	-0,05 [-0,09; 0,004]	bd	Ś
nadżerka rogówki	148	8/135 (6)	7/133 (5)	1,13 [0,42; 3,02]	0,01 [-0,05; 0,06]	bd	Ś
obrzęk torbielowaty płamki	148	20/135 (15)	18/133 (14)	1,09 [0,61; 1,97]	0,01 [-0,07; 0,10]	bd	Ś
cukrzycowy obrzęk siatkówki	148	23/135 (17)	18/133 (14)	1,26 [0,71; 2,22]	0,04 [-0,05; 0,12]	bd	Ś
ból oka	148	10/135 (7)	10/133 (8)	0,99 [0,42; 2,29]	-0,001 [-0,06; 0,06]	bd	Ś
zwłóknienie płamki	148	12/135 (9)	11/133 (8)	1,07 [0,49; 2,35]	0,01 [-0,06; 0,07]	bd	Ś
obrzęk płamki	148	20/135 (15)	22/133 (17)	0,90 [0,51; 1,56]	-0,02 [-0,10; 0,07]	bd	Ś
przekrwienie gałki ocznej	148	7/135 (5)	4/133 (3)	1,72 [0,52; 5,75]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD (NNH/NNT) [95% CI]	p	G
nadciśnienie oczne	148	4/135 (3)	6/133 (5)	0,66 [0,19; 2,27]	-0,02 [-0,06; 0,03]	bd	Ś
zmętnienie torby tylnej	148	12/135 (9)	10/133 (8)	1,18 [0,53; 2,64]	0,01 [-0,05; 0,08]	bd	Ś
punktowe zapalenie rogówki	148	11/135 (8)	8/133 (6)	1,35 [0,56; 3,26]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd	Ś
tętniak rogówki	148	12/135 (9)	9/133 (7)	1,31 [0,57; 3,01]	0,02 [-0,04; 0,09]	bd	Ś
wysięk w siatkówce	148	22/135 (16)	15/133 (11)	1,44 [0,78; 2,66]	0,05 [-0,03; 0,13]	bd	Ś
krwotok siatkówki	148	25/135 (19)	21/133 (16)	1,17 [0,69; 1,99]	0,03 [-0,06; 0,12]	bd	Ś
zaburzenia naczyniowe siatkówki	148	8/135 (6)	5/133 (4)	1,58 [0,53; 4,69]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś
zmniejszenie ostrości widzenia	148	33/135 (24)	30/133 (23)	1,08 [0,70; 1,67]	0,02 [-0,08; 0,12]	bd	Ś
odłączenie ciała szklistego	148	10/135 (7)	5/133 (4)	1,97 [0,69; 5,61]	0,04 [-0,02; 0,09]	bd	Ś
męty w ciele szklistym	148	5/135 (4)	4/133 (3)	1,23 [0,34; 4,49]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd	Ś
krwotok do ciała szklistego	148	11/135 (8)	8/133 (6)	1,35 [0,56; 3,26]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd	Ś
suchość oka	148	5/135 (4)	8/133 (6)	0,62 [0,21; 1,83]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	Ś
zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego	148	18/135 (13)	16/133 (12)	1,11 [0,59; 2,08]	0,01 [-0,07; 0,09]	bd	Ś
nieprawidłowy wynik testu na ostrość widzenia	148	22/135 (16)	32/133 (24)	0,68 [0,42; 1,10]	-0,08 [-0,17; 0,02]	bd	Ś
zapalenie spojówek	148	13/135 (10)	8/133 (6)	1,60 [0,69; 3,74]	0,04 [-0,03; 0,10]	bd	Ś

Tabela 65.

Wyniki porównania AFL vs FK w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nieocznnych AE  $\geq 3\%$  pacjentów w badaniach VIVID i VISTA

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)
nadciśnienie	52	47/287 (16%)	51/287 (18%)
zapalenie nosogardzieli	52	31/287 (11%)	33/287 (11%)
anemia	52	13/287 (4%)	7/287 (2%)
zaparcia	52	6/287 (2%)	9/287 (3%)
biegunka	52	7/287 (2%)	9/287 (3%)
nudności	52	8/287 (3%)	8/287 (3%)
wymioty	52	6/287 (2%)	8/287 (3%)
obrzęk obwodowy	52	11/287 (4%)	8/287 (3%)
zapalenie oskrzeli	52	5/287 (2%)	12/287 (4%)
grypa	52	10/287 (3%)	9/287 (3%)
zapalenie płuc	52	5/287 (2%)	4/287 (1%)
zapalenie zatok	52	9/287 (3%)	11/287 (4%)
infekcja dróg moczowych	52	18/287 (6%)	13/287 (5%)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)
upadek	52	9/287 (3%)	7/287 (2%)
zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	52	2/287 (1%)	9/287 (3%)
zwiększenie stężenia glukozy we krwi	52	6/287 (2%)	5/287 (2%)
zwiększenie ciśnienia krwi	52	8/287 (3%)	9/287 (3%)
zwiększenie stężenia mocznika we krwi	52	4/287 (1%)	6/287 (2%)
zwiększenie poziomu hemoglobiny glikozyłowanej	52	9/287 (3%)	8/287 (3%)
cukrzyca	52	16/287 (6%)	14/287 (5%)
hipercholesterolemia	52	3/287 (1%)	9/287 (3%)
hiperglikemia	52	3/287 (1%)	11/287 (4%)
ból stawów	52	4/287 (1%)	9/287 (3%)
ból pleców	52	5/287 (2%)	8/287 (3%)
zawroty głowy	52	3/287 (1%)	6/287 (2%)
ból głowy	52	8/287 (3%)	15/287 (5%)
kaszel	52	10/287 (3%)	10/287 (3%)

Tabela 66.

Wyniki porównania AFL vs FK w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nieocznnych AE  $\geq 3\%$  pacjentów w badaniach VIVID i VISTA

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)
nadciśnienie	100	63/287 (22%)	70/287 (24%)
zapalenie nosogardzieli	100	51/287 (18%)	46/287 (16%)
anemia	100	19/287 (7%)	19/287 (7%)
zastoinowa niewydolność serca	100	10/287 (3%)	6/287 (2%)
zaparcia	100	9/287 (3%)	11/287 (4%)
biegunka	100	10/287 (3%)	17/287 (6%)
choroba refluksowa przełyku	100	6/287 (2%)	11/287 (4%)
nudności	100	14/287 (5%)	18/287 (6%)
wymioty	100	6/287 (2%)	9/287 (3%)
ból w klatce piersiowej	100	11/287 (4%)	14/287 (5%)
obrzęk obwodowy	100	18/287 (6%)	12/287 (4%)
alergia sezonowa	100	10/287 (3%)	8/287 (3%)
zapalenie oskrzeli	100	7/287 (2%)	20/287 (7%)
zapalenie tkanki łącznej	100	12/287 (4%)	9/287 (3%)
grypa	100	26/287 (9%)	19/287 (7%)
zakażenia miejscowe	100	5/287 (2%)	6/287 (2%)
zapalenie płuc	100	9/287 (3%)	9/287 (3%)
zapalenie zatok	100	14/287 (5%)	12/287 (4%)



Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)
infekcja górnych dróg oddechowych	100	15/287 (5%)	13/287 (5%)
infekcja dróg moczowych	100	36/287 (13%)	18/287 (6%)
upadek	100	16/287 (6%)	10/287 (3%)
zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	100	5/287 (2%)	14/287 (5%)
zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	100	7/287 (2%)	8/287 (3%)
zwiększenie stężenia glukozy we krwi	100	16/287 (6%)	11/287 (4%)
zwiększenie ciśnienia krwi	100	10/287 (3%)	12/287 (4%)
zwiększenie stężenia mocznika we krwi	100	8/287 (3%)	9/287 (3%)
zwiększenie poziomu hemoglobiny glikozylowanej	100	20/287 (7%)	16/287 (6%)
cukrzyca	100	29/287 (10%)	26/287 (9%)
hipercholesterolemia	100	6/287 (2%)	15/287 (5%)
hiperglikemia	100	4/287 (1%)	11/287 (4%)
hiperkalemia	100	7/287 (2%)	14/287 (5%)
hipoglikemia	100	8/287 (3%)	7/287 (2%)
cukrzyca typu 2	100	5/287 (2%)	8/287 (3%)
ból stawów	100	11/287 (4%)	12/287 (4%)
zapalenie stawów	100	10/287 (3%)	8/287 (3%)
ból pleców	100	7/287 (2%)	12/287 (4%)
ból mięśniowo-szkieletowy	100	9/287 (3%)	6/287 (2%)
zapalenie kości i stawów	100	7/287 (2%)	8/287 (3%)
ból kończyn	100	7/287 (2%)	14/287 (5%)
zawroty głowy	100	10/287 (3%)	8/287 (3%)
ból głowy	100	12/287 (4%)	22/287 (8%)
niepokój	100	5/287 (2%)	8/287 (3%)
niewydolność nerek	100	8/287 (3%)	11/287 (4%)
ostra niewydolność nerek	100	10/287 (3%)	11/287 (4%)
przewlekła niewydolność nerek	100	11/287 (4%)	4/287 (1%)
kaszel	100	23/287 (8%)	17/287 (6%)
duszność	100	14/287 (5%)	9/287 (3%)
owrzodzenie skóry	100	4/287 (1%)	9/287 (3%)

Tabela 67.  
Wyniki porównania AFL vs FK w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE (bez SAE) >5% w badaniu VIVID

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)
zapalenie oskrzeli	148	5/135 (4%)	9/133 (7%)
nadciśnienie	148	25/135 (19%)	24/133 (18%)
anemia	148	3/135 (2%)	8/133 (6%)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL n/N (%)	FK n/N (%)
grypa	148	11/135 (8%)	13/133 (10%)
zapalenie nosogardzieli	148	39/135 (29%)	34/133 (26%)
infekcja dróg moczowych	148	11/135 (8%)	6/133 (5%)
zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	148	6/135 (4%)	5/133 (4%)
zwiększenie stężenia glukozy we krwi	148	7/135 (5%)	8/133 (6%)
zwiększenie stężenia mocznika we krwi	148	10/135 (7%)	6/133 (5%)
zwiększenie poziomu hemoglobiny glikozyłowanej	148	11/135 (8%)	11/133 (8%)
cukrzyca	148	10/135 (7%)	9/133 (7%)
ból pleców	148	3/135 (2%)	11/133 (8%)
ból mięśniowo-szkieletowy	148	9/135 (7%)	1/133 (1%)
kaszel	148	6/135 (4%)	7/133 (5%)

### A.3.1.1 Wyniki analizy w podgrupach dla porównania AFL vs FK

Tabela 68.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy HbA1c dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg.)

Podgrupa	VIVID, VISTA		p <sup>a</sup>
	AFL	FK	
Odsetek pacjentów z $\geq 2$ -stopniowa poprawa w skali DRSS [%]			
HbA1c $\leq 8\%$	29,8	12,3	$\leq 0,0001$
HbA1c $> 8\%$	26,5	11,4	$\leq 0,0225$

Tabela 69.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy wynik BCVA dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg.)

Podgrupa	VIVID		VISTA	
	AFL	FK	AFL	FK
Średnia zmiana CRT [ $\mu\text{m}$ ]				
BCVA $< 40$ liter	-355,3	-29,8	-401,9	-124,9
BCVA 40 do $< 55$ liter	-204,9	-80,2	-209,4	-145,9
BCVA 55 do $> 65$ liter	-215,1	-111,2	-179,5	-72,6
BCVA $\geq 65$ liter	-132,6	-34,7	-128,4	-33,7

Tabela 70.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściową wartość CRT i BCVA dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg.)

Podgrupa	VIVID, VISTA		p <sup>a</sup>
	AFL	FK	
<b>Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]</b>			
CRT <400 μm	10,0	2,9	<0,0001
CRT ≥400 μm	11,0	-0,1	<0,0001
CRT ≥400 μm i BCVA <40 liter	18,3	-0,6	bd
CRT <400 μm i BCVA ≥65 liter	7,6	2,3	bd
<b>Średnia zmiana CRT [μm]</b>			
CRT <400 μm	-77,9	0,8	<0,0001
CRT ≥400 μm	-228,6	96,5	<0,0001
<b>Odsetek pacjentów z ≥2-stopniową poprawą w skali DRSS [%]</b>			
CRT <400 μm	29,5	15,0	≤0,05
CRT ≥400 μm	30,2	11,9	<0,01

a) Wartość parametru p dla porównania grup podana przez autorów badania.

Tabela 71.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy HbA1c dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg.)

Podgrupa	VIVID, VISTA		p
	AFL <sup>a</sup>	FK	
<b>Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]</b>			
HbA1c 4,5% do <6,7%	11,7	4,1	bd
HbA1c 6,7% do <7,4%	11,9	1,9	bd
HbA1c 7,4% do <8,6%	11,7	0,8	bd
HbA1c 8,6%–14,7%	11,1	-0,3	bd
<b>Średnia zmiana CRT [μm]</b>			
HbA1c 4,5% do <6,7%	-200,9	-101,9	bd
HbA1c 6,7% do <7,4%	-196,5	-83,1	bd
HbA1c 7,4% do <8,6%	-195,5	-68,9	bd
HbA1c 8,6%–14,7%	-187,7	-43,3	bd

a) AFL 2q4 i 2q8.

Tabela 72.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściową wartość ciśnienia krwi dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg.)

Kwartyl	VIVID, VISTA		p
	AFL <sup>a</sup>	FK	
<b>Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]</b>			
BP 78 do 99,7 mm Hg	10,5	1,0	bd

Kwartyl	VIVID, VISTA		p
	AFL <sup>a</sup>	FK	
BP 99,7 do <105,9 mm Hg	11,0	1,6	bd
BP 105,9 do <111,2 mm Hg	11,7	2,9	bd
BP 111,2 do <139,4 mm Hg	11,3	-2,4	bd
<b>Średnia zmiana CRT [<math>\mu</math>m]</b>			
BP 78 do 99,7 mmHg	-137,8	-84,0	bd
BP 99,7 do <105,9 mmHg	-200,6	-62,1	bd
BP 105,9 do <111,2 mmHg	-208,0	-113,7	bd
BP 111,2 do <139,4 mmHg	-207,1	-31,0	bd

a) AFL 2q4 i 2q8.

Tabela 73.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze stosowanie anty-VEGF dla porównania AFL vs FK (OB = 52 tyg. i 100 tyg.) na podstawie analizy *post-hoc* z badań VISTA i VIVID

Badanie	Podgrupa	AFL		FK		MD [97,5% CI] <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	
		N	Wynik	N	Wynik			
<b>Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 52. tyg.</b>								
VISTA	Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF	TAK	68	10,5	63	-0,7	11,0 [7,0; 16,0]	bd
		NIE	83	11,0	91	0,9	10,2 [5,9; 14,5]	bd
VIVID	Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF	TAK	15	bd	13	bd	13,5 [4,0; 22,5]	bd
		NIE	120	bd	119	bd	8,5 [5,5; 11,5]	bd
<b>Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 100. tyg.</b>								
VISTA	Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF	TAK	68	10,8	63	-0,8	bd	bd
		NIE	83	11,3	91	2,1	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów z poprawą BCVA o <math>\geq 15</math> liter w 52. tyg. [%]</b>								
VISTA	Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF	TAK	68	32,4	63	3,2	bd	bd
		NIE	83	30,1	91	11,0	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów z poprawą BCVA o <math>\geq 15</math> liter w 100. tyg. [%]</b>								
VISTA	Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF	TAK	68	29,4	63	7,9	bd	0,0028
		NIE	83	36,1	91	16,5	bd	<0,0001
<b>Średnia zmiana CRT [<math>\mu</math>m] w 52. tyg.</b>								
VISTA	Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF	TAK	68	-192,2	63	-90,9	bd	bd
		NIE	83	-175,7	91	-61,0	bd	bd
<b>Średnia zmiana CRT [<math>\mu</math>m] w 100. tyg.</b>								
VISTA	Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF	TAK	68	-196,4	63	-94,1	bd	bd
		NIE	83	-186,7	91	-76,9	bd	bd

Badanie	Podgrupa	AFL		FK		MD [97,5% CI] <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	
		N	Wynik	N	Wynik			
<b>Odsetek pacjentów z ≥2-stopniowa poprawa w skali DRSS [%] w 52. tyg.</b>								
VISTA	Wcześniejsze stosowanie anti-VEGF	TAK	68	29,4	63	14,3	bd	bd
		NIE	83	28,9	91	14,3	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów z ≥2-stopniowa poprawa w skali DRSS [%] w 100. tyg.</b>								
VISTA	Wcześniejsze stosowanie anti-VEGF	TAK	68	38,2	63	15,9	bd	bd
		NIE	83	36,1	91	15,4	bd	bd

a) Wartość obliczona przez autorów badania.

b) Wartość parametru p dla porównania grup podana przez autorów badania.

### A.3.2. RAN vs FK

Tabela 74.

Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]

Badanie	OB [tyg.]	RAN		FK		MD/WMD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
RESTORE	4–52	115	6,1 (6,43)	110	0,8 (8,56)	<b>5,30 [3,32; 7,28]</b>	<0,0001	W
REVEAL	4–52	133	5,9 (6,02)	128	1,4 (6,49)	<b>4,50 [2,98; 6,02]</b>	<0,0001	W
Metaanaliza	4–52	248	bd	238	bd	<b>4,80 [3,59; 6,00]</b>	p = 0,5306; I <sup>2</sup> = 0%	W

a) Wartość p podana przez autorów publikacji. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

Tabela 75.

Ryzyko wystąpienia AE ocznych u ≥3% pacjentów dla porównania RAN vs FK

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
ból oka	RESTORE	52	13/115 (11%)	12/110 (11%)	1,04 [0,49; 2,17]	0,004 [-0,08; 0,09]	bd	Ś
	REVEAL	52	4/133 (3%)	2/128 (2%)	1,92 [0,36; 10,33]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd	Ś
	Metaanaliza	52	17/248 (7%)	14/238 (6%)	1,16 [0,59; 2,28]	0,01 [-0,03; 0,05]	p = 0,5076; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
zamazane widzenie	RESTORE	52	2/115 (2%)	5/110 (5%)	0,38 [0,08; 1,93]	-0,03 [-0,07; 0,02]	bd	Ś
	REVEAL	52	0/133 (0%)	4/128 (3%)	0,11 [0,01; 1,97]	-0,03 [-0,06; 0,002]	bd	Ś
	Metaanaliza	52	2/248 (1%)	9/238 (4%)	<b>0,25</b> [0,063; 1,004]	NNT = 34 [18; 503]	p = 0,4432; I <sup>2</sup> = 0%	Ś
zaćma	RESTORE	52	2/115 (2%)	7/110 (6%)	0,27 [0,06; 1,29]	-0,05 [-0,10; 0,01]	bd	Ś
	REVEAL	52	2/133 (2%)	1/128 (1%)	1,92 [0,18; 20,97]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd	Ś
	Metaanaliza	52	4/248 (2%)	8/238 (3%)	0,48 [0,15; 1,57]	-0,02 [-0,05; 0,01]	p = 0,1789; I <sup>2</sup> = 45%	Ś

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
krwotok spojówkowy	RESTORE	52	8/115 (7%)	0/128 (0%)	<b>18,91</b> [1,10; 323,94]	NNH = 14 [8; 47]	bd	§
	REVEAL	52	17/133 (13%)	7/128 (5%)	<b>2,34</b> [1,003; 5,45]	NNH = 13 [7; 246]	bd	§
	Metaanaliza	52	25/248 (10%)	7/256 (3%)	<b>3,37</b> [1,54; 7,37]	NNH = 14 [8; 35]	p = 0,1442; I <sup>2</sup> = 53%	§
męty w ciele szklistym	REVEAL	52	4/133 (3%)	0/128 (0%)	8,66 [0,47; 159,32]	0,03 [-0,002; 0,06]	bd	§
przekrwienie spojówek	RESTORE	52	9/115 (8%)	6/110 (5%)	1,43 [0,53; 3,90]	0,02 [-0,04; 0,09]	bd	§
krwotok do ciała szklistego	REVEAL	52	2/133 (2%)	4/128 (3%)	0,48 [0,09; 2,58]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd	§
uczucie obecności ciała obcego w oku	RESTORE	52	5/115 (4%)	2/110 (2%)	2,39 [0,47; 12,07]	0,03 [-0,02; 0,07]	bd	§
cukrzycowy obrzęk siatkówki	RESTORE	52	4/115 (3%)	4/110 (4%)	0,96 [0,25; 3,73]	-0,002 [-0,05; 0,05]	bd	§
przekrwienie gałki ocznej	REVEAL	52	1/133 (1%)	2/128 (2%)	0,48 [0,04; 5,24]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd	§
zaburzenie widzenia	RESTORE	52	4/115 (3%)	1/110 (1%)	3,83 [0,43; 33,70]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd	§
wydzielina w oku	RESTORE	52	3/115 (3%)	1/110 (1%)	2,87 [0,30; 27,17]	0,02 [-0,02; 0,05]	bd	§
zapalenie spojówek	RESTORE	52	2/115 (2%)	3/110 (3%)	0,64 [0,11; 3,74]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd	§
świąd oka	RESTORE	52	2/115 (2%)	5/110 (5%)	0,38 [0,08; 1,93]	-0,03 [-0,07; 0,02]	bd	§
nasilone łzawienie	RESTORE	52	2/115 (2%)	1/110 (1%)	1,91 [0,18; 20,80]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	§
retinopatia cukrzycowa	RESTORE	52	1/115 (1%)	3/110 (3%)	0,32 [0,03; 3,02]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd	§
spadek ostrości wzroku	RESTORE	52	0/115 (0%)	4/110 (4%)	0,11 [0,01; 1,95]	-0,04 [-0,07; 0,002]	bd	§

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

Tabela 76.  
Ryzyko wystąpienia nieocznnych AE u  $\geq 3\%$  pacjentów dla porównania RAN vs FK

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)
<b>Nieoczne AE raportowane z częstością <math>\geq 3\%</math> w jednym z ramion</b>				
hipoglikemia	RESTORE	52	2/115 (2%)	4/110 (4%)
zapalenie oskrzeli	RESTORE	52	4/115 (3%)	2/110 (2%)
grypa	RESTORE	52	6/115 (5%)	6/110 (5%)
zapalenie nosogardzieli	REVEAL	52	10/133 (8%)	8/128 (6%)
	RESTORE		11/115 (10%)	16/110 (15%)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)
infekcja dróg moczowych	RESTORE	52	4/115 (3%)	0/110 (0)
zwiększenie stężenia glukozy we krwi	REVEAL	52	4/133 (3%)	2/128 (2%)
zapalenie płuc	RESTORE	52	0/115 (0)	4/110 (4%)
ból pleców	RESTORE	52	5/115 (4%)	5/110 (5%)
ból głowy	RESTORE	52	3/115 (3%)	4/110 (4%)
wymioty	RESTORE	52	1/155 (1%)	4/110 (4%)
nadciśnienie	REVEAL	52	6/133 (5%)	6/128 (5%)
	RESTORE		9/115 (8%)	8/110 (7%)
infekcja górnych dróg oddechowych	REVEAL	52	5/133 (4%)	4/128 (3%)
neuropatia cukrzycowa	REVEAL	52	4/133 (3%)	0/128 (0%)
bezsenność	REVEAL	52	3/133 (2%)	4/128 (3%)
zaparcia	REVEAL	52	2/133 (2%)	4/128 (3%)
	RESTORE		1/115 (1%)	1/110 (1%)
cukrzyca	REVEAL	52	3/133 (2%)	2/128 (2%)
hiperlipidemia	REVEAL	52	2/133 (2%)	4/128 (3%)
zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej we krwi	REVEAL	52	1/133 (1%)	5/128 (4%)
nudności	RESTORE	52	4/115 (3%)	4/110 (4%)
niewydolność serca	RESTORE	52	1/115 (1%)	4/110 (4%)

Tabela 77.

Wyniki porównania RAN vs FK w odniesieniu do AE potencjalnie związanych z układowym hamowaniem czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w badaniach RESTORE i REVEAL

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p <sup>a</sup>
AE potencjalnie związane z układowym hamowaniem VEGF (ogółem)	RESTORE	52	14/115 (12%)	11/110 (10%)	1,22 [0,58; 2,56]	0,02 [-0,06; 0,10]	bd
	REVEAL	52	16/133 (12%)	14/128 (11%)	1,10 [0,56; 2,16]	0,01 [-0,07; 0,09]	bd
	Metaanaliza	52	30/248 (12%)	25/238 (10%)	1,15 [0,70; 1,90]	0,02 [-0,04; 0,07]	p = 0,84 32; I <sup>2</sup> = 0%
udar mózgu	RESTORE	52	1/115 (1%)	0/110 (0%)	2,87 [0,12; 69,73]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
	REVEAL	52	0/133 (0%)	2/128 (2%)	0,19 [0,01; 3,97]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
	Metaanaliza	52	1/248 (<1%)	2/238 (1%)	0,64 [0,11; 3,81]	-0,004 [-0,02; 0,01]	p = 0,22 77; I <sup>2</sup> = 31%
zawał serca	RESTORE	52	1/115 (1%)	0/110 (0%)	2,87 [0,12; 69,73]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
	REVEAL	52	4/133 (3%)	5/128 (4%)	0,77 [0,21; 2,80]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd
	Metaanaliza	52	5/248 (2%)	5/238 (2%)	0,96 [0,30; 3,08]	-0,001 [-0,03; 0,03]	p = 0,45 22 I <sup>2</sup> = 0%

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p <sup>a</sup>
nadciśnienie ogółem	RESTORE	52	9/115 (8%)	9/110 (8%)	0,96 [0,39; 2,32]	-0,004 [-0,07; 0,07]	bd
	REVEAL	52	8/133 (6%)	7/128 (5%)	1,10 [0,41; 2,95]	0,005 [-0,05; 0,06]	bd
	Metaanaliza	52	17/248 (7%)	16/238 (7%)	1,02 [0,53; 1,97]	0,001 [-0,04; 0,05]	p = 0,83 63; I <sup>2</sup> = 0%
krwawienie nie z oka	RESTORE	52	1/115 (1%)	1/110 (1%)	0,96 [0,06; 15,10]	-0,0004 [-0,02; 0,02]	bd
	REVEAL	52	5/133 (4%)	1/128 (1%)	4,81 [0,57; 40,63]	0,03 [-0,01; 0,07]	bd
	Metaanaliza	52	6/248 (2%)	2/238 (1%)	2,88 [0,59; 14,13]	0,02 [-0,01; 0,04]	p = 0,36 07; I <sup>2</sup> = 0%
białkomocz	RESTORE	52	1/115 (1%)	0/110 (0%)	2,87 [0,12; 69,73]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
	REVEAL	52	1/133 (1%)	1/128 (1%)	0,96 [0,06; 15,22]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	bd
	Metaanaliza	52	2/248 (1%)	1/238 (<1%)	1,60 [0,21; 12,03]	0,004 [-0,01; 0,02]	p = 0,61 07; I <sup>2</sup> = 0%
zdarzenia zakrzepowozatorowe	RESTORE	52	6/115 (5%)	1/110 (1%)	5,74 [0,70; 46,90]	0,04 [-0,001; 0,09]	bd
dusznicza bolesna	RESTORE	52	2/115 (2%)	0/110 (0%)	4,78 [0,23; 98,55]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
zatorowość płucna	RESTORE	52	2/115 (2%)	1/110 (1%)	1,91 [0,18; 20,80]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
krwawienie z nosa	RESTORE	52	1/115 (1%)	1/110 (1%)	0,96 [0,06; 15,10]	-0,0004 [-0,02; 0,02]	bd
Inne zdarzenia zakrzepowozatorowe ogółem	REVEAL	52	1/133 (1%)	2/128 (2%)	0,48 [0,04; 5,24]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
nieprawidłowo kontrolowane ciśnienie krwi	REVEAL	52	1/133 (1%)	1/128 (1%)	0,96 [0,06; 15,22]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	bd
zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatyninowej we krwi	REVEAL	52	1/133 (1%)	5/128 (4%)	0,19 [0,02; 1,63]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
kontuzje	REVEAL	52	1/133 (1%)	1/128 (1%)	0,96 [0,06; 15,22]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	bd
białko w moczu	REVEAL	52	1/133 (1%)	0/128 (0%)	2,89 [0,12; 70,25]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
albuminuria	REVEAL	52	0/133 (0%)	1/128 (1%)	0,32 [0,01; 7,81]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
nadciśnienie	REVEAL	52	6/133 (5%)	6/128 (5%)	0,96 [0,32; 2,91]	-0,002 [-0,05; 0,05]	bd

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

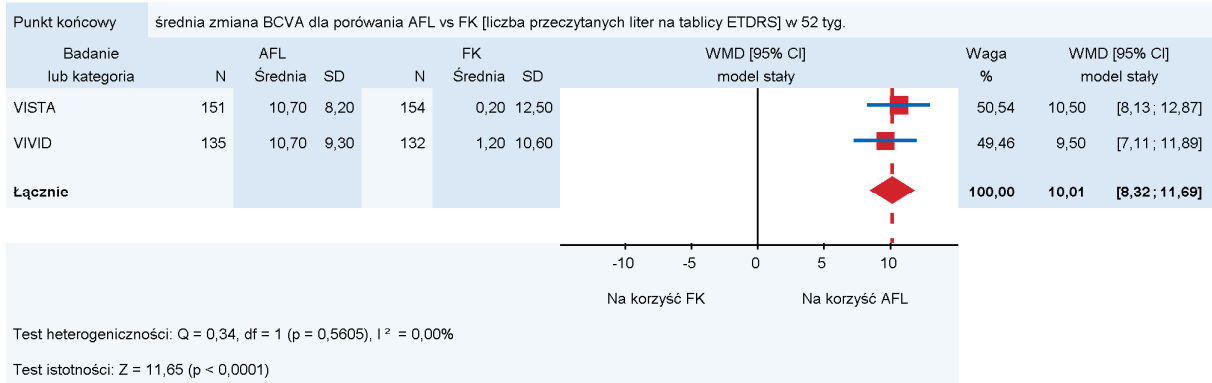


## A.4. Wykresy leśne (forest plot)

### A.4.1. AFL vs FK

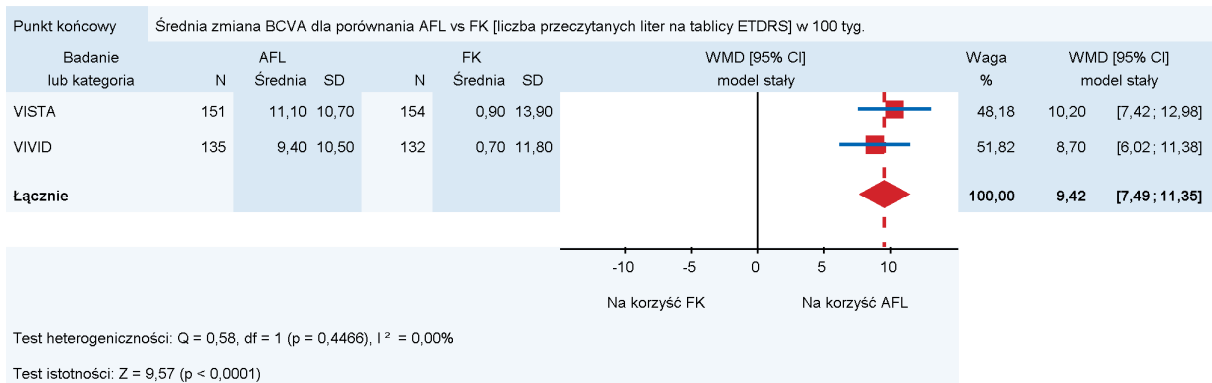
**Wykres 4.**

Średnia zmiana BCVA dla porównania AFL vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 52. tyg.



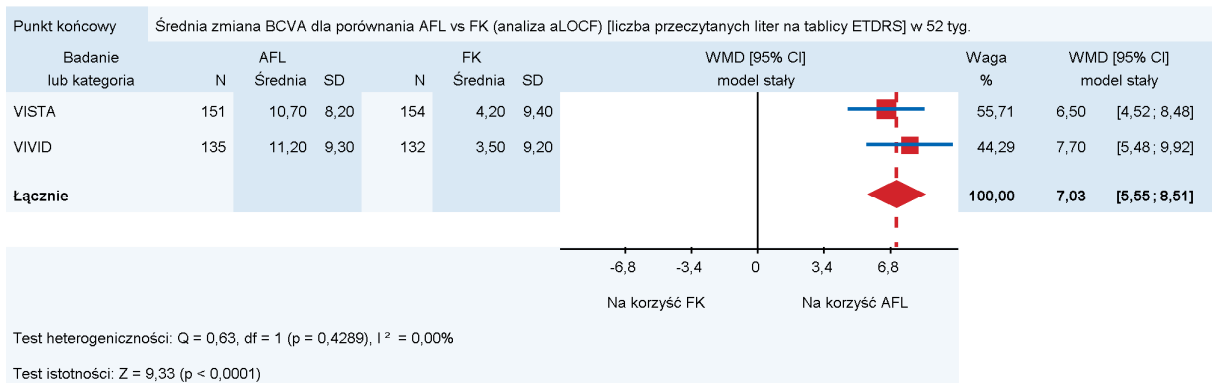
**Wykres 5.**

Średnia zmiana BCVA dla porównania AFL vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 100. tyg.

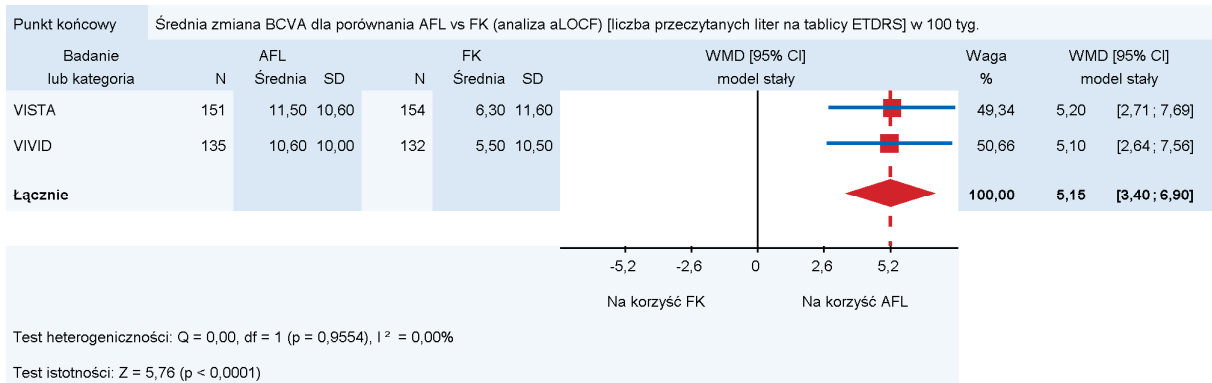


**Wykres 6.**

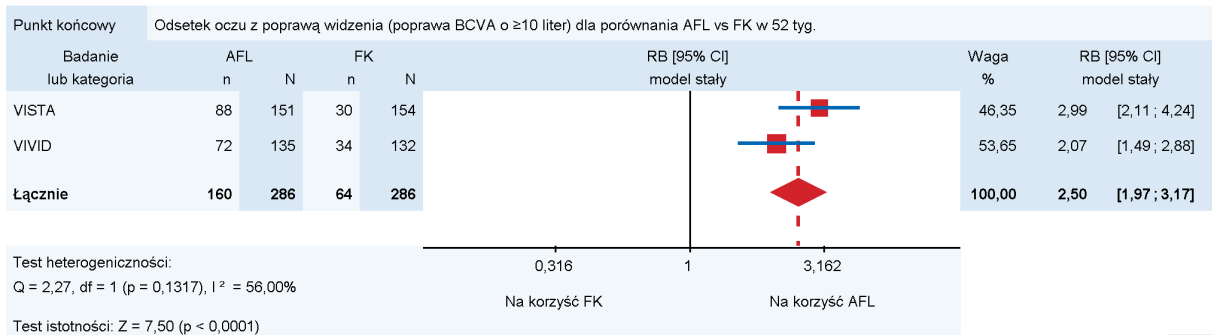
Średnia zmiana BCVA dla porównania AFL vs FK (analiza aLOCF) [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 52. tyg.



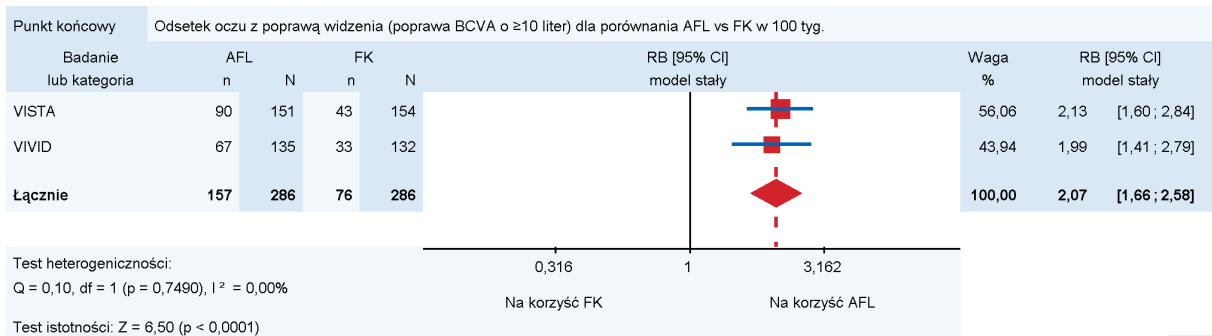
**Wykres 7.**  
Średnia zmiana BCVA dla porównania AFL vs FK (analiza aLOCF) [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 100. tyg.



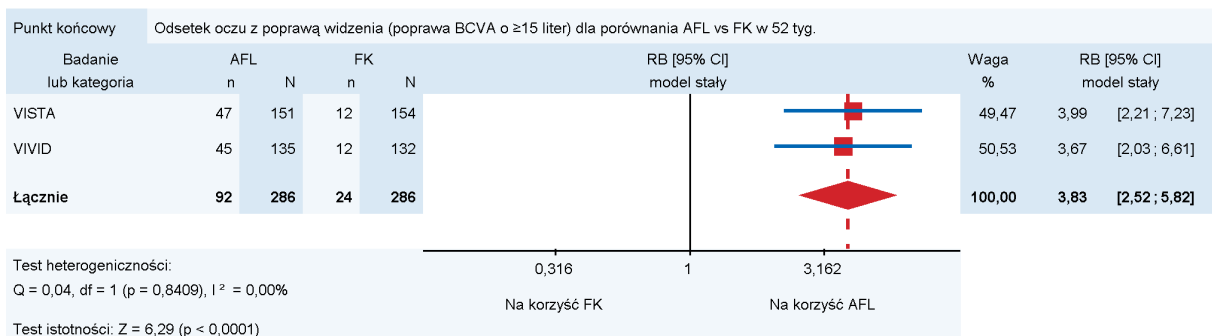
**Wykres 8.**  
Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o  $\geq 10$  liter) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.



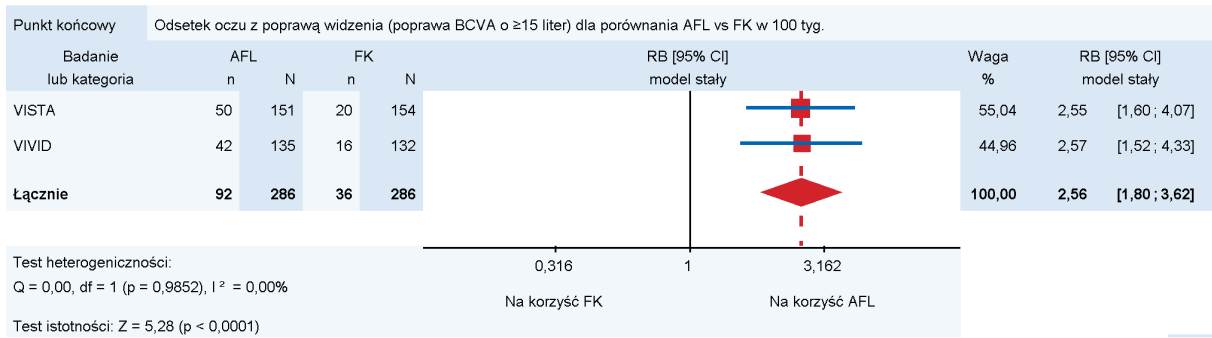
**Wykres 9.**  
Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o  $\geq 10$  liter) dla porównania AFL vs FK w 100. tyg.



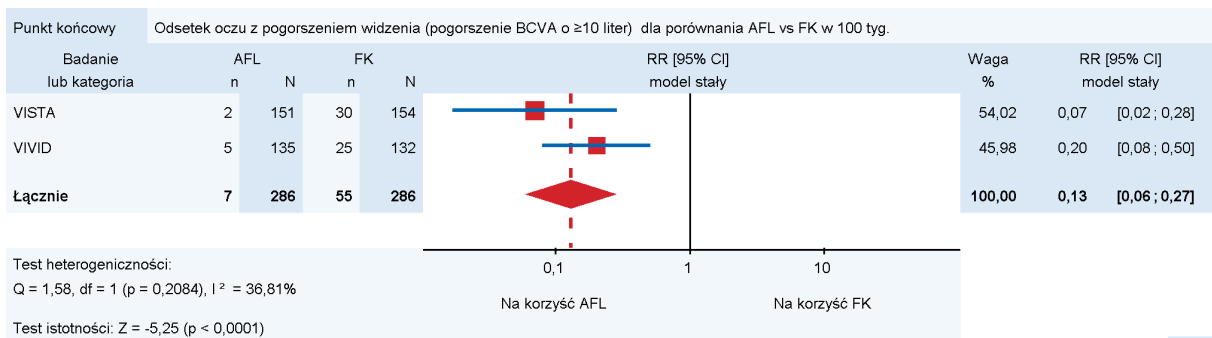
**Wykres 10.**  
Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o  $\geq 15$  liter) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.



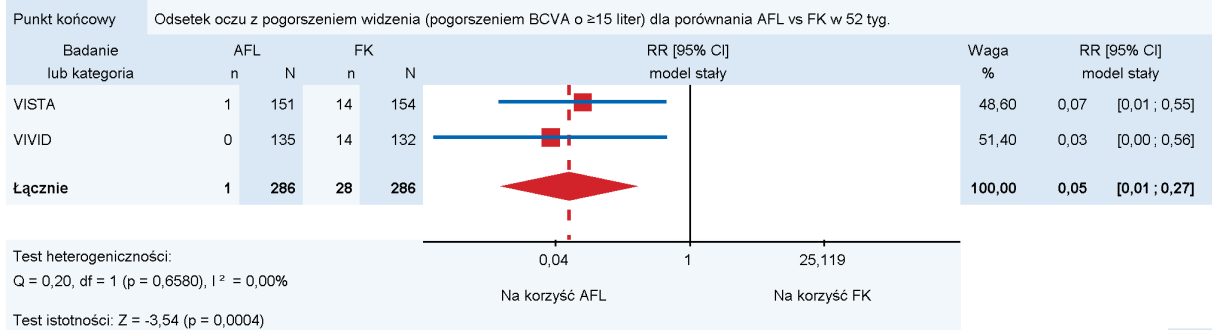
**Wykres 11.**  
**Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o  $\geq 15$  liter) dla porównania AFL vs FK w 100. tyg.**



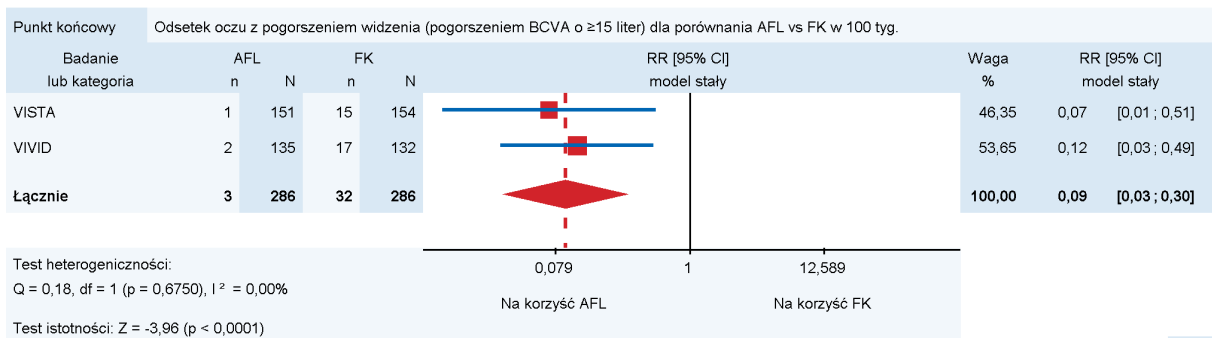
**Wykres 12.**  
**Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia (pogorszeniem BCVA o  $\geq 10$  liter) dla porównania AFL vs FK w 100. tyg.**



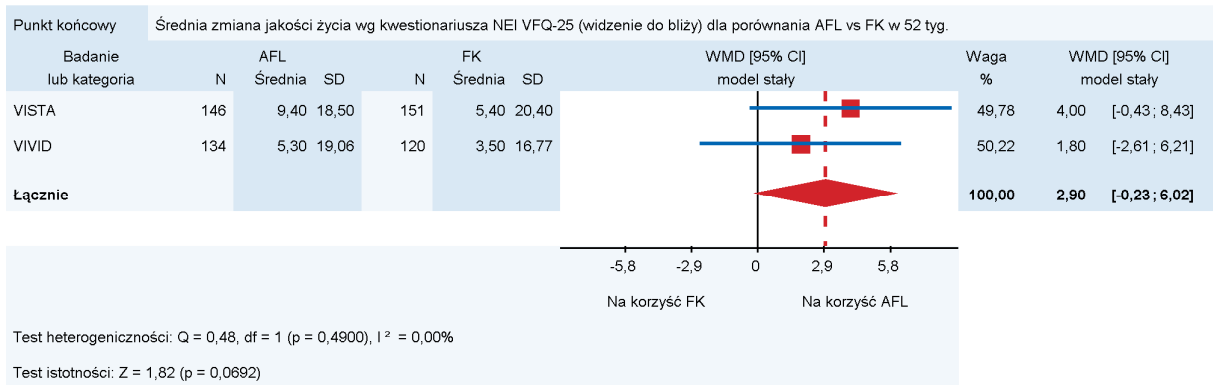
**Wykres 13.**  
**Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia (pogorszeniem BCVA o  $\geq 15$  liter) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.**



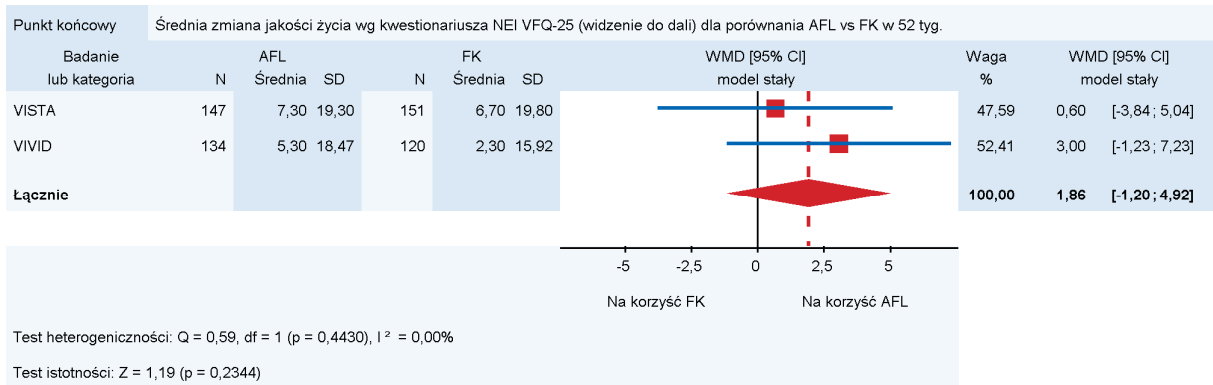
**Wykres 14.**  
**Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia (pogorszeniem BCVA o  $\geq 15$  liter) dla porównania AFL vs FK w 100. tyg.**



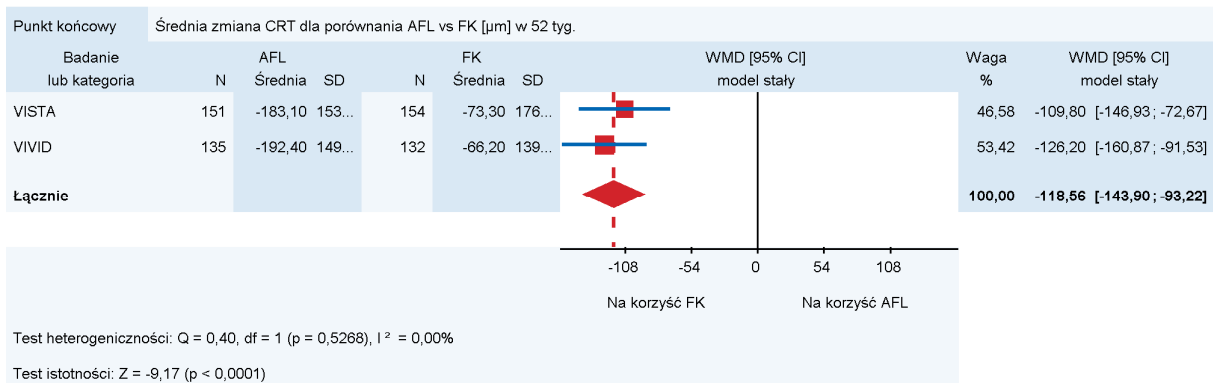
**Wykres 15.**  
Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 (widzenie do bliży) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.



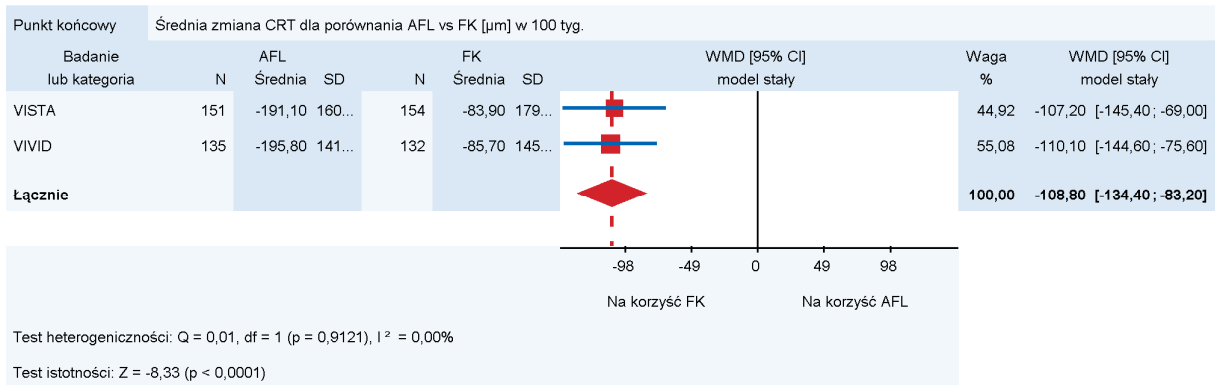
**Wykres 16.**  
Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 (widzenie do dali) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.



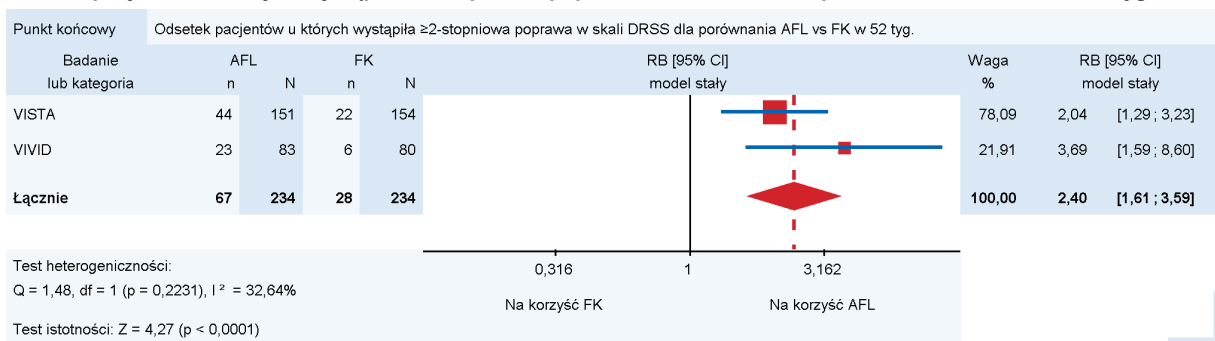
**Wykres 17.**  
Średnia zmiana CRT dla porównania AFL vs FK [ $\mu\text{m}$ ] w 52. tyg.



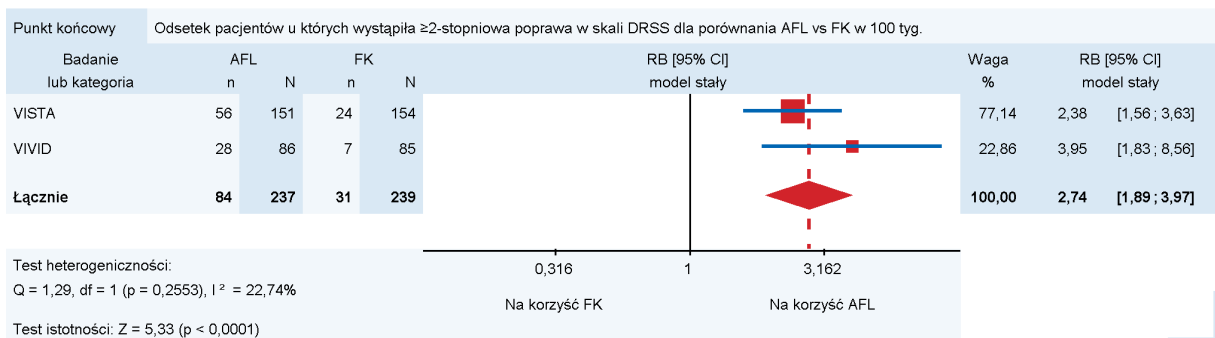
**Wykres 18.**  
Średnia zmiana CRT dla porównania AFL vs FK [µm] w 100. tyg.



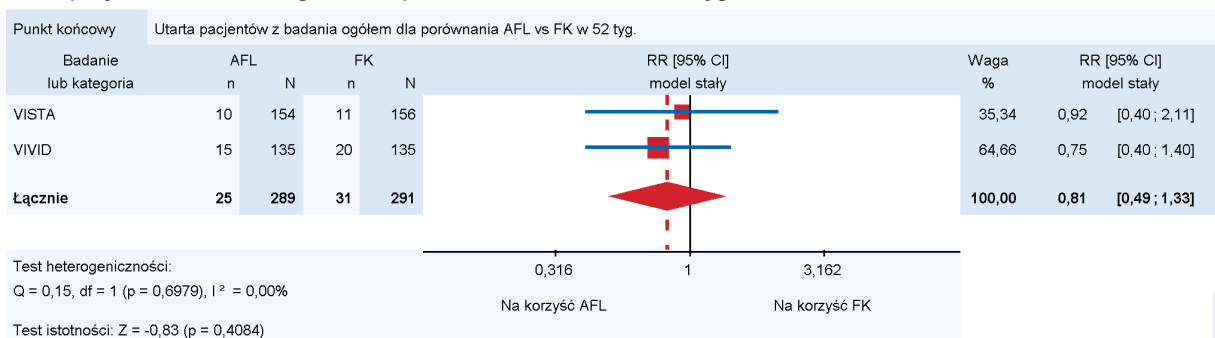
**Wykres 19.**  
Odsetek pacjentów u których wystąpiła  $\geq 2$ -stopniowa poprawa w skali DRSS dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.



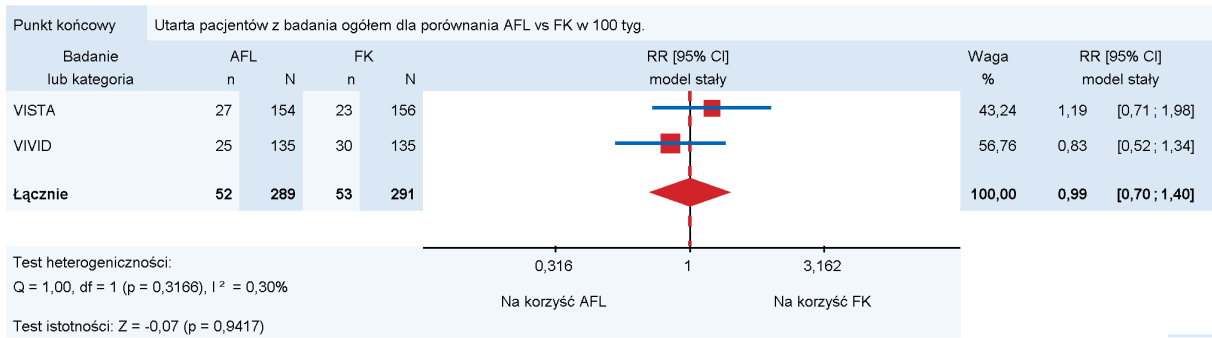
**Wykres 20.**  
Odsetek pacjentów u których wystąpiła  $\geq 2$ -stopniowa poprawa w skali DRSS dla porównania AFL vs FK w 100. tyg.



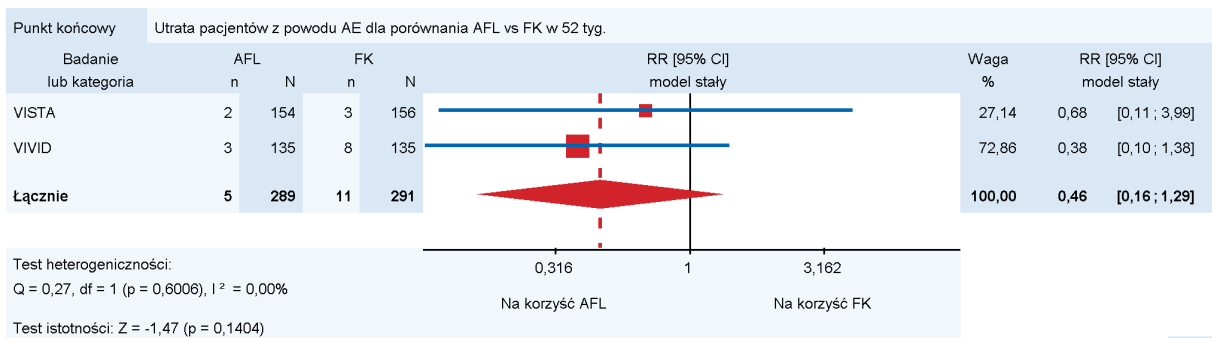
**Wykres 21.**  
Utrata pacjentów z badania ogółem dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.



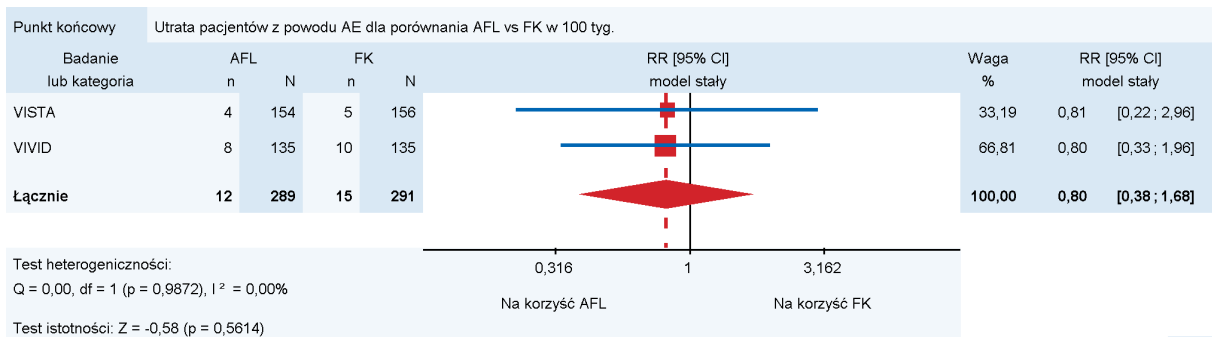
**Wykres 22.**  
Utrata pacjentów z badania ogółem dla porównania AFL vs FK w 100. tyg.



**Wykres 23.**  
Utrata pacjentów z badania z powodu AE dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.



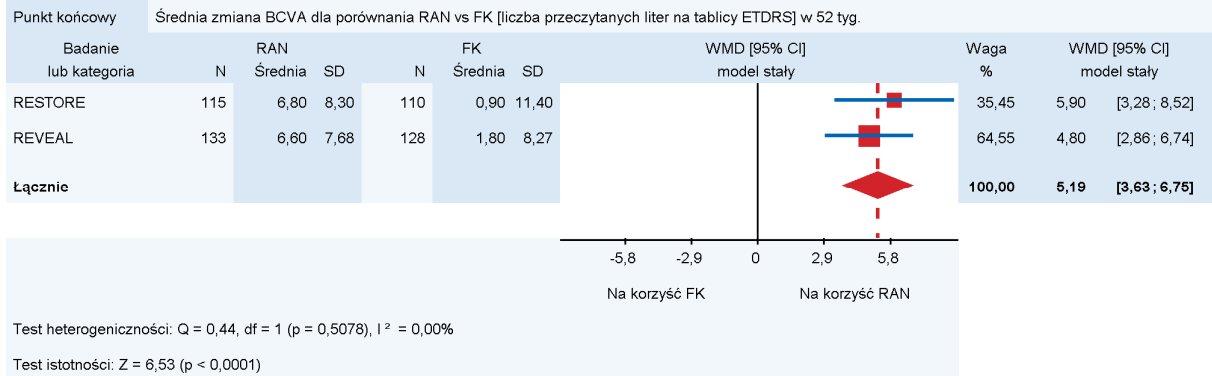
**Wykres 24.**  
Utrata pacjentów z badania z powodu AE dla porównania AFL vs FK w 100. tyg.



## A.4.2. RAN vs FK

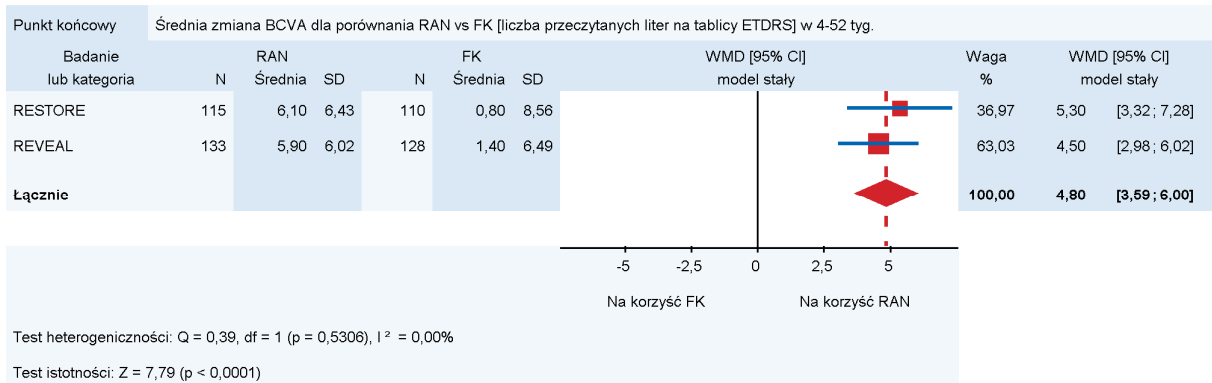
**Wykres 25.**

**Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 52. tyg.**



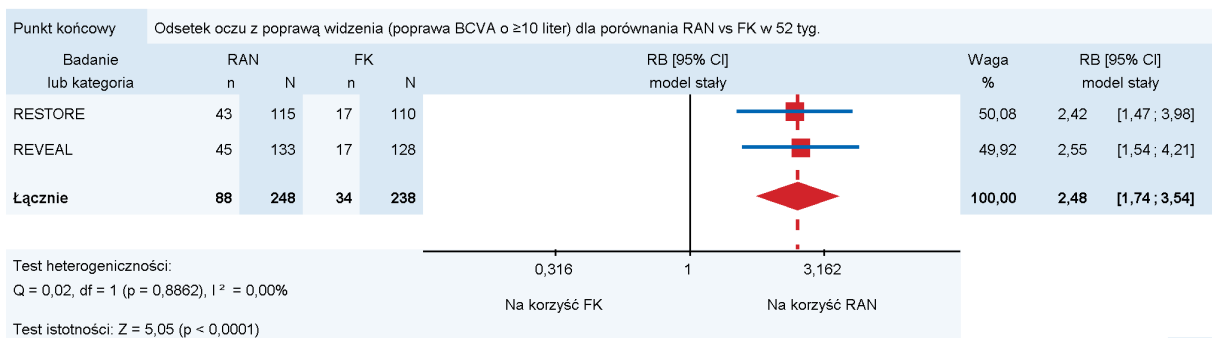
**Wykres 26.**

**Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 4-52. tyg.**

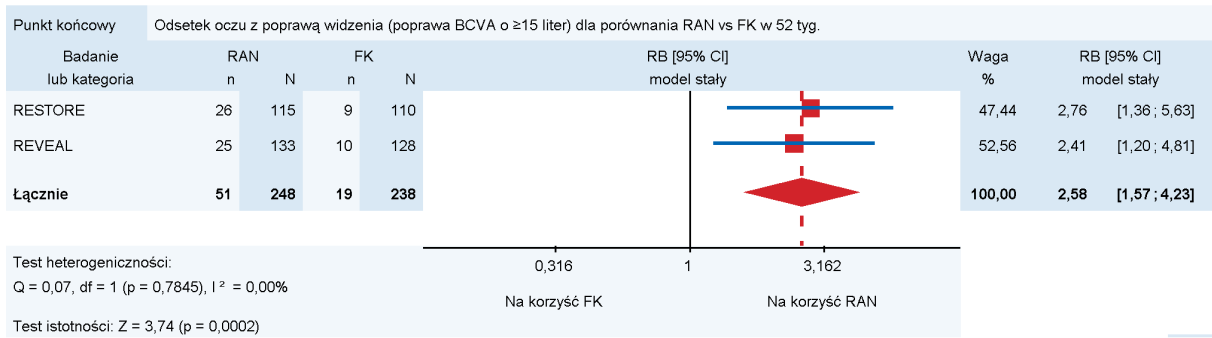


**Wykres 27.**

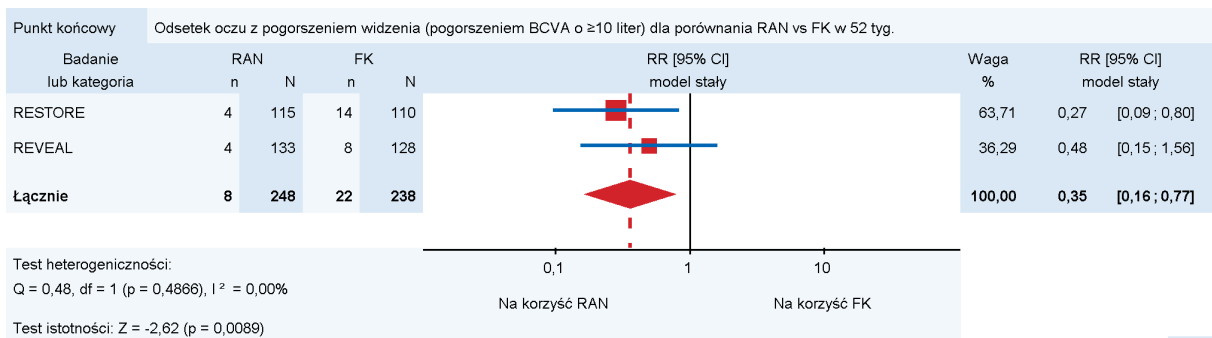
**Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o  $\geq 10$  liter) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



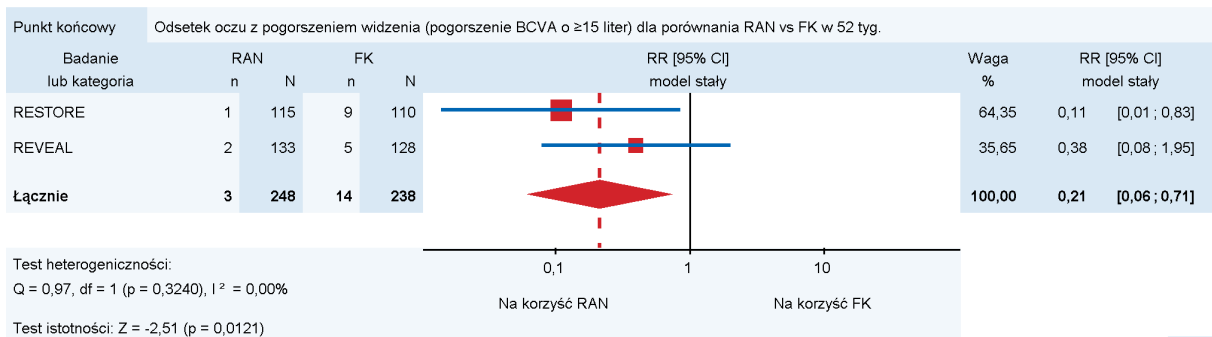
**Wykres 28.**  
**Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o  $\geq 15$  liter) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



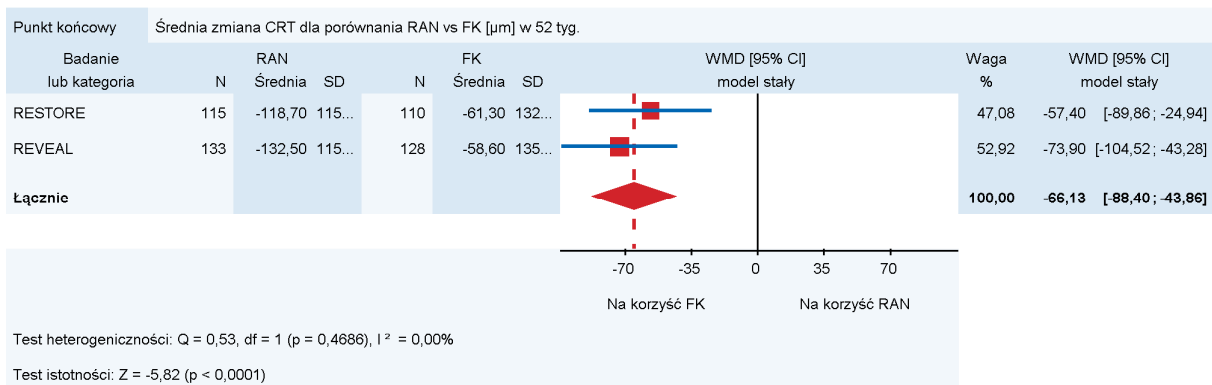
**Wykres 29.**  
**Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia (pogorszenie BCVA o  $\geq 10$  liter) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



**Wykres 30.**  
**Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia (pogorszenie BCVA o  $\geq 15$  liter) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**

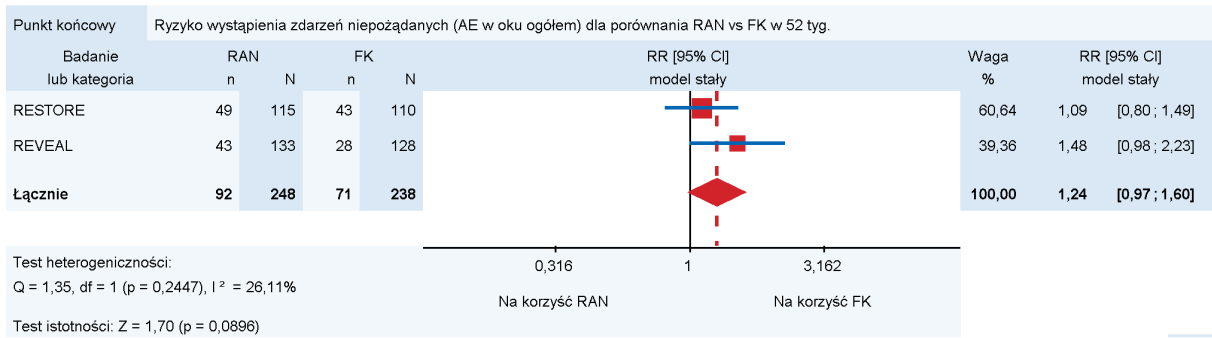


**Wykres 31.**  
**Średnia zmiana CRT dla porównania RAN vs FK [ $\mu m$ ] w 52. tyg.**

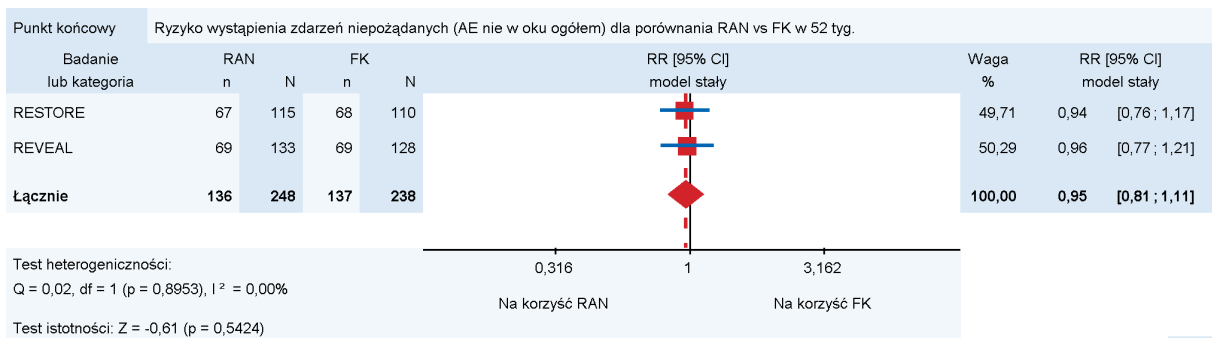




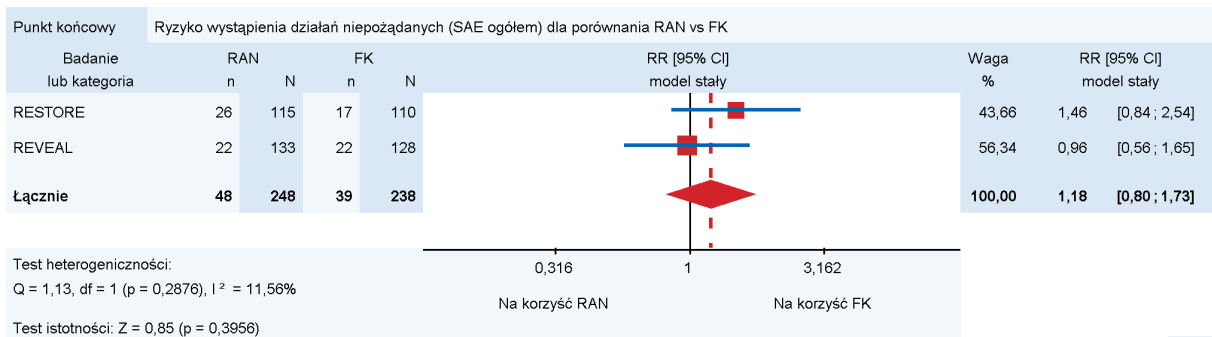
**Wykres 32.**  
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE w oku ogółem) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.



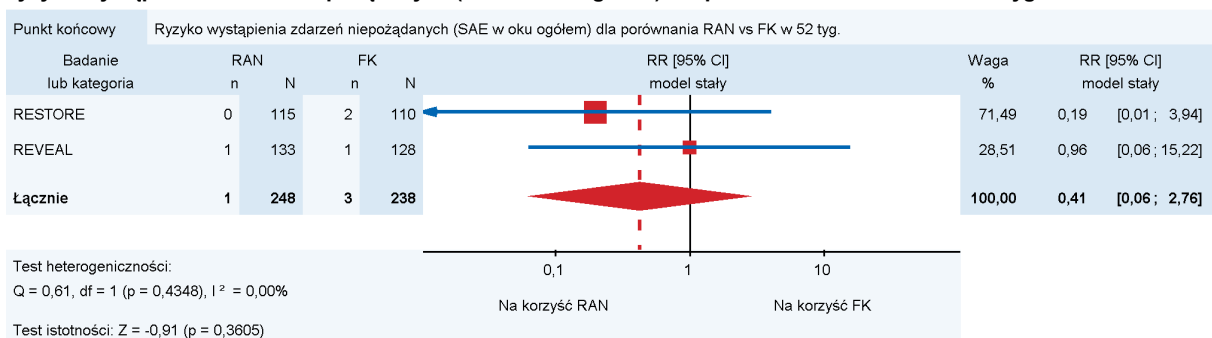
**Wykres 33.**  
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE nie w oku ogółem) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.



**Wykres 34.**  
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (SAE ogółem) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.

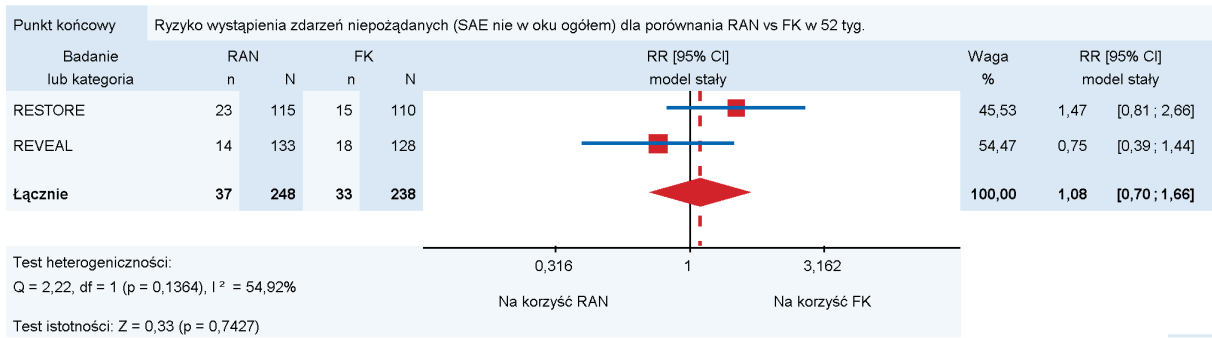


**Wykres 35.**  
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (SAE w oku ogółem) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.



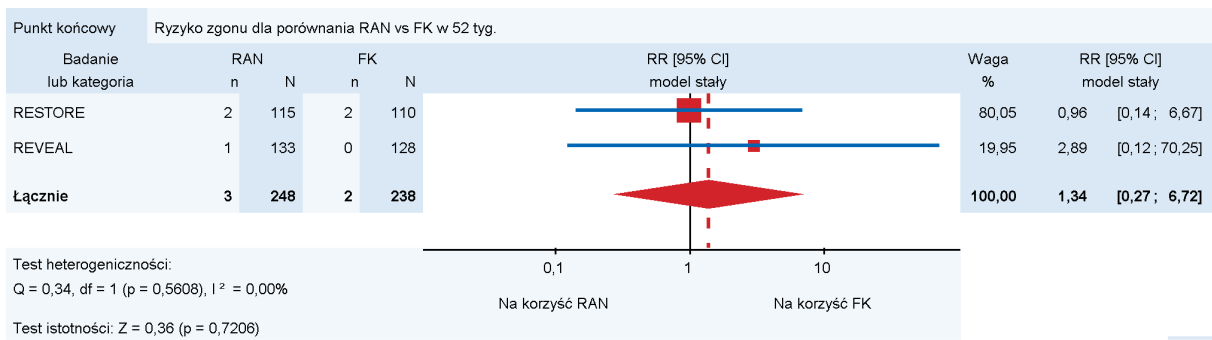
**Wykres 36.**

**Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (SAE nie w oku ogółem) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



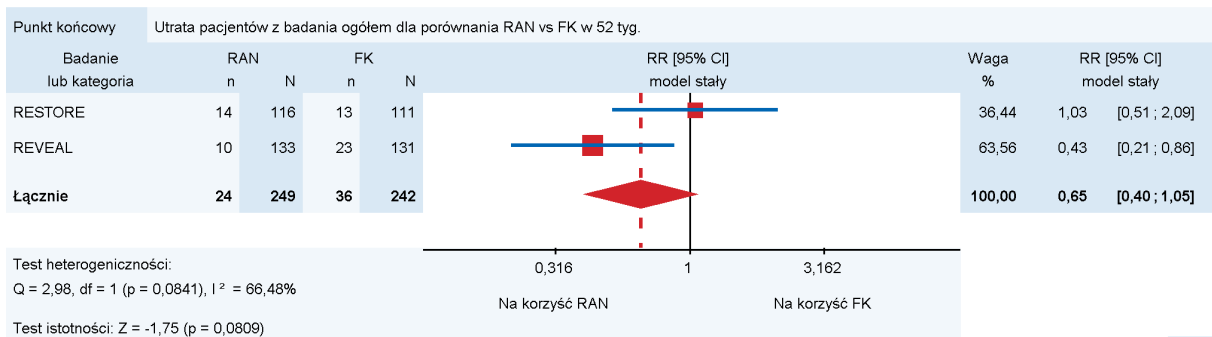
**Wykres 37.**

**Ryzyko zgonu dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



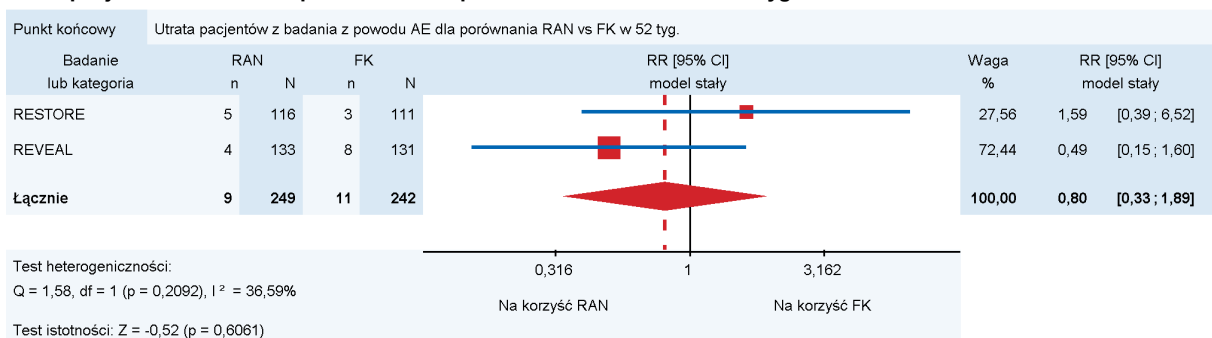
**Wykres 38.**

**Utrata pacjentów z badania ogółem dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**

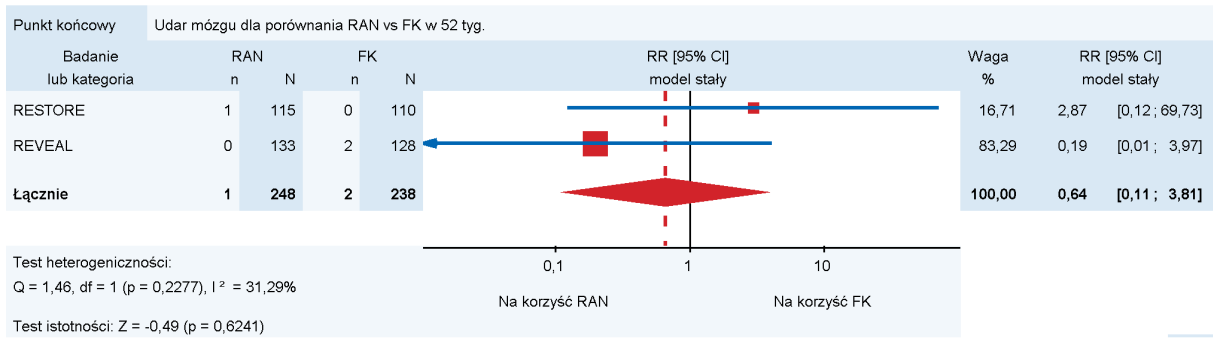


**Wykres 39.**

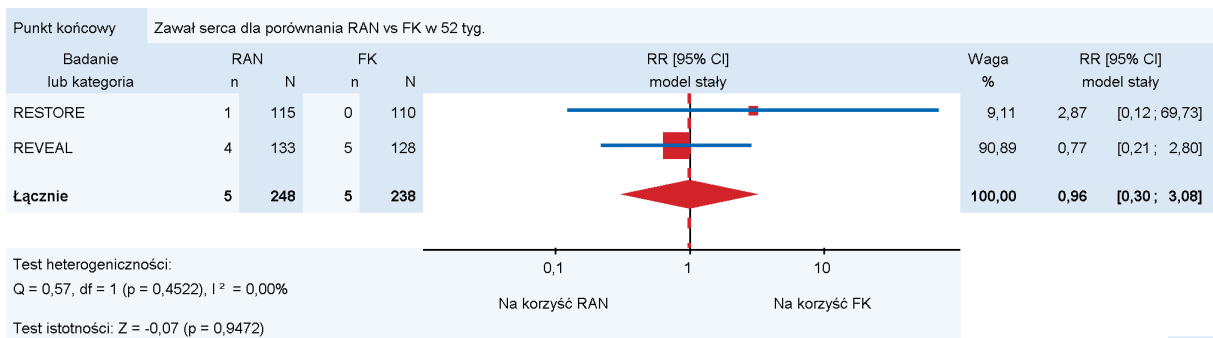
**Utrata pacjentów z badania z powodu AE dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



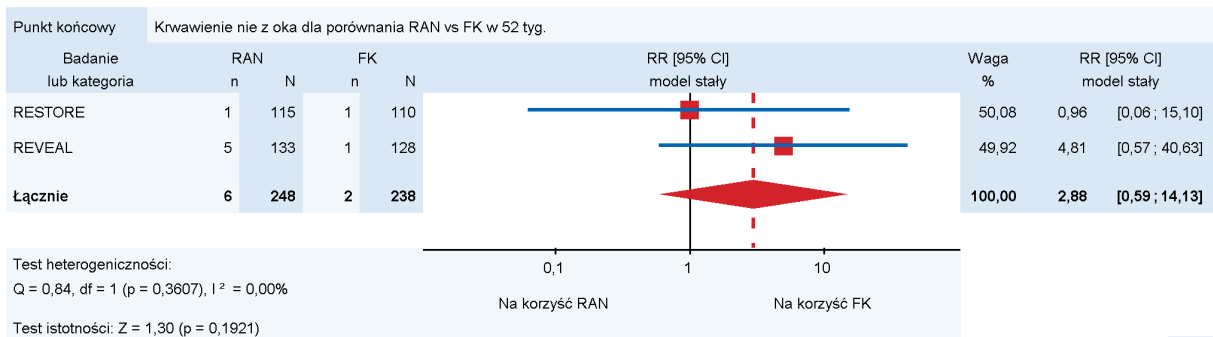
**Wykres 40.**  
**Udar mózgu dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



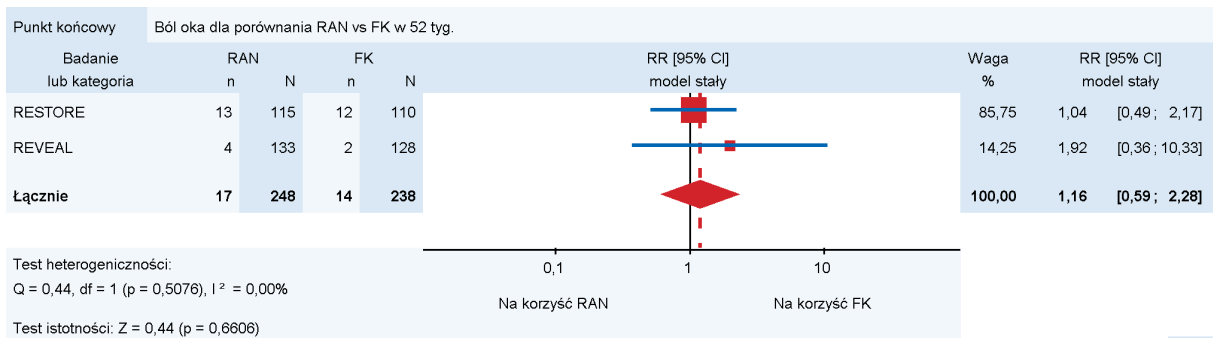
**Wykres 41.**  
**Zawał serca dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



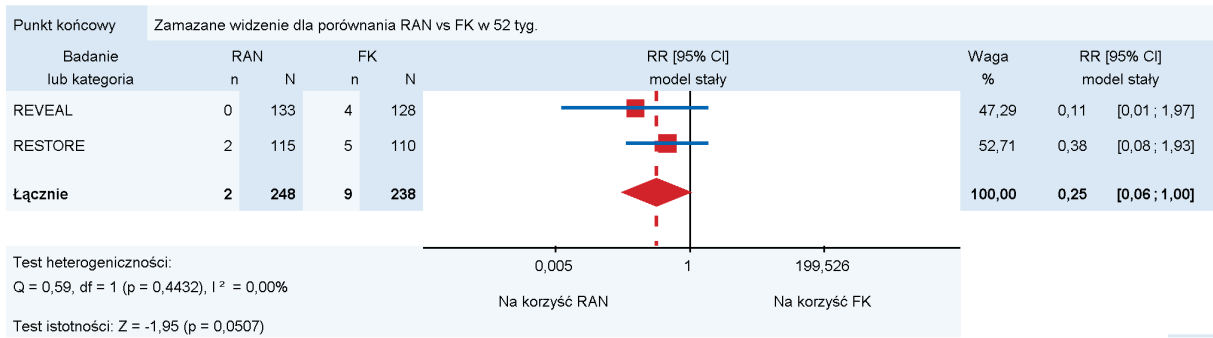
**Wykres 42.**  
**Krwawienie nie z oka dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



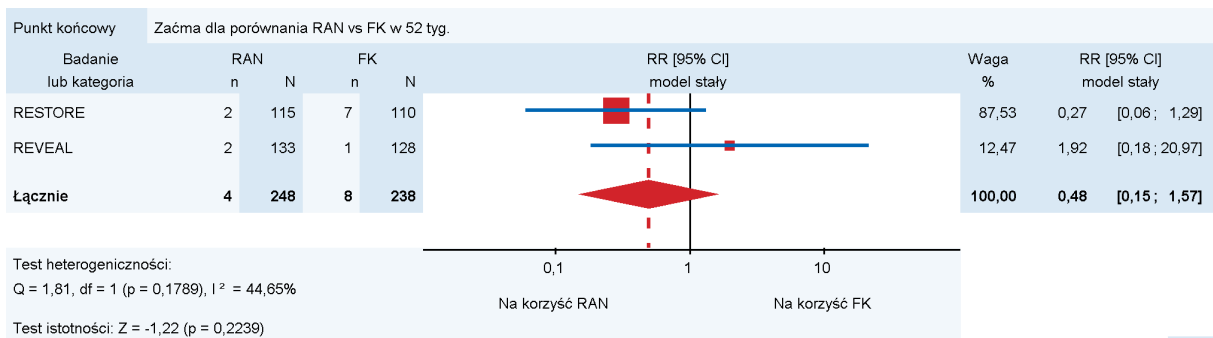
**Wykres 43.**  
**Ból oka dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



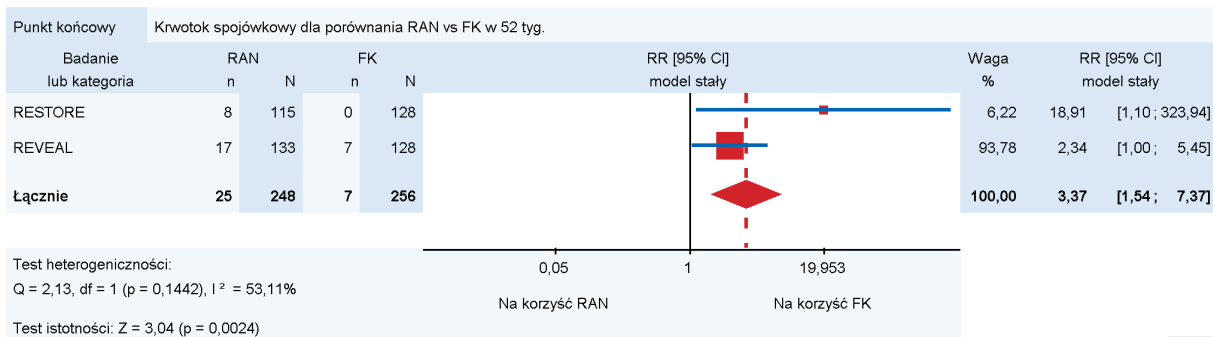
**Wykres 44.**  
**Zamazane widzenie dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



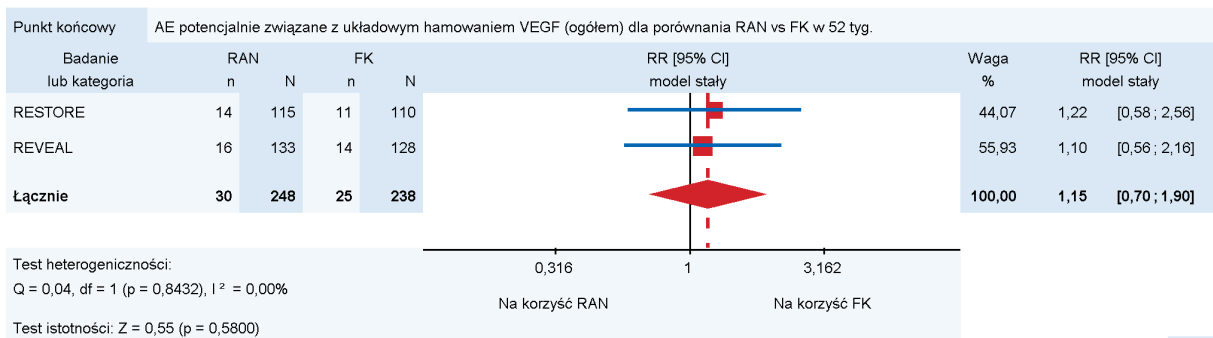
**Wykres 45.**  
**Zaćma dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



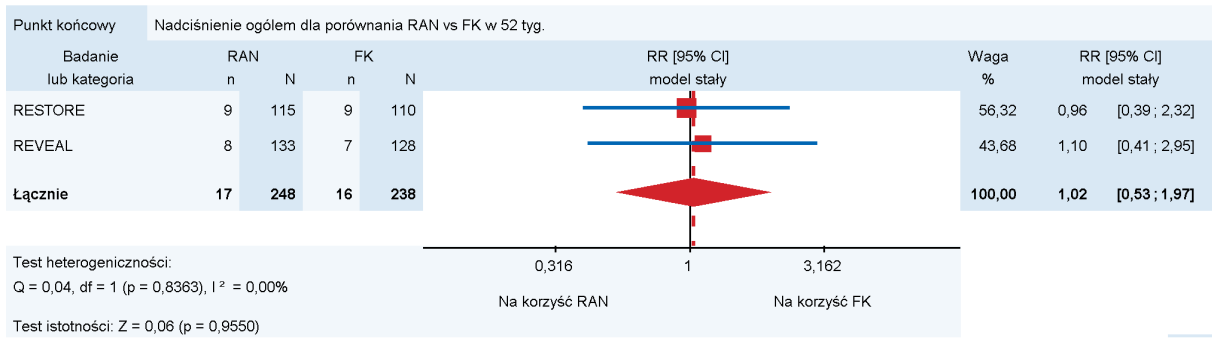
**Wykres 46.**  
**Krwotok spojówkowy dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



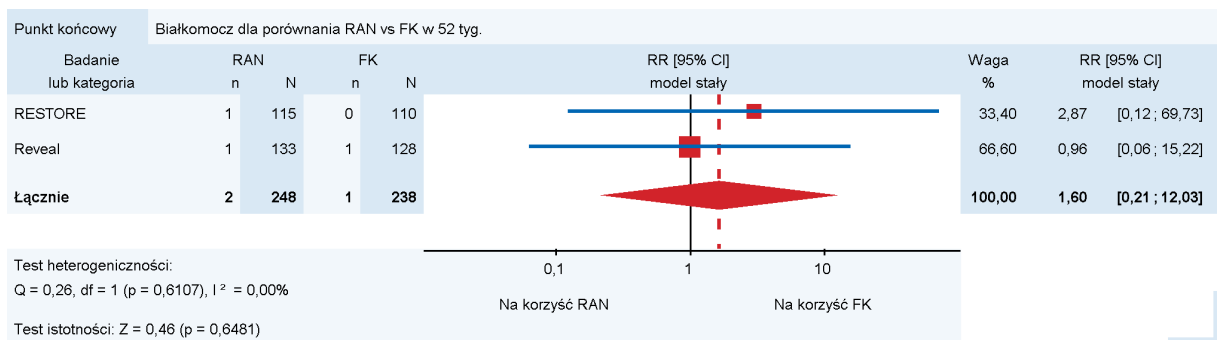
**Wykres 47.**  
**AE potencjalnie związane z układowym hamowaniem VEGF (ogółem) dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



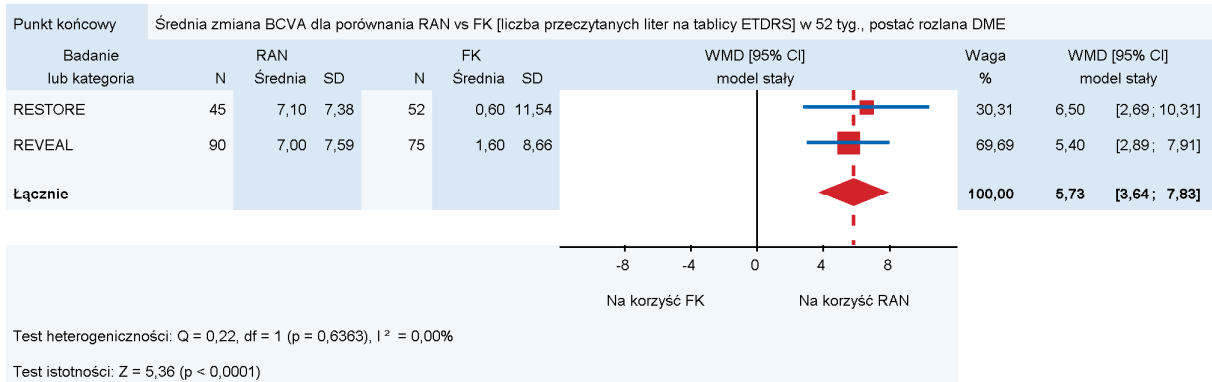
**Wykres 48.**  
**Nadciśnienie ogółem dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



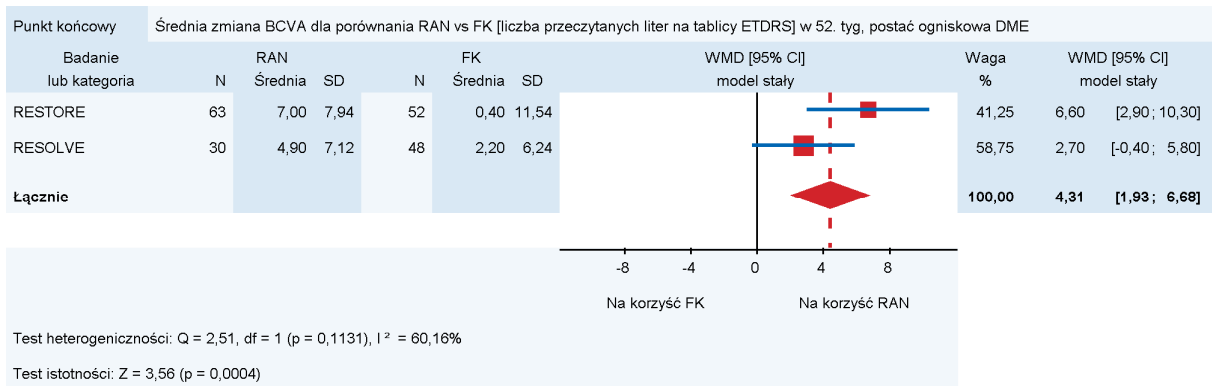
**Wykres 49.**  
**Białkomocznica dla porównania RAN vs FK w 52. tyg.**



**Wykres 50.**  
**Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy EDTRS] w 52 tyg., postać rozlana DME**



**Wykres 51.**  
Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy EDTRS] w 52 tyg., postać ogniskowa DME



## A.5. Analiza wrażliwości

### A.5.1. Charakterystyka badania VIVID EAST

**Tabela 78.**  
Charakterystyka badania VIVID EAST

VIVID EAST [141]			
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo afliberceptu w porównaniu do laseroterapii u pacjentów z DME obejmującym centrum plamki.			
Kryteria włączenia			
1) dorośli pacjenci ( $\geq 18$ lat); 2) cukrzyca typu 1 lub 2; 3) DME wtórny do cukrzycy, obejmujący centrum plamki; 4) pogorszenie ostrości wzroku wynające z DME; 5) BCVA: 73–24 liter wg ETDRS (20/40–20/320 na tablicach Snellena);			
Kryteria wykluczenia			
1) fotokoagulacja laserowa (PRP lub plamki) w badanym oku w ciągu 90 dni od dnia 1.; 2) więcej niż 2 zabiegi laserowe plamki w badanym oku w wywiadzie; 3) wewnątrzgałkowe lub okołoooczne podanie kortykosteroidów w badanych oku w ciągu 120 dni od dnia 1.; 4) stosowanie leków antyangiogennych (pegaptanib sodu, bewacyzumab, ranibizumab, itp.) w badanym oku w ciągu 90 dni od dnia 1.; 5) aktywna PDR w badanym oku; 6) niekontrolowana cukrzyca definiowana jako $HbA1c > 12\%$ ; 7) jedno funkcjonalne oko, nawet jeżeli spełnia pozostałe kryteria kwalifikacji do badania;			
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: średnia zmiana BCVA (liczba liter na tablicy ETDRS) w 52 tyg. Pozostałe PK: odsetek oczu, w których wystąpiła poprawa BCVA o $\geq 10$ , $\geq 15$ liter w stosunku do <i>baseline</i> ; odsetek oczu, w których wystąpiła $\geq 2$ stopniowa poprawa w skali DRSS; zmiana grubości siatkówki w polu centralnym OCT <sup>b</sup> w stosunku do <i>baseline</i> ; zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 i podskal: czynności związane z widzeniem do blizy, czynności związane z widzeniem do dali, bezpieczeństwo			
Charakterystyka populacji <sup>a</sup>			
Cecha populacji	AFL	FK	
Liczba pacjentów	127	124	
Wiek w latach, średnia (SD)	57,6,1 (10,1)	58,8 (10,5)	
Odsetek kobiet [n (%)]	60 (47,2)	60 (48,4)	
Postać DME	rozlane [n (%)]	bd	bd

VIVID EAST [141]	
ogniskowe [n (%)]	bd
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD)	bd
HbA1c [%], średnia (SD)	bd
BCVA [liczba liter], średnia (SD)	bd
CRT [ $\mu$ m], średnia (SD)	bd
Wcześniejsze stosowanie anti-VEGF [n (%)]	bd
Wcześniejszy zabieg fotokoagulacji [%]	bd
Pseudofakia [%]	bd
Interwencja i komparator	
Schemat badania <sup>a</sup>	AFL (2q4) vs AFL (2q8) vs FK
Interwencje	<p><b>AFL (2q8):</b> 2 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego: jedno wstrzyknięcie co 4 tyg. w pięciu kolejnych dawkach (w <i>baseline</i>, 4., 8., 12., 16. tygodniu), a następnie jedno wstrzyknięcie co 8 tyg. (24–48 tyg.);</p> <p><b>Fotokoagulacje laserową</b> przeprowadzono na początku badania (w <i>baseline</i>) oraz podczas wizyt, na których były spełnione kryteria ponownego leczenia (nie częściej niż co 12 tyg.).</p>
Kointerwencje	bd
Okres leczenia	48 tyg.
Okres obserwacji	52 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Metoda randomizacji (1/2 pkt)	Brak szczegółowego opisu metody randomizacji.
Zaślepienie (1/2 pkt)	TAK, podwójne (pacjent, badacz, osoba oceniająca wyn ki)
Utrata z badania n (%)	<p><b>Utrata ogółem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AFL: 11/127 (8,7%), FK: 10/127 (7,9%)</li> </ul>
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania (1/1 pkt)	<p>Przyczyny podano prawidłowo,</p> <p><b>Utrata z powodu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>działań niepożądanych: AFL: 5 (3,9%), FK: 4 (3,1%)</li> <li>wycofania z badania: AFL: 3 (2,4%), FK: 4 (3,1%),</li> <li>utrata z okresu <i>follow-up</i>: AFL: 3 (2,4%), FK: 0 (0%),</li> <li>odchylenia od protokołu: AFL: 0 (0%), FK: 2 (1,6%).</li> </ul>
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	<i>Full analysis set, FAS</i> (wszyscy pacjenci, zrandomizowani którzy otrzymali jakąkolwiek badaną terapię i mieli pomiar BCVA w <i>baseline</i> i $\geq 1$ ocenę BCVA <i>post-baseline</i> )
Ukrycie kodu randomizacji	Nie podano informacji
Ocena w skali Jadad	3/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Bayer

a) Pacjenci zostali zrandomizowani do 1 z 3 grup: AFL (2q8), AFL (2q4) i FK, ze względu na zakres niniejszej analizy nie uwzględniono ramienia AFL (2q4) liczącego N = 127 pacjentów.

b) OCT w domenie spektralnej.

## A.5.2. Wyniki badania VIVID EAST

Tabela 79.

Wyniki porównania AFL vs FK, badanie VIVID EAST, OB = 52 tyg., dane ciągłe

Punkt końcowy	AFL		FK		MD/WMD [95% CI]	p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
Zmiana BCVA [litery]	126	12,8 (9,5)	124	-0,2 (13,5)	<b>13,00</b> [10,10; 15,90]	<0,0001	W
Zmiana CRT [µm]	126	-234,7 (160,8)	124	-109,3 (206,9)	<b>-125,40</b> [-171,38; -79,42]	<0,0001	W
NEI VFQ-25: widzenie do bliży [pkt]	122	7,28 (22,95)	119	0,04 (24,39)	<b>7,24 [1,26; 13,22]</b>	<b>0,0113</b>	Ś
NEI VFQ-25: widzenie do dali [pkt]	122	10,25 (21,44)	119	0,04 (23,14)	<b>10,21 [4,57; 15,85]</b>	<b>0,0009</b>	Ś

Tabela 80.

Wyniki porównania AFL vs FK, badanie VIVID EAST, OB = 52 tyg., dane dychotomiczne

Punkt końcowy	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Poprawa BCVA o ≥10 liter	79/126 (63%)	29/124 (23%)	<b>2,68 [1,90; 3,79]</b>	3 [2; 4]	<0,0001	W
Poprawa BCVA o ≥15 liter	46/126 (37%)	15/124 (12%)	<b>3,02 [1,78; 5,11]</b>	5 [3; 8]	<0,0001	W
≥2-stopniowa poprawa w skali DRSS	76/122 (62%)	26/120 (22%)	<b>2,88 [1,99; 4,15]</b>	3 [2; 4]	<0,0001	W

Tabela 81.

Wyniki porównania AFL vs FK, badanie VIVID EAST, OB = 52 tyg., dane dychotomiczne

Punkt końcowy	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p	G
<b>Ogólny profil bezpieczeństwa</b>						
AE ogółem (bez SAE)	83/127 (65)	89/124 (72)	0,91 [0,77; 1,08]	-0,06 [-0,18; 0,05]	bd	Ś
SAE (ogółem)	22/127 (17)	24/124 (19)	0,90 [0,53; 1,51]	-0,02 [-0,12; 0,08]	bd	Ś
Utraty z badania ogółem	11/127 (9)	10/127 (8)	1,10 [0,48; 2,50]	0,01 [-0,06; 0,08]	bd	Ś
Utrata z badania z powody AE	5/127 (4)	4/127 (3)	1,25 [0,34; 4,55]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd	Ś
<b>Szczegółowe ocne AE (bez SAE)</b>						
krwotok spojówkowy	13/127 (10)	6/124 (5)	2,12 [0,83; 5,39]	0,05 [-0,01; 0,12]	bd	Ś
wysięki w siatkówce	13/127 (10)	5/124 (4)	2,54 [0,93; 6,91]	0,06 [-0,001; 0,13]	bd	Ś
krwotok w obrębie siatkówki	17/127 (14)	12/124 (10)	1,38 [0,69; 2,78]	0,04 [-0,04; 0,12]	bd	Ś
spadek ostrości wzroku	14/127 (11)	24/124 (19)	0,57 [0,31; 1,05]	-0,08 [-0,17; 0,01]	bd	Ś
krwotok do ciała szklanego	3/127 (2)	7/124 (6)	0,42 [0,11; 1,58]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd	Ś
zwlóknienie plamki	7/127 (6)	4/124 (3)	1,71 [0,51; 5,69]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś
tętniak siatkówki	13/127 (10)	10/124 (8)	1,27 [0,58; 2,79]	0,02 [-0,05; 0,09]	bd	Ś
zamazane widzenie	7/127 (6)	3/124 (2)	2,28 [0,60; 8,61]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd	Ś
cukrzycowy obrzęk siatkówki	13/127 (10)	15/124 (12)	0,85 [0,42; 1,70]	-0,02 [-0,10; 0,06]	bd	Ś



Punkt końcowy	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p	G
<b>Ogólny profil bezpieczeństwa</b>						
retinopatia cukrzycowa	7/127 (6)	7/124 (6)	0,98 [0,35; 2,70]	-0,001 [-0,06; 0,06]	bd	Ś
obrzęk płamki	10/127 (8)	9/124 (7)	1,08 [0,46; 2,58]	0,01 [-0,06; 0,07]	bd	Ś

### A.5.3. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 82.

Analiza wrażliwości do analizy klinicznej z uwzględnieniem badania VIVID EAST dla porównania AFL vs FK, OB = 52 tyg., dane dychotomiczne

Punkt końcowy	Badanie	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
Poprawa BCVA o $\geq 10$ liter	VISTA, VIVID, VIVID EAST	239/412 (58%)	93/410 (23%)	<b>2,55 [2,10; 3,11]</b>	3 [3; 4]	p = 0,2978 I <sup>2</sup> = 17%	W
Poprawa BCVA o $\geq 15$ liter	VISTA, VIVID, VIVID EAST	138/412 (34%)	39/410 (10%)	<b>3,52 [2,53; 4,88]</b>	5 [4; 6]	p = 0,9842 I <sup>2</sup> = 0%	W
$\geq 2$ -stopniowa poprawa w skali DRSS	VISTA, VIVID, VIVID EAST	143/356 (40%)	54/354 (15%)	<b>2,63 [2,00; 3,45]</b>	5 [4; 6]	p = 0,3638 I <sup>2</sup> = 1%	W

a) Wartość p podana przez autorów publikacji. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

Tabela 83.

Analiza wrażliwości do analizy klinicznej z uwzględnieniem badania VIVID EAST, dla porównania AFL vs FK, OB = 52 tyg., dane ciągle

Punkt końcowy	Badanie	MD/WMD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
Zmiana BCVA [litery]	VISTA, VIVID, VIVID EAST	<b>10,76 [9,31; 12,22]</b>	p = 0,1822; I <sup>2</sup> = 41%	W
Zmiana CRT [ $\mu$ m]	VISTA, VIVID, VIVID EAST	<b>-120, 15 [-142,35; -97,96]</b>	p = 0,7923; I <sup>2</sup> = 0%	W
NEI VFQ-25: widzenie do bliży [pkt]	VISTA, VIVID, VIVID EAST	<b>3,83 [1,06; 6,59]</b>	p = 0,3554 I <sup>2</sup> = 3%	Ś
NEI VFQ-25: widzenie do dali [pkt]	VISTA, VIVID, VIVID EAST	<b>3,76 [1,07; 6,45]</b>	p = 0,0287 I <sup>2</sup> = 72%	Ś

a) Wartość p podana przez autorów publikacji. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu heterogeniczności.

Tabela 84.

Analiza wrażliwości do analizy klinicznej z uwzględnieniem badania VIVID EAST dla porównania AFL vs FK, OB = 52 tyg., dane dychotomiczne

Punkt końcowy	AFL n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p	G
SAE (ogółem)	94/414 (23)	102/411 (25)	0,92 [0,72; 1,17]	-0,02 [-0,08; 0,04]	p = 0,9184 I <sup>2</sup> = 0%	Ś
Utraty z badania ogółem	36/416 (9)	41/418 (10)	0,88 [0,58; 1,35]	-0,01 [-0,05; 0,03]	p = 6868 I <sup>2</sup> = 0%	Ś
Utrata z badania z powody AE	10/416 (2)	15/418 (4)	0,67 [0,30; 1,47]	-0,01 [-0,03; 0,01]	p = 0,4370 I <sup>2</sup> = 0%	Ś

Tabela 85.

Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego z dostosowaniem pomiędzy AFL a RAN, w przypadku uwzględnienia badania VIVID EAST

Punkt końcowy	AFL vs FK	RAN vs FK	AFL vs RAN
Zmiana BCVA [litery]	MD = 10,76 [9,31; 12,22]	MD = 5,19 [3,63; 6,75]	MD = 5,57 [3,44; 7,70] <sup>a</sup>
Poprawa BCVA o $\geq 10$ liter	RR = 2,55 [2,10; 3,11]	RR = 2,48 [1,74; 3,54]	RR = 1,03 [0,69; 1,54]
Poprawa BCVA o $\geq 15$ liter	RR = 3,52 [2,53; 4,88]	RR = 2,58 [1,57; 4,23]	RR = 1,36 [0,75; 2,47]
Zmiana CRT [ $\mu\text{m}$ ]	MD = -120,15 [-142,35; -97,96]	MD = -66,13 [-88,40; -43,86]	MD = -54,02 [-85,46; -22,58]
NEI VFQ-25: Widzenie do bliży [pkt]	MD = 3,83 [1,06; 6,59]	MD = 7,90 [2,24; 13,56]	MD = -4,07 [-10,37; 2,23]
NEI VFQ-25: Widzenie do dali [pkt]	MD = 3,76 [1,07; 6,45]	MD = 4,90 [0,01; 9,79]	MD = -1,14 [-6,72; 4,44]

a) Ze względu na sposób prezentacji danych dotyczących AFL i RAN (brak miar rozrzutu), przeprowadzenie analizy pośredniej w podgrupie wyodrębnionej ze względu na wyjściowy poziom HbA1c, tj.  $\leq 8\%$  oraz wyjściowy BCVA nie było możliwe.

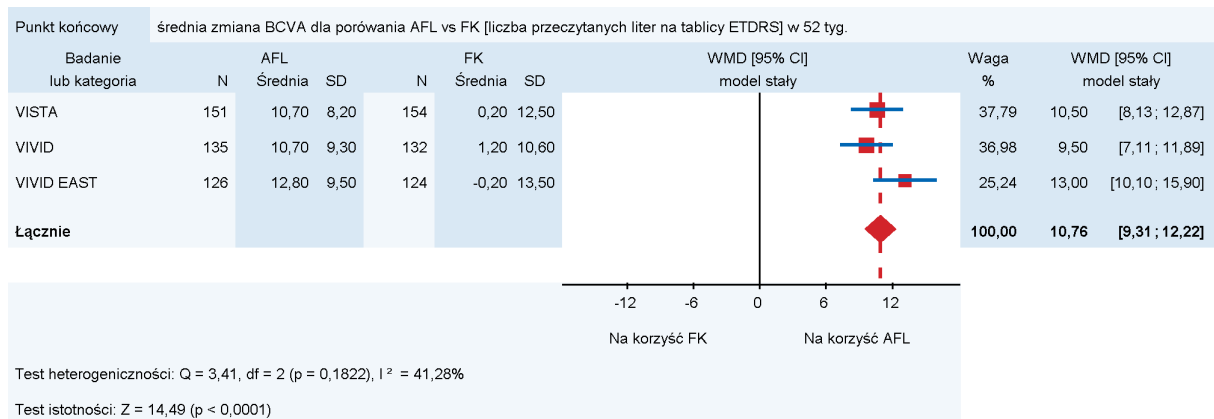
Tabela 86.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego z dostosowaniem pomiędzy AFL a RAN, w przypadku uwzględnienia badania VIVID EAST

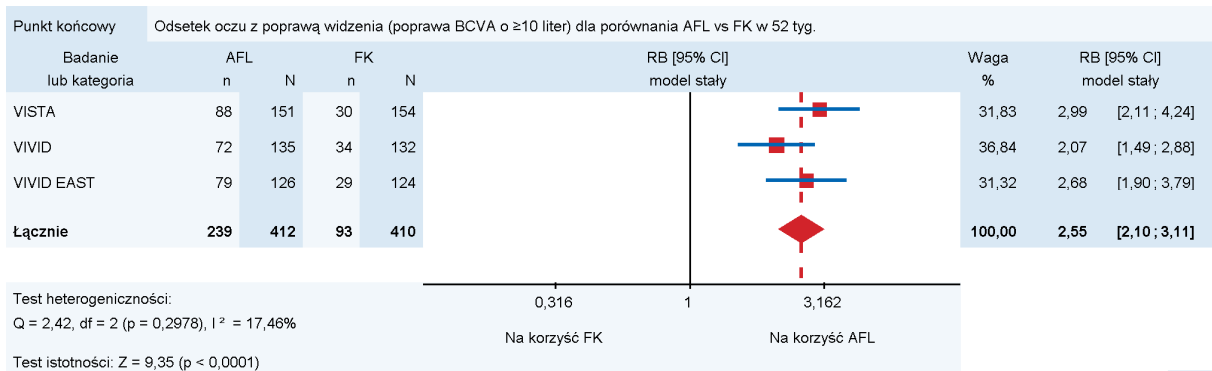
Punkt końcowy	AFL vs FK	RAN vs FK	AFL vs RAN
SAE ogółem	RR = 0,92 [0,72; 1,17]	RR = 1,18 [0,80; 1,73]	RR = 0,78 [0,49; 1,23]
utrata badania z powodu AE	RR = 1,25 [0,34; 4,55]	RR = 0,80 [0,33; 1,89]	RR = 1,56 [0,33; 1,86]

Wykres 52.

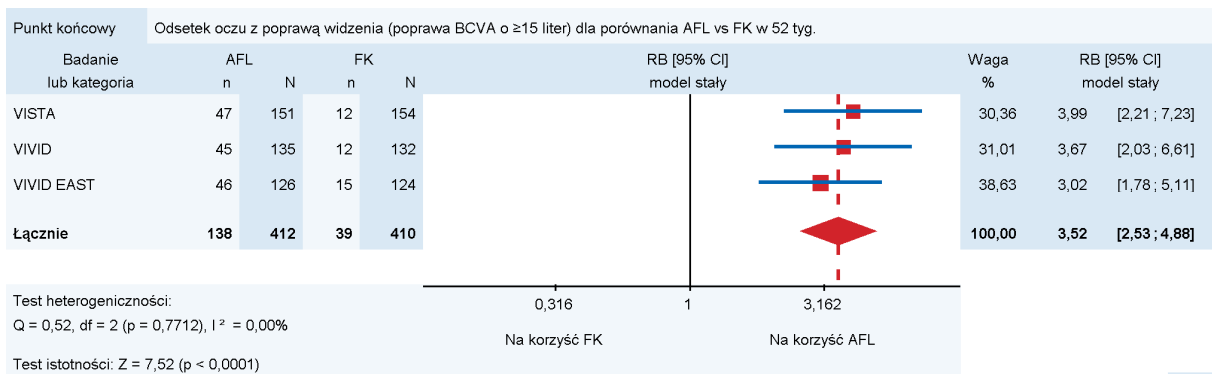
Średnia zmiana BCVA dla porównania AFL vs FK [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 52. tyg.



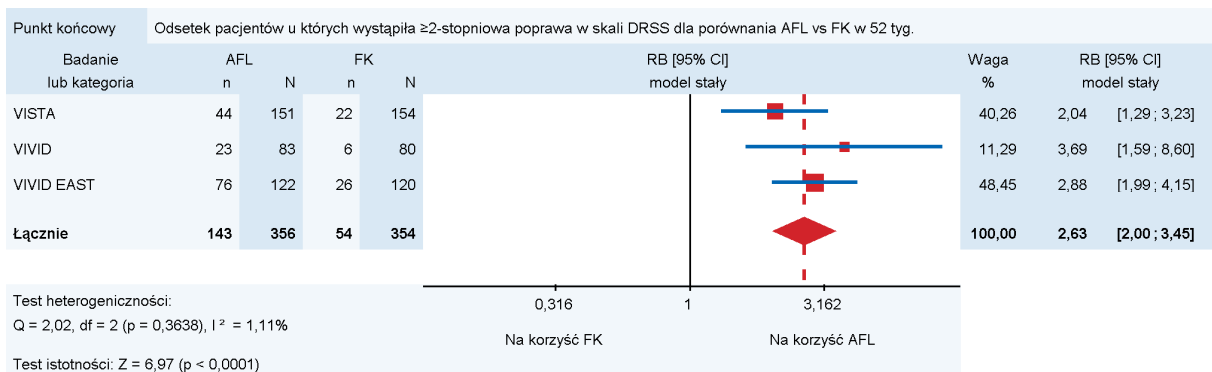
**Wykres 53.**  
**Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o  $\geq 10$  liter) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.**



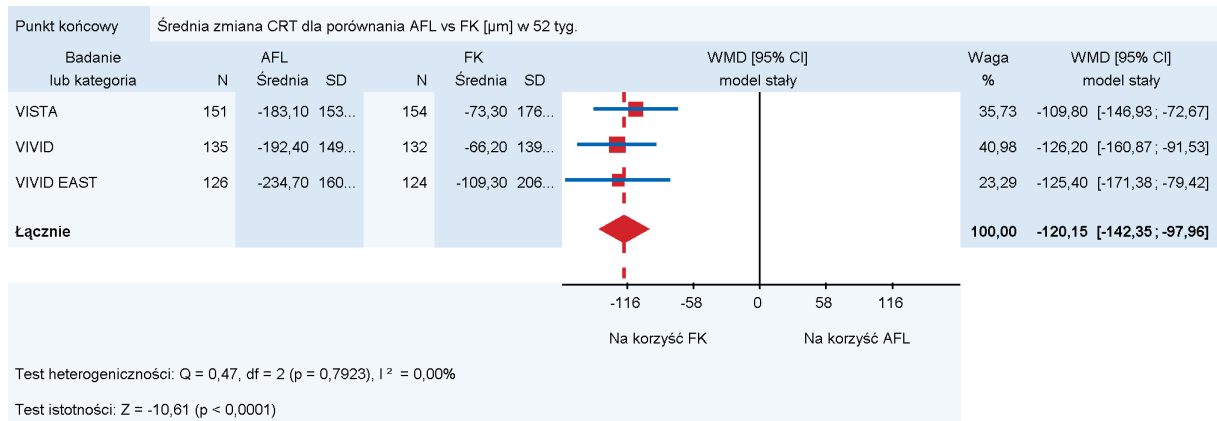
**Wykres 54.**  
**Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o  $\geq 15$  liter) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.**



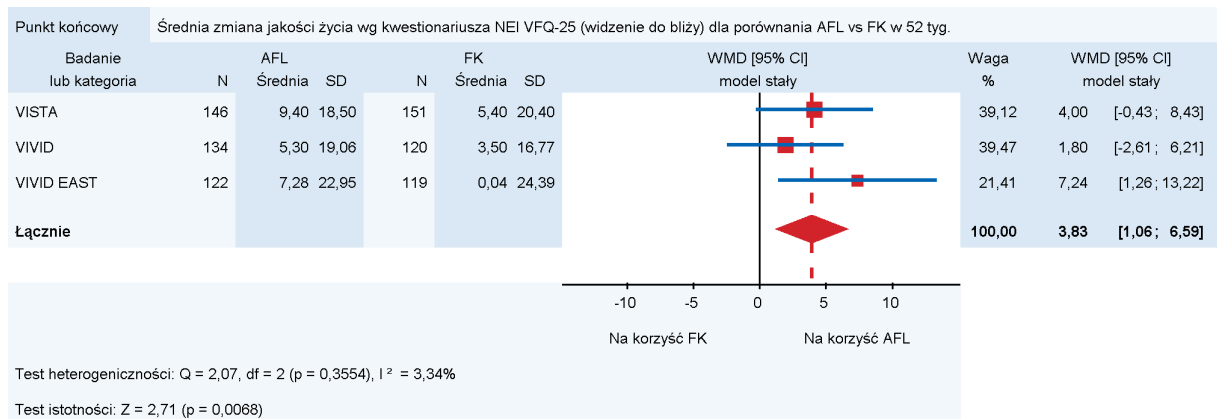
**Wykres 55.**  
**Odsetek pacjentów u których wystąpiła  $\geq 2$ -stopniowa poprawa w skali DRSS dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.**



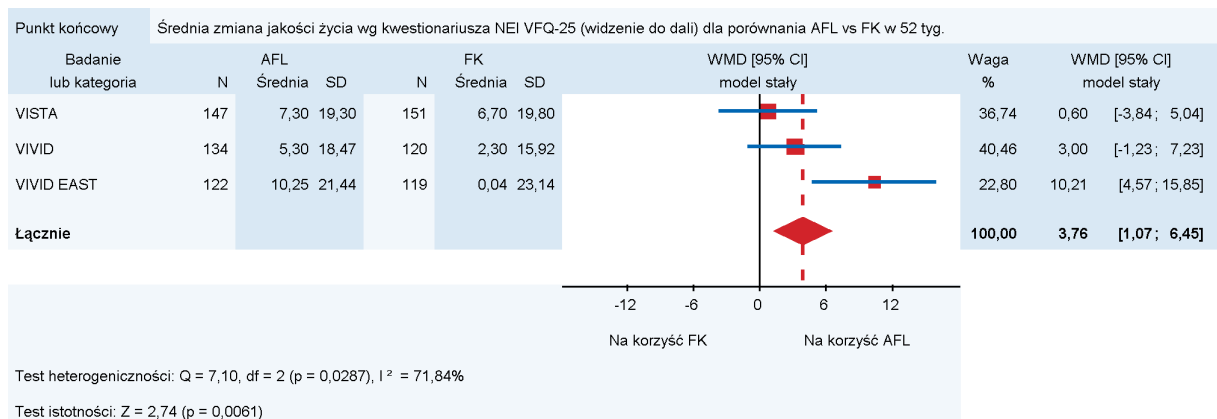
**Wykres 56.**  
Średnia zmiana CRT dla porównania AFL vs FK [µm] w 52. tyg.



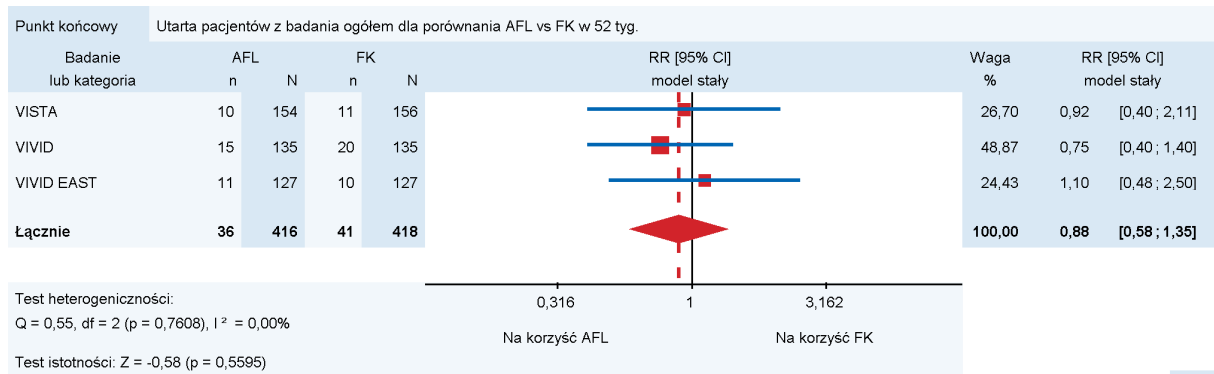
**Wykres 57.**  
Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 (widzenie do bliży) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.



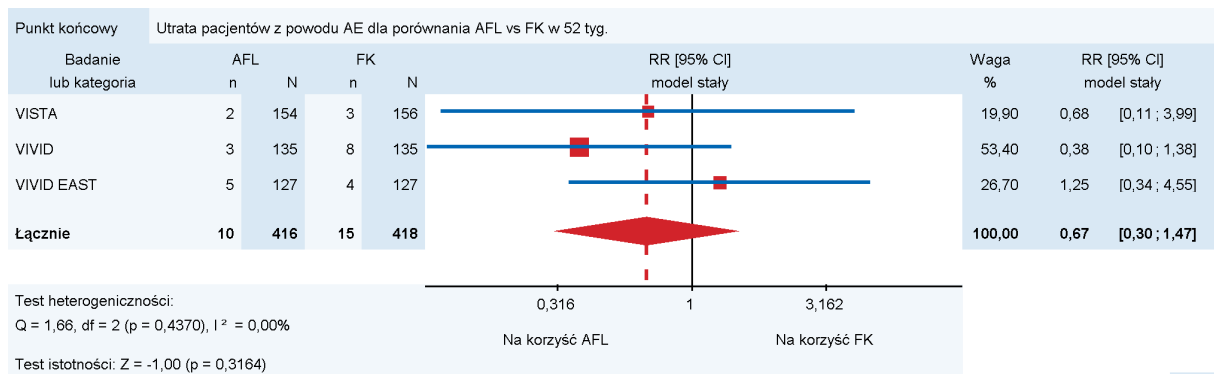
**Wykres 58.**  
Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 (widzenie do dali) dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.



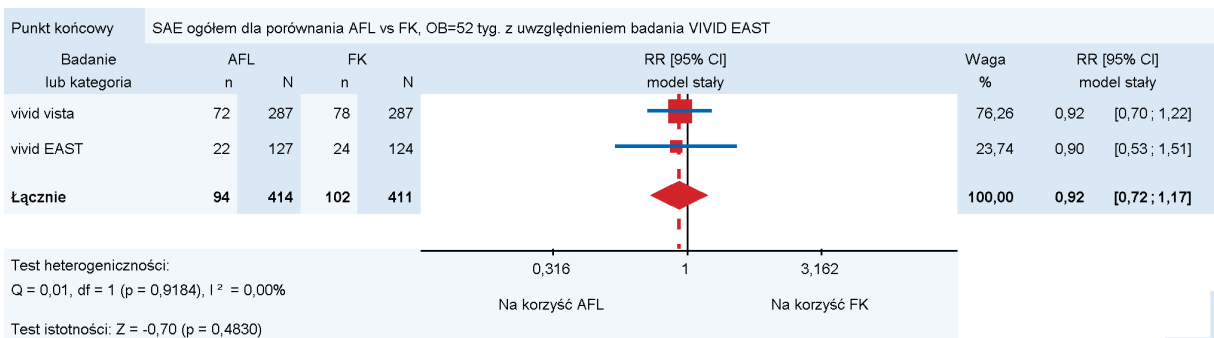
**Wykres 59.**  
Utrata pacjentów z badania ogółem dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.



**Wykres 60.**  
Utrata pacjentów z badania z powodu AE dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.



**Wykres 61.**  
SAE ogółem dla porównania AFL vs FK w 52. tyg.



## A.6. Dodatkowe materiały

### A.6.1. Skale do oceny ostrości wzroku

Tabela 87.

Skale stosowane do oceny ostrości wzroku i sposoby zapisu wyników [146]

Zakresy ostrości wzroku	Snellen			EDTRS (4 m)	logMAR
	Zapis dziesiętny	20 Ft <sup>a</sup>	5 m		
Prawidłowa ostrość wzroku	1,6	20/12,5	5/3,2	4/2,5	-0,2
	1,25	20/16	5/4	4/3	-0,1
	1,0	20/20	5/5	4/4	0,0
	0,8	20/25	5/6,3	4/5	0,1
Łagodne zaburzenie ostrości wzroku	0,63	20/32	5/8	4/6,3	0,2
	0,5	20/40	5/10	4/8	0,3
	0,4	20/50	5/12,5	4/10	0,4
	0,32	20/63	5/16	4/12,5	0,5
Umiarkowane zaburzenie ostrości wzroku	0,25	20/80	5/20	4/16	0,6
	0,20	20/100	5/25	4/20	0,7
	0,16	20/125	5/32	4/25	0,8
	0,125	20/160	5/40	4/32	0,9
Ciężkie zaburzenie ostrości wzroku	0,10	20/200	5/50	4/40	1,0
	0,08	20/250	5/63	4/50	1,1
	0,063	20/320	5/80	4/63	1,2
	0,05	20/400	5/100	4/80	1,3
Bardzo ciężkie zaburzenie ostrości wzroku	0,04	20/500–20/1000	5/125–5/250	4/100–4/200	1,4–1,7
Prawie ślepotą	0,016–0,01	20/1250–20/2000	5/320–5/500	4/250–4/400	1,8–2
Ślepotą	Brak poczucia światła ( <i>No light perception</i> )				

a) wartość wyrażona w stopach.

### A.6.2. Skale do oceny jakości życia

#### A.6.2.1 VFQ-25

Kwestionariusz NEI VFQ-25 (*National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire*), składa się z 25 pytań, które pozwalają na ocenę różnych aspektów funkcjonowania wzrokowego oraz 6 opcjonalnych pytań dodatkowych, które dotyczą oceny wykonywania aktywności opartych na ostrości bliskiego i dalekiego widzenia. [147] Cały kwestionariusz podzielony jest na 12 podskal, z których 1 związana jest z oceną ogólnego stanu zdrowia, a 11 pozostałych dotyczy:

- ogólnej oceny wzroku,
- trudności w wykonywaniu aktywności opartych na ostrości bliskiego i dalekiego widzenia,
- trudności w prowadzeniu pojazdów,
- niezależności funkcjonowania w zakresie aktywności związanych ze wzrokiem,
- funkcjonowania społecznego,
- ograniczenia w pełnieniu dotychczasowej roli,
- ograniczenia widzenia barw i widzenia peryferyjnego,
- bólów gałki ocznej,
- zaburzeń zdrowia psychicznego, związanych ze wzrokiem. [147, 148]

Każda z podskal oceniana jest w zakresie od 0 do 100 punktów, gdzie wynik równy 100 oznacza najlepsze funkcjonowanie wzrokowe, natomiast wynik równy 0 oznacza najgorsze funkcjonowanie. Jeśli poszczególne pytania oceniane są w różnym zakresie punktów (np. 1–5 lub 1–6), uzyskany wynik przeliczany jest na odpowiadający zakresowi 1 do 100, a łączny wynik VFQ-25 jest średnią spośród odpowiedzi na wszystkie pytania, z wyjątkiem pytania dotyczącego ogólnego stanu zdrowia. [116, 147, 148]

#### A.6.2.2 EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D (*The Euro Quality of Life Questionnaire*) umożliwia badanym pacjentom samodzielną ocenę jakości życia w 5 kategoriach, takich jak:

- ruchomość,
- samodzielna opieka (samodzielne mycie lub ubieranie się),
- zwyczajowa aktywność (związaną z pracą, nauką, obowiązkami domowymi, rodziną lub wypoczynkiem),
- ból lub dyskomfort,
- lęk lub depresja. [130, 149]

Pacjenci dokonują również samodzielnej oceny swojego aktualnego (w dniu wypełniania kwestionariusza) stanu zdrowia za pomocą tzw. wizualnej skali analogowej (*visual analogue scale*, VAS). Ocena dokonywana w zakresie od 0 (najgorszy możliwy stan zdrowia, jaki pacjent może sobie wyobrazić) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia). Pacjent jest proszony o zaznaczenie znakiem „X” deklarowanej wartości na przedstawionej w kwestionariuszu podziałce, zawierającej wartości od 0 do 100. [149]

#### A.6.2.3 DRSS

Skala ETDRS-DRSS (*ETDRS Diabetic Retinopathy Severity Score*) została zaproponowana w badaniu ETDRS i służy do oceny stopnia nasilenia DR. Ocenie podlegają m.in.: wewnątrzsiatkówkowe nieprawidłowości mikronaczyniowe, krwawienia i/lub mikrotętniaki oraz paciorkowatość naczyń – cechy najważniejsze w przewidywaniu progresji choroby. W oryginalnej skali

wyróżniono 13 poziomów nasilenia DR (od braku DR do ciężkiego krwawienia szklistkowego), z kolei w każdym z nich wyróżniono dodatkowo pomniejsze poziomy nasilenia (a–d), zależne od obserwowanych zmian. Dodatkowo cała skala została podzielona na ogólne, nieliniowe poziomy nasilenia choroby (10–90, gdzie 10 oznacza brak jakichkolwiek cech retinopatii, a 90 chorobę na tyle zaawansowaną, że niemożliwa jest nawet ocena, czy doszło do odklejenia się siatkówki w centralnej części plamki). [150, 151] W uproszczonej wersji skali można wyróżnić 5 poziomów nasilenia choroby – tę wersję skali, wraz z przypisanymi do niej poziomami w oryginalnej wersji skali DRSS przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 88). [152, 153]

**Tabela 88.**  
**Uproszczona wersja skali ETDRS-DRSS [150, 152, 153]**

Poziomy	Nasilenie choroby	Definicja
10, 14, 15	Brak wyraźnych cech DR	Brak mikrotętniaków i innych cech DR
20	Minimalne nasilenie DR	Obecne jedynie mikrotętniaki
35 <sup>a</sup> , 43, 47	DR łagodna do umiarkowanej	Oprócz m krotętniaków możliwa również obecność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• krwawień wewnątrzsiatkówkowych (wysięki twarde i miękkie),</li> <li>• paciorkowatości naczyń żylnych</li> </ul>
53	Ciężka NPDR	Obecność któregośkolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;20 krwawień we wszystkich 4 kwadrantach fotografii dna oka,</li> <li>• wyraźnej paciorkowatości naczyń żylnych w ≥2 kwadrantach,</li> <li>• wydatnej paciorkowatości naczyń żylnych w ≥1 kwadrancie oraz brak cech PDR</li> </ul>
61, 65, 71, 75, 81, 85	PDR	Nagle, niewytłumaczalne pogorszenie ostrości wzroku lub obecność jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>• neowaskularyzacji,</li> <li>• krwotoków przedsiatkówkowych lub do ciała szklistego</li> </ul>
90	Brak możliwości oceny	–

DR – retinopatia cukrzycowa; NPDR – nieproliferacyjna re inopatia cukrzycowa; PDR – proliferacyjna retinopatia cukrzycowa  
a) kwalifikacja DR na poziomi 35 lub wyższych zawsze wymaga obecności mikrotętniaków

## A.7. Badania kliniczne w toku

Nie zidentyfikowano badań w toku spełniających kryteria włączenia.

## A.8. Formularze do ekstrakcji danych z badania

**Tabela 89.**  
**Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych**

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		Wartość p
		X	Y	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.



**Tabela 90.**  
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Ob [tyg.]	X		Y		Wartość p
		N	Średnia ( $\pm$ SD)	N	Średnia ( $\pm$ SD)	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

## A.9. Badania wykluczone z analizy klinicznej

**Tabela 91.**  
Badania wykluczone z analizy

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	<b>Massin 2010 [154]</b>	inne	abstrakt do badania RESTORE, brak nowych wyników
2.	<b>Bressler 2012 [155]</b>	interwencja	analiza dodatkowa do badania DRRCR.net, niewłaściwa interwencja, RAN + laser
3.	<b>Bressler 2016 [156]</b>	interwencja	niewłaściwa interwencja, RAN + laser
4.	<b>Bressler 2016 [157]</b>	interwencja	analiza dodatkowa do badania DRRCR.net, niewłaściwa interwencja, RAN + laser
5.	<b>Do 2011 [158]</b>	interwencja	badanie DA VINCI, niewłaściwa interwencja, AFL podawany w 3 comiesięcznych iniekcjach, a następnie co 2 miesiące
6.	<b>Do 2012 [159]</b>	interwencja	publikacja dodatkowa do badania DA VINCI, niewłaściwa interwencja, AFL podawany w 3 comiesięcznych iniekcjach, a następnie co 2 miesiące
7.	<b>Elman 2012 [160]</b>	interwencja	publikacja dodatkowa do badania DRRCR.net, niewłaściwa interwencja, RAN + laser
8.	<b>Elman 2015 [161]</b>	interwencja	niewłaściwa interwencja, RAN + laser
9.	<b>Gonzalez 2015 [162]</b>	interwencja	badanie DA VINCI, niewłaściwa interwencja, AFL podawany w 3 comiesięcznych iniekcjach, a następnie co 2 miesiące
10.	<b>Heier 2016 [163]</b>	interwencja	niewłaściwa interwencja, niewłaściwa dawka RAN (0,3 mg)
11.	<b>Prunte 2015 [164]</b>	interwencja	badanie RETAIN, niewłaściwe porównanie: RAN PRN vs RAN TE
12.	<b>Ricci 2014 [165]</b>	interwencja	abstrakt do wykluczonego badania RETAIN, niewłaściwe porównanie: RAN PRN vs RAN TE
13.	<b>Sophie 2015 [166]</b>	interwencja	analiza post-hoc do wykluczonego badania RIDE/RISE, niewłaściwe dawki RAN (0,5 i 0,3 mg)
14.	<b>Wells 2015 [131]</b>	interwencja	niewłaściwa interwencja, niewłaściwa dawka RAN (0,3 mg)
15.	<b>Wells 2016 [132]</b>	interwencja	niewłaściwa interwencja, niewłaściwa dawka RAN (0,3 mg)
16.	<b>Wells 2016 [167]</b>	interwencja	niewłaściwa interwencja, niewłaściwa dawka RAN (0,3 mg)
17.	<b>Wise 2016 [168]</b>	interwencja	opracowanie dot. wykluczonego badania Protocol T, niewłaściwa dawka RAN (0,3 mg)

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
18.	Wykoff 2015 [169]	interwencja	opracowanie dot. wykluczonego badania Protocol T, niewłaściwa dawka RAN (0,3 mg)
19.	Chen 2016 [170]	język	publikacja w języku chińskim
20.	Aflibercept (Eylea) and diabetic macular oedema 2015 [171]	metodyka	praca poglądowa
21.	Berger 2013 [172]	metodyka	abstrakt, opis wykluczonego badania RESPOND
22.	Berger 2015 [173]	metodyka	badanie RESPOND, niewłaściwa metodyka, brak zaślepienia
23.	Boixadera 2013 [174]	metodyka	abstrakt, faza wydłużona (extension) do badania RESTORE, większość pacjentów z obu ramion wcześniejszej fazy badania otrzymywała RAN
24.	Bressler 2016 [175]	metodyka	analiza zbiorcza badań RESTORE, RIDE i RISE
25.	Chong 2013 [176]	metodyka	abstrakt, faza wydłużona (extension) do badania RESTORE, większość pacjentów z obu ramion wcześniejszej fazy badania otrzymywała RAN
26.	Comyn 2014 [139]	metodyka	badanie LUCIDATE, niewłaściwa metodyka, brak zaślepienia
27.	Do 2013 [177]	metodyka	publikacja dodatkowa do wykluczonego badania READ-2, wyniki raportowane po 36 mies.
28.	Kleijnen 2015 [178]	metodyka	abstrakt do przeglądu systematycznego
29.	Lopez-Galvez 2014 [179]	metodyka	abstrakt do wykluczonego badania Re-Des, brak zaślepienia, brak publikacji pełnotekstowej
30.	Massin 2013 [180]	metodyka	abstrakt, faza wydłużona (extension) do badania RESTORE, większość pacjentów z obu ramion wcześniejszej fazy badania otrzymywała RAN
31.	Midena 2014 [181]	metodyka	abstrakt, analiza zbiorcza badań VISTA i VIVID, brak nowych wyników
32.	Mitchell 2014 [182]	metodyka	abstrakt do przeglądu systematycznego
33.	Mitchell 2015 [183]	metodyka	faza wydłużona (extension) do badania RESTORE, większość pacjentów z obu ramion wcześniejszej fazy badania otrzymywała RAN
34.	Nash 2014 [184]	metodyka	niewłaściwa metodyka, opis analiz statystycznych
35.	Nguyen 2009 [140]	metodyka	badanie READ-2, niewłaściwa metodyka, brak zaślepienia, główne wyniki raportowane po 6 mies.
36.	Nguyen 2010 [185]	metodyka	publikacja dodatkowa do wykluczonego badania READ-2, wyniki raportowane po 24 mies.
37.	Rehak 2014 [186]	metodyka	abstrakt, analiza zbiorcza badań VISTA i VIVID, brak nowych wyników
38.	Schmidt-Erfurth 2014 [187]	metodyka	faza wydłużona (extension) do badania RESTORE, większość pacjentów z obu ramion wcześniejszej fazy badania otrzymywała RAN
39.	Sivaprasad 2014 [188]	metodyka	niewłaściwa metodyka, retrospektywna analiza zbiorcza badań dot. RAN
40.	Turkoglu 2015 [189]	metodyka	niewłaściwa metodyka, wyniki raportowane po 6 mies., brak zaślepienia
41.	Varano 2014 [190]	metodyka	abstrakt, analiza zbiorcza badań VISTA i VIVID, brak nowych wyników

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
42.	<b>Wykoff 2015 [191]</b>	metodyka	abstrakt, analiza zbiorcza badań VISTA i VIVID, brak nowych wyników
43.	<b>Ziemssen 2014 [192]</b>	metodyka	niewłaściwa metodyka, retrospektywna analiza zbiorcza badan dot. RAN
44.	<b>Figueira 2016 [193]</b>	populacja	niewłaściwa populacja, pacjenci z wysokim ryzykiem PDR
45.	<b>Gross 2015 [194]</b>	populacja	niewłaściwa populacja, pacjenci z PDR
46.	<b>Sivaprasad 2015 [195]</b>	populacja	niewłaściwa populacja, pacjenci z wysokim ryzykiem PDR
47.	<b>Yan 2016 [196]</b>	populacja	niewłaściwa populacja, pacjenci z PDR
48.	<b>Avery 2016 [133]</b>	typ publikacji	przegląd systematyczny
49.	<b>Boyer 2013 [197]</b>	typ publikacji	przegląd niesystematyczny
50.	<b>Chen 2014 [198]</b>	typ publikacji	przegląd systematyczny
51.	<b>Erratum 2013 [199]</b>	typ publikacji	sprostowanie do badania Mitchell 2013, brak interesujących informacji
52.	<b>Ford 2013 [64]</b>	typ publikacji	przegląd systematyczny
53.	<b>Gardner 2011 [200]</b>	typ publikacji	komentarz do badania RESTORE
54.	<b>Goodart 2007 [201]</b>	typ publikacji	publ kacja w postaci abstraktu, brak interesujących wyników
55.	<b>Hashmonay 2014 [202]</b>	typ publikacji	list
56.	<b>Keating 2015 [203]</b>	typ publikacji	praca pogładowa
57.	<b>Kitchens 2016 [204]</b>	typ publikacji	przegląd niesystematyczny
58.	<b>Korobelnik 2015 [134]</b>	typ publikacji	przegląd systematyczny
59.	<b>Mayor 2013 [205]</b>	typ publikacji	komentarz do badania RESTORE
60.	<b>McAllister 2014 [206]</b>	typ publikacji	abstrakt do badań VISTA i VIVID, brak nowych wyników
61.	<b>Milne 2012 [207]</b>	typ publikacji	przegląd systematyczny, raport HTA
62.	<b>Mitchell 2010 [208]</b>	typ publikacji	abstrakt do badania RESTORE, brak nowych wyników
63.	<b>Mitchell 2014 [209]</b>	typ publikacji	przegląd systematyczny, wytyczne praktyki klinicznej
64.	<b>Ollendorf 2013 [135]</b>	typ publikacji	przegląd systematyczny
65.	<b>Penedones 2014 [210]</b>	typ publikacji	przegląd systematyczny
66.	<b>Regnier 2014 [136]</b>	typ publikacji	przegląd systematyczny
67.	<b>Song 2015 [211]</b>	typ publikacji	przegląd systematyczny, niewłaściwa populacja
68.	<b>Stewart 2015 [212]</b>	typ publikacji	praca pogładowa
69.	<b>Thomas 2013 [213]</b>	typ publikacji	praca pogładowa
70.	<b>Thulliez 2014 [214]</b>	typ publikacji	przegląd systematyczny
71.	<b>Thulliez 2015 [215]</b>	typ publikacji	przegląd systematyczny
72.	<b>Virgili 2012 [137]</b>	typ publikacji	przegląd systematyczny
73.	<b>Virgili 2014 [138]</b>	typ publikacji	przegląd systematyczny

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
74.	Wang 2012 [216]	typ publikacji	przegląd systematyczny
75.	Yanagida 2014 [217]	typ publikacji	przegląd systematyczny

