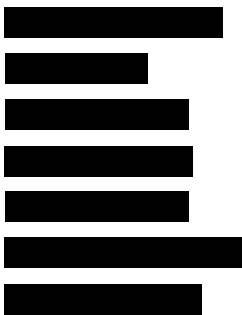


ANALIZA KLINICZNA

RANIBIZUMAB (LUCENTIS®) W LECZENIU CUKRZYCOWEGO OBRZĘKU PLAMKI

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 19.04.2017

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] kontrola prac, opracowanie metodyki przeglądu, formułowanie treści analizy
[REDACTED] kwalifikacja badań, ekstrakcja danych, obliczenia
[REDACTED] kwalifikacja badań, charakterystyka badań włączonych, ekstrakcja danych
[REDACTED] kwalifikacja badań, charakterystyka badań włączonych, ekstrakcja danych
[REDACTED] badania w toku, poszerzona analiza bezpieczeństwa, definicje punktów końcowych

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland sp. z o.o.

Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska

Zamawiającego reprezentowała:

Anna Radziwiłska-Muc

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	10
1. WSTĘP.....	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	15
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	15
2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej	15
2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	17
2.3. Wyszukiwanie badań	18
2.4. Strategia wyszukiwania.....	18
2.5. Przeszukane źródła informacji medycznej.....	18
2.6. Selekcja odnalezionych publikacji.....	19
2.7. Ocena wiarygodności badań.....	19
2.8. Ekstrakcja danych	20
2.9. Analiza statystyczna.....	20
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	22
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	22
3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	24
3.2.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego.....	27
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	30
4.1. Wyniki analizy skuteczności.....	30
4.1.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku	30
4.1.2. Grubość siatkówki w polu centralnym (CRT)	32
4.1.3. Jakość życia.....	32
4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	32
4.2.1. Ogólny profil bezpieczeństwa	32
4.2.2. Zdarzenia niepożądane o charakterze układowym związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF.....	34
5. ANALIZA SKUTECZNOŚCI DŁUGOTERMINOWEJ	37

5.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku	37
5.2. Grubość siatkówki w polu centralnym	39
5.3. Jakość życia	40
5.4. Profil bezpieczeństwa	40
6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	42
7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	44
8. WNIOSKI KOŃCOWE	48
9. OGRANICZENIA.....	50
10. Dyskusja	51
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....	55
12. BIBLIOGRAFIA	56
SPIS TABEL	59
SPIS WYKRESÓW	61
SPIS RYSUNKÓW.....	63
ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA.....	64
A.1. Strategia wyszukiwania badań.....	64
A.1.1. Przeszukanie baz bibliograficzno-abstraktowych	64
A.1.2. Dodatkowe źródła danych.....	66
A.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	68
ANEKS B. SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTKA BADAŃ WŁĄCZONYCH.....	74
ANEKS C. SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ	91
C.1. Badania randomizowane.....	91
C.2. Opracowania wtórne	93
ANEKS D. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	95
D.1. Wyniki analizy skuteczności.....	95
D.1.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku	95
D.1.2. Grubość siatkówki w polu centralnym (CRT)	98
D.2. Jakość życia	98
D.2.1. NEI-VFQ 25.....	98
D.2.2. EQ-5D	100
D.2.3. TTO	100
D.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	101

D.3.1.	Ogólny profil bezpieczeństwa	101
D.3.2.	Zdarzenia niepożądane o charakterze układowym związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF.....	104
ANEKS E.	WYKRESY METAANALIZ.....	108
E.1.	Skuteczność	108
E.2.	Bezpieczeństwo	112
ANEKS F.	BADANIA KLINICZNE W TOKU	122
ANEKS G.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....	129
G.1.	Skuteczność	129
G.2.	Bezpieczeństwo	130
G.3.	Skale do oceny jakości życia	131
G.3.1.	NEI VFQ-25.....	131
G.3.2.	EQ-5D	132
G.3.3.	TTO	132
ANEKS H.	FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ.....	133
H.1.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	133
H.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane).....	134
H.3.	Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR	137
ANEKS I.	FORMULARZE DO EKSTRAKЦИИ DANYCH Z BADANIA.....	139
I.1.	Formularz do charakterystyki badań.....	139
I.2.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	140
I.3.	Formularz do oceny danych ciągłych.....	140

INDEKS SKRÓTÓW

AAO	Amerykańska Akademia Okulistyki (<i>American Academy of Ophthalmology</i>)
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (<i>American Diabetes Association</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AFL	Aflibercept
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARVO	Stowarzyszenie zajmujące się badaniami ostrości widzenia i chorób oczu (<i>The Association for Research in Vision and Ophthalmology</i>)
ATE	Tętnicze zdarzenia tromboembolityczne (<i>Arterial thromboembolic events</i>)
BCVA	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (<i>Best corrected visual acuity</i>)
bd	Brak danych
BEW	Bewacyzumab
CCT	Kontrolowane badania kliczniczne (<i>Clinical controlled trial</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CRD	Centrum Badań i Rozwoju (<i>Center for Research & Development</i>)
CRT	Grubość siatkówki w centralnej części (<i>Central retinal thickness</i>)
CSME	Klinicznie znamienne obrzęk plamki (<i>Clinically significant macular edema</i>)
DBP	Rozkurczowe ciśnienie krwi (<i>Diastolic Blood Pressure</i>)

DD	Średnica tarczy nerwu wzrokowego (<i>Disc Diameter</i>)
DME	Cukrzycowy obrzęk plamki (<i>Diabetic macular edema</i>)
DR	Retinopatia cukrzycowa (<i>Diabetic Retinopathy</i>)
DRSS	Skala do oceny progresji retinopatii cukrzycowej (<i>Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESO	Europejskie Stowarzyszenie Okulistyczne (<i>European Society of Ophthalmology</i>)
ETDRS	Badanie kliniczne dotyczące wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej (<i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceniający jakość życia (<i>The Euro Quality of Life Questionnaire</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated Hemoglobin</i>)
HRQoL	Kwestionariusz oceniający jakość życia (<i>Health Related Quality of Life</i>)
ICO	Międzynarodowa Rada Okulistyki (<i>International Council of Ophthalmology</i>)
INR	Znormalizowany czas protrombinowy
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to treat analysis</i>)
IVR	Iniekcja ranibizumabu do ciała szklistego (<i>intravitreal ranibizumab</i>)
LPC	Terapia laserowa
MD	Średnia różnica (<i>Median difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)

MID	Minimalna istotna różnica (<i>Minimal Important Difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NEI VFQ-25	Kwestionariusz składający się z 25 pytań dotyczących ogólnego poczucia zdrowia, oceny widzenia (<i>National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire</i>)
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
NNH	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>)
NNT	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>)
NPDR	Nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa
OB	Okres obserwacji
OCT	Optyczna koherentna tomografia (<i>Optical coherence tomography</i>)
p	Poziom istotności statystycznej
PASCAL	Terapia laserem typu Plus Pattern Scan Laser
PDR	Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (<i>Proliferative Diabetic Retinopathy</i>)
PEG	Pegabtanib
PICO	Populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, intervention, comparator, outcomes</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem badania (<i>Per protocol</i>)
PRP	Rozległe leczenie laserem (<i>Pan-Retinal Photocoagulation</i>)
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
RAN	Ranibizumab

RCO	Królewska Akademia Okulistyczna (Royal Collage of Ophthalmologists)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
PRN	Podawane w razie potrzeby (<i>Pro re nata</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
SBP	Skurczowe ciśnienie krwi (<i>Systolic Blood Pressure</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
TA	Acetonid triamicinolonu (<i>Triamcinolone acetonide</i>)
T&E	Lecz i wydłużaj odstępy między dawkami (<i>Treat and extend</i>)
TTO	Kwestionariusz oceniający jakość życia w danej chwili (<i>Time trade-off Questionnaire</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
VA	Ostrość wzroku (<i>Visual acuity</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (<i>Visual Analogue sacale</i>)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
VMT	Trakcja witreomakularna (<i>vitreomacular traction</i>)
VR-QoL	Kwestionariusz oceniający jakość życia (<i>Voice-Related Quality of Life</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu (RAN) w porównaniu z fotokogulacją laserową (LPC) w leczeniu rozlanego, klinicznie znamienego cukrzycowego obrzęku plamki (DME) 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

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce (AOTMiT, 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane i inne) w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych (RCT), umożliwiających bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa RAN względem LPC. Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. W ramach niniejszej analizy poszukiwano również przeglądów systematycznych umożliwiających ilościową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RAN vs LPC w analizowanej populacji, a także badań porównawczych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 896 pozycji, z czego, w wyniku wieloetapowej selekcji, kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 7 badań RCT bezpośrednio porównujących RAN z LPC, oraz 13 przeglądów systematycznych. Nie odnaleziono natomiast badań porównawczych oceniających efektywność rzeczywistą RAN względem LPC. Wszystkie odnalezione badania RCT prowadzono w układzie grup równoległych. Spośród odnalezionych prac 2 badania prowadzono w reżimie podwójnego zaślepienia, w 1 pracy zaślepiono wyłącznie personel oceniający wyniki, zaś pozostałe prace stanowiły badania otwartej próby. Populację badaną w odnalezionych pracach stanowili dorośli pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2, z DME o typie ogniskowym lub rozlanym. Łącznie we wszystkich badaniach uczestniczyło 463 pacjentów przydzielonych losowo do grupy przyjmującej RAN oraz 445 chorych poddawanych LPC. Populację badaną w przeważającej części stanowiły kobiety w wieku średnio >60 lat, ze średnim stężeniem HbA1c <8%, średnim BCVA w przedziale 73–43 liter na tablicy ETDRS i CRT >400 µm. W większości prac okres leczenia/obserwacji wynosił 12 miesięcy, za wyjątkiem dwóch badań, w których pacjentów leczono przez 6 miesięcy. Pierwszorzędowym punktem końcowym w większości badań była średnia zmiana BCVA na koniec badania (vs *baseline*) lub uśredniona zmiana BCVA z poszczególnych wizyt (vs *baseline*). W badaniu Turkoglu 2015 pierwszorzędowym punktem końcowym była natomiast zmiana jakości życia w skali NEI-VFQ, zaś w badaniu LUCIDATE ocena anatomiczna siatkówki. Większość badań została zaprojektowanych do wskazania przewagi RAN nad LPC w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (*superiority*), z wyjątkiem badania Turkoglu 2015, w którym nie przedstawiono informacji odnośnie do testowanej hipotezy. Ocena ryzyka

błędu systematycznego różniła się między ocenianymi pracami, w dwóch badaniach (RESTORE i REVEAL) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie, zaś w pozostałych pracach za domeny o potencjalnie wysokim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego uznano: zaślepienie oceny wyników, kompletność danych oraz selektywne raportowanie wyników.

■ Wyniki analizy skuteczności

Metaanaliza wyników wykazała, że RAN w porównaniu z LPC pozwala na uzyskanie lepszej ostrości wzroku wyrażonej statystycznie:

- wyższą poprawą w odniesieniu do liczby przeczytanych liter na tablicy EDTRS na końcu badania (WMD = 5,75 liter [4,40; 7,10]),
- wyższą uśrednioną poprawą w odniesieniu do liczby przeczytanych liter na tablicy EDTRS dla odczytów dokonywanych od 1. do 12. miesiąca badania względem wartości wyjściowej (WMD = 4,96 liter [3,75; 6,17]),
- wyższym prawdopodobieństwem poprawy BCVA o ≥ 5 , ≥ 10 i ≥ 15 liter na tablicy ETDRS na końcu badania,
- większą redukcją ryzyka pogorszenia BCVA o ≥ 5 , ≥ 10 i ≥ 15 liter na tablicy ETDRS na końcu badania.

Przewagę RAN nad LPC w odniesieniu poprawy BCVA na końcu badania wykazano również w analizie warstwowej dla subpopulacji pacjentów o charakterystyce zbliżonej do populacji docelowej, w tym u chorych z DME rozlanym (WMD = 5,66 liter [3,97; 7,35]), bez makulopatii niedokrwiennej (WMD = 4,86 liter [3,09; 6,62]) oraz z BCVA > 73 (WMD = 3,26 liter [0,33; 6,19]).

Ponadto RAN w porównaniu z LPC prowadził do zmniejszenia obrzęku siatkówki wyrażonego statystycznie redukcją CRT (MD = -43,65 μm [-63,24; -24,07]), a także poprawiał jakość życia mierzona wg kwestionariusza NEI-VFQ 25 (WMD = 5,05 [2,68; 7,42]). Nie stwierdzono natomiast różnicy pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do zmiany jakości życia ocenianej wg kwestionariuszy EQ-5D oraz TTO.

Wyniki fazy przedłużonej badania RESTORE wskazują, iż wśród pacjentów leczonych RAN w schemacie PRN przez 36 mies. poprawa BCVA mierzona liczbą dodatkowo przeczytanych liter na tablicy ETDRS, utrzymuje się w czasie i nie zależy od wyjściowej charakterystyki pacjentów. Odsetek oczu z poprawą BCVA na koniec badania był zbliżony w ocenianych grupach pacjentów, jednak wśród chorych, leczonych uprzednio LPC, raportowano wyższy odsetek oczu z pogorszeniem BCVA niż u chorych leczonych od początku RAN (pogorszenie BCVA ≥ 10 liter: 2% RAN vs 8% LPC \rightarrow RAN).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy RAN i LPC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 1,18 [0,95; 1,47]), w tym zdarzeń o charakterze:
 - okulistycznym (RR = 1,21 [0,98; 1,49]),
 - nieokulistycznym (RR = 0,95 [0,81; 1,11]),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 1,34 [0,94; 1,91]), w tym zdarzeń o charakterze:
 - okulistycznym (RR = 0,43 [0,08; 2,37]),
 - nieokulistycznym (RR = 1,06 [0,55; 2,05]),

- w odniesieniu do utraty z badania z:
 - dowolnej przyczyny (RR = 0,66 [0,38; 1,14]),
 - z powodu wystąpienia AE (RR = 0,64 [0,32; 1,28]).

Nie stwierdzono również różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu (RR = 1,04 [0,31; 3,51]). Stosowanie RAN w porównaniu z LPC wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia krwotoku do ciała szklстого (RR = 0,37 [0,15; 0,94]) oraz wyższym ryzykiem wystąpienia okulistycznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR = 1,48 [1,00; 2,21]) i wyższym ryzykiem wystąpienia krwotoku podspojówkowego (RR = 3,20 [1,58; 6,49]). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek z badań włączonych do analizy należały: ból oka, krwawienia doszklistkowe i podspojówkowe, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz zapalenie nosogardła. Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o charakterze układowym, związanych z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF.

W trakcie trwania fazy przedłużonej badania RESTORE u około 64% pacjentów odnotowano wystąpienie działania niepożądanego okulistycznego, z czego zdarzenia o ciężkim nasileniu raportowano odpowiednio u 4% osób. Wartości te były zbliżone do obserwacji z fazy RCT. Jednocześnie działania niepożądane nieokulistyczne wystąpiły u 82% pacjentów, z czego zdarzenia o ciężkim nasileniu raportowano u 36% badanych. Do najczęściej występujących SAE nieokulistycznych należały zaburzenia pracy serca oraz zaburzenia naczyniowe, przy czym ryzyko zaobserwowanych zdarzeń było porównywalne u pacjentów leczonych uprzednio RAN oraz stosujących LPC w trakcie badania podstawowego.

■ Wnioski końcowe

RAN jest terapią o udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów z DME, która w porównaniu z LPC przyczynia się do większej poprawy najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, poprawy parametrów anatomicznych siatkówki a w konsekwencji poprawy jakości życia chorych. RAN w zarejestrowanej dawce podawany w schemacie PRN posiada dobry profil bezpieczeństwa i nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, działań okulistycznych, a także działań szczególnego zainteresowania o charakterze układowym, związanych z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu (RAN) w porównaniu z fotokogulacją laserową (LPC) w leczeniu rozlanego, klinicznie znamionego 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 \leq 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 zobrazowano w tabeli poniżej (Tabela 1). Uzasadnienie definicji populacji docelowej oraz wyboru komparatorów i miar efektu klinicznego oraz bezpieczeństwa przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego zaprezentowanego w osobnym dokumencie.

Tabela 1.
Schemat planowanej analizy klinicznej

Obszar analizy		Szczegóły
Populacja		Dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym 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 \leq 8%.
Interwencja		Ranibizumab w dawce 0,5 mg podawany we wstrzyknięciach doszklistkowych (0,05 ml) co najmniej w 4-tygodniowych odstępach dla danego oka – do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby. Następnie <i>pro re nata</i> .
Komparatory		Fotokoagulacja laserowa (LPC)
Punkty końcowe	Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana BCVA, • odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o \geq5 liter, • odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o \geq10 liter, • odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o \geq15 liter, • odsetek oczu z pogorszeniem widzenia o \geq5 liter, • odsetek oczu z pogorszeniem widzenia o \geq10 liter, • odsetek oczu z pogorszeniem widzenia o \geq15 liter, • zmiana CRT, • utrata wzroku, • zmiana jakości życia (w skali NEI-VFQ, TTO, EQ-5D)

Obszar analizy	Szczegóły
<p>Analiza bezpieczeństwa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem, • AE ogółem okulistyczne*, • AE ogółem nieokulistyczne*, • SAE ogółem, • SAE ogółem okulistyczne, • SAE ogółem nieokulistyczne, • zgony, • utrata z badania ogółem, • utrata z powodu AE, • AE o charakterze układowym, związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF (proteinuria, zgon naczyniowy, migotanie przedsionków, krwawienie poza okiem, niewydolność serca, nadciśnienie, przemijający atak niedokrwienny, zawał serca, żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, choroby naczyń, choroby serca, zdarzenia mózgowo-naczyniowe)*, • najczęściej występujące zdarzenia AE (AE, które wystąpiły u $\geq 10\%$ badanych)* <p>*W podziale na AE, SAE oraz AE związane z leczeniem</p>

Pro re nata – podawane w razie potrzeby (PRN).

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. 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,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych.

2.2. 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.

2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamienym 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 ≤ 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 odpowiadających ściśle populacji docelowej do analizy klinicznej włączano prace przeprowadzone na populacji szerszej, zgodnie z zasadą przeprowadzania oceny w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe.

Interwencja

Ranibizumab w dawce 0,5 mg podawany we wstrzyknięciach doszklistkowych (0,05 ml) co najmniej w 4-tygodniowych odstępach dla danego oka – do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby. Następnie *pro re nata*, tj. w zależności od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych.

Komparatory

Fotokoagulacja laserowa w monoterapii.

Punkty końcowe

- Analiza skuteczności (dane zbierane na koniec okresu obserwacji):
 - Zmiana BCVA,
 - odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o ≥ 5 liter,
 - odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o ≥ 10 liter,
 - odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o ≥ 15 liter,
 - odsetek oczu z pogorszeniem widzenia o ≥ 5 liter,
 - odsetek oczu z pogorszeniem widzenia o ≥ 10 liter,
 - odsetek oczu z pogorszeniem widzenia o ≥ 15 liter,
 - zmiana CRT,
 - utrata wzroku,
 - zmiana jakości życia (w skali NEI-VFQ, TTO, EQ-5D)
- Analiza bezpieczeństwa:
 - AE ogółem (okulistyczne, nieokulistyczne),
 - SAE ogółem (okulistyczne, nieokulistyczne),
 - zgon,
 - utrata z badania ogółem,
 - utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - zdarzenia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów, w dowolnym badaniu,

- AE/SAE szczególnego zainteresowania klinicznego o charakterze układowym, związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF:
 - zdarzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic,
 - zdarzenia zakrzepowo-zatorowe żył,
 - zawał mięśnia sercowego,
 - zdarzenia mózgowo-naczyniowe ogółem,
 - udar mózgu,
 - przemijający napad niedokrwienny,
 - nadciśnienie,
 - niewydolność serca,
 - krwawienie poza okiem,
 - migotanie przedsionków,
 - zgon naczyniowy,
 - proteinuria,
 - choroby naczyń,
 - choroby serca.

Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez.

Włączone zostaną także przeglądy systematyczne literatury naukowej odnoszące się do ocenianej interwencji, w których dane dotyczące interwencji zestawiono ilościowo (metaanaliza, porównanie pośrednie) oraz badania przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo RAN względem LPC w codziennej praktyce klinicznej (dane typu *real world data*, RWD).

Pozostałe kryteria włączenia

W analizie uwzględnione zostaną dowody naukowe bez względu na formę publikacji, w tym: abstrakty konferencyjne, postery, publikacje uzupełniające do badań, w tym raporty z badań klinicznych.

Dodatkowe kryteria włączenia:

- badania opublikowane w języku polskim i angielskim,
- badania, w których wyniki raportowano po co najmniej 6 mies.,
- badania w populacji mieszanej pod względem etiologii pogorszenia wzroku, w których przeprowadzono analizę w warstwach ze względu na jednostkę chorobową.

2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:

- w których wyniki uzyskane w pacjentów leczonych różnymi preparatami z rodziny anty-VEGF raportowano łącznie, bez analizy warstwowej dla poszczególnych interwencji,
- porównujące różne dawki lub schematy tego samego leku (np. PRN vs T&E),

- RAN podawano w dawkach innych niż zarejestrowane w EMA,
- RAN lub LPC stosowano w skojarzeniu z inną formą terapii (w tym RAN+LPC).

2.3. Wyszukiwanie badań

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

2.4. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów. Ponadto, w żadnym z przeszukań nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziło dwóch analityków (MK, TN). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (PW). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1

2.5. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji naukowej, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT, korzystając 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:

- MEDLINE (przez PubMed),

- EMBASE,
- The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD (Center for Reviews and Dissemination),
- strony internetowe towarzystw okulistycznych i konferencji (AAO, ICO, ARVO, RCO, ESO, PTO),
- strony raportujące wyniki badań klinicznych, w tym strony producenta (FDA, EMA, NICE, Novartis).

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano: 23/24.02.2017 r., dla MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Library, oraz 28.02.2017 r. – dla pozostałych źródeł. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie A.1. Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzone 19.04.2017 roku wskazało na brak nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

2.6. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez przynajmniej 2 analityków. W selekcji uczestniczyło czterech analityków (MM, EŻ, KC, TN). 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 analityków (MM, TN). Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów trzech analityków decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy (EŻ, KC, TN). 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 (MM).

2.7. Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB, ang. *Risk of Bias*) zaproponowaną przez The Cochrane Collaboration. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność – i obejmuje siedem kluczowych parametrów:

- generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycie kodu alokacji,
- zaślepienie uczestników i personelu,
- zaślepienie osób oceniających wyniki,
- analiza danych niekompletnych,
- selektywne raportowanie wyników,
- i inne błędy metodyczne. [1]

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego, i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko. Badania z niepewną oceną RoB należy traktować jako badania o mniejszej mocy w metaanalizie. [1] Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie H.2. Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (EZ, TN), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (formularz przedstawiono w Aneksie H.3). [2] Oceny dokonał jeden analityk (KC).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność grup, płeć, wiek, czas trwania i postać DME, poziom HbA1c, średni wynik BCVA, grubość siatkówki, wcześniejsze stosowanie anty-VEGF lub zabiegów LPC, odsetek pacjentów z niedokrwienną makulopatią),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w Aneksie (Aneks I.1).

2.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało trzech analityków (EŻ, KC, TN) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Aneks I.2 i I.3). Poprawność ekstrakcji sprawdzali ci sami analitycy, w sposób krzyżowy. Kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (MK).

2.9. Analiza statystyczna

Dla każdego z badań wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi. W przypadku punktów ciągłych przedstawiano średnie wartości ocenianych parametrów

na koniec okresu obserwacji względem wartości wyjściowej lub wartości uśrednione dla odczytów dokonywanych od 1. do 12. miesiąca badania względem wartości wyjściowej (*mean average change*). Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W analizie uwzględniano różnice surowych średnich wartości uzyskanych na końcu badania wyłącznie w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci średnich zmian.

Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych, przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH. Wyniki porównań dla punktów końcowych ciągłych prezentowano natomiast w postaci wartości różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD), a pochodzące z meta analiz – w postaci średniej ważonej różnicy (WMD).

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

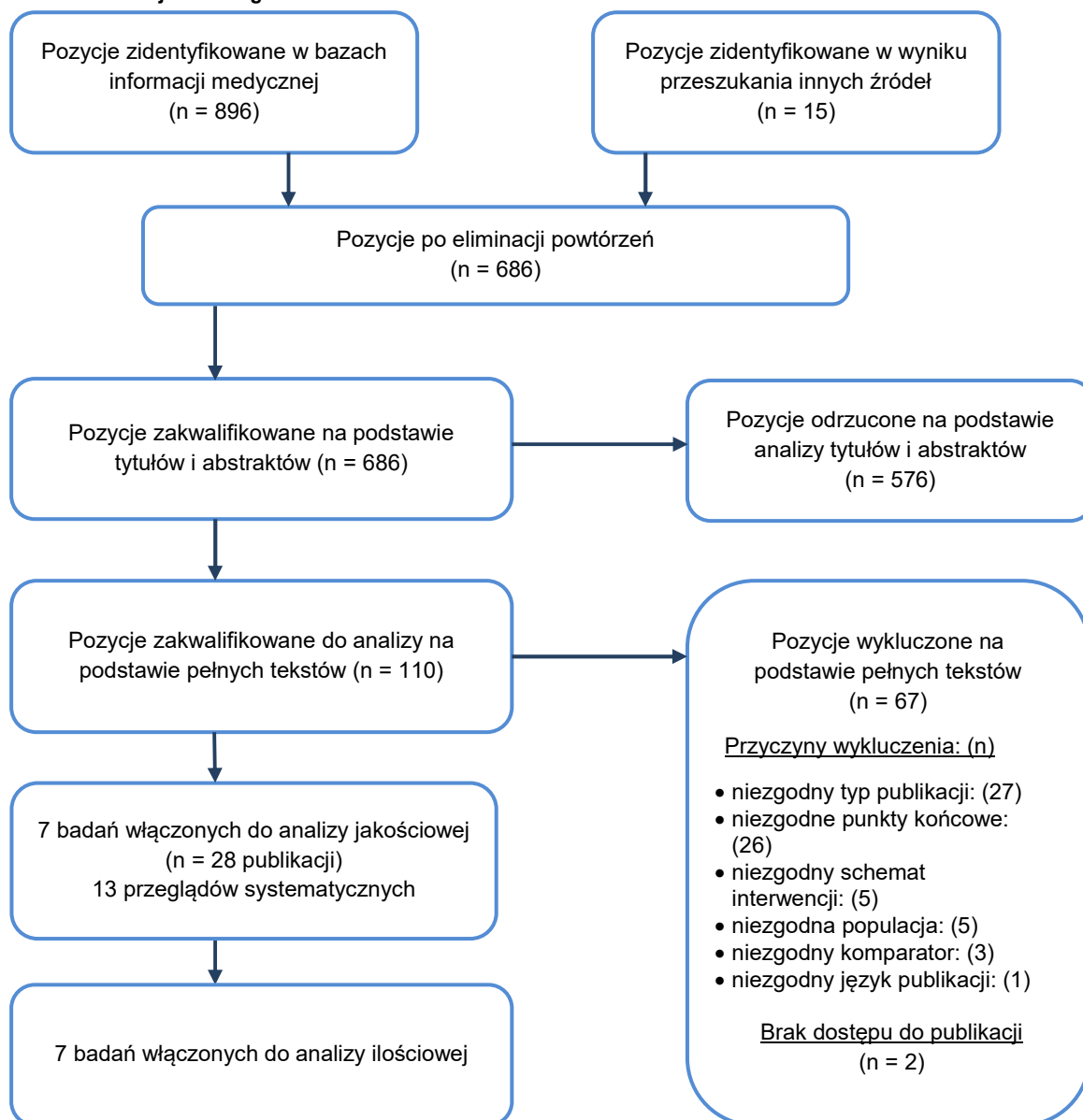
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 896 pozycji bibliograficznych, w tym powtarzające się tytuły. W wyniku wstępnej selekcji odnalezionych dowodów naukowych w oparciu o tytuły oraz abstrakty do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 110 publikacji. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy spełniło:

- 7 badań pierwotnych z randomizacją, opisanych łącznie w 28 doniesieniach naukowych,
- 13 przeglądów systematycznych.

W toku przeszukania nie odnaleziono natomiast badań porównawczych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniających kryteria włączenia.

Wszystkie zakwalifikowane badania zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Zidentyfikowano siedem badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo RAN w porównaniu z LPC w leczeniu pacjentów z DME:

- LUCIDATE [3, 4]
- READ-2 [5–9]
- RED-ES [10–13]
- RESPOND [14–17]
- RESTORE [18–28]
- REVEAL [29–31]
- Turkoglu 2015 [32]

Wszystkie odnalezione badania zaprojektowano jako próby kliniczne z randomizacją w układzie grup równoległych. Badania RESTORE i REVEAL prowadzono w reżimie podwójnego zaślepienia, z kolei w badaniu LUCIDATE zaślepiono wyłącznie personel oceniający wyniki, zaś pozostałe prace stanowiły badania otwartej próby. Większość badań prowadzono wielośrodkowo, wyjątek stanowią badania LUCIDATE i Turkoglu 2015.

Populację badaną w odnalezionych pracach stanowili dorośli pacjenci, z cukrzycą typu 1 lub 2, z DME o typie ogniskowym lub rozlanym (często bez jednoznacznego odniesienia do zajęcia centrum plamki), u których stwierdzono zaburzenia widzenia wynikające z DME. Łącznie we wszystkich badaniach udział wzięło 1200 pacjentów, z których 463 przydzielono losowo do grupy przyjmującej RAN w schemacie PRN, 445 do grupy, w której zastosowano wyłącznie LPC oraz 292 do grupy przyjmującej RAN w skojarzeniu z LPC, która nie była uwzględniana w niniejszej analizie. W badaniach uczestniczyły głównie kobiety w wieku średnio >60 lat, ze średnim stężeniem HbA1c <8%, średnim BCVA w przedziale 43–73 liter na tablicy ETDRS i CRT >400 µm, przy czym w badaniu Turkoglu 2015 populacja chorych wydaje się najbardziej obciążona (najniższe wyjściowe wartości BCVA, przy wysokim CRT).

We wszystkich badaniach RAN podawano w dawce 0,5 mg, najczęściej 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 z ramienia RAN w badaniach RESTORE i REVEAL, w celu utrzymania podwójnego zaślepienia, przeprowadzano także pozorowaną LPC na początku badania oraz podczas kolejnych wizyt, gdy spełnione zostały kryteria ETDRS do ponownego zabiegu (nie częściej niż co 12 tyg.), pacjenci z ramienia LPC otrzymywali natomiast pozorowaną iniekcję do ciała szklistego. W badaniu REVEAL dozwolone było zastosowanie leczenia ratunkowego w postaci zabiegu LPC, jednakże w tym przypadku leczenie RAN było przerywane. Do badań kwalifikowano wyłącznie jedno oko u danego pacjenta.

W badaniach Turkoglu 2015 i READ-2 okres leczenia/obserwacji wynosił 6 miesięcy, zaś w pozostałych badaniach 12 miesięcy (w badaniu LUCIDATE – 48 tyg.). Pacjenci z badań RESTORE

i READ-2, którzy ukończyli badanie, mogli wziąć udział w przedłużonej fazie tych badań (okres interwencji/obserwacji: 36 mies.), w trakcie której wszyscy chorzy z ramienia RAN nadal stosowali ten lek, natomiast pacjenci z ramienia LPC mogli stosować RAN lub laser.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w większości badań była średnia zmiana BCVA na koniec badania (vs *baseline*) lub uśredniona zmiana BCVA z poszczególnych wizyt (vs *baseline*). W badaniu Turkoglu 2015 pierwszorzędownym punktem końcowym była natomiast zmiana jakości życia w skali VFQ-25, zaś w badaniu LUCIDATE ocena anatomiczna siatkówki. Wszystkie badania zostały zaprojektowane do wskazania przewagi RAN nad LPC w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego (*superiority*), z wyjątkiem badania Turkoglu 2015, w którym nie przedstawiono informacji odnośnie do hipotezy docelowej.

Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii w większości badań analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych leczeniu (przyjęto: ≥ 1 dawka RAN lub ≥ 1 zabieg LPC), dla których dostępny był co najmniej jeden wynik *post-baseline* (mITT). Jedynie w badaniu LUCIDATE wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 48-tygodniowy okres badania (*per-protocol*, PP). W badaniu Turkoglu 2015 nie podano metody analizy wyników.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki populacji docelowej przedstawiono poniżej (Tabela 3), natomiast szczegółowa charakterystyka badań została zamieszczona w Aneksie (Aneks B).

Tabela 2.
Charakterystyka wyjściowa populacji odnalezionych badań

Badanie	Grupa	N	Charakterystyka wyjściowa populacji							Metodyka		
			Wiek [lata] ^a	Mężczyźni [%]	Rozlane DME [%]	BCVA ^{ab}	DME [lata] ^a	HbA1c ^a	CRT [μ m] ^a	RCT	DB	Hipoteza
LUCIDATE	RAN	22	64,9 (bd)	68	bd	70,4 (4,9)	1,7 (bd)	7,93 (1,31)	455,4 (78,7)	Tak	Nie	Superiority
	LPC	11	67,4 (bd)	55	bd	63,8 (5,7)	2,7 (bd)	7,25 (0,92)	488,2 (96,3)			
READ-2 ^c	RAN	42	62,0 (bd)	bd	bd	70 (bd)	bd	7,39 (bd)	410,7 (bd)	Tak	Nie	Superiority
	LPC	42	62,0 (bd)	bd	bd	73 (bd)	bd	7,77 (bd)	439,7 (bd)			
RED-ES	RAN	40	61,3 (8,9)	61	bd	bd	bd	bd	bd	Tak	Nie	Superiority
	LPC	43	65,5 (9,4)	58	bd	bd	bd	bd	bd			
RESPOND ^c	RAN	75	61,5 (9,9)	56	57	63,1 (10,6)	1,6 (2,3)	7,8 (1,3)	448 (136)	Tak	Nie	Superiority
	LPC	72	62,8 (9,4)	60	64	61,9 (10,6)	1,7 (2,9)	7,6 (1,3)	458 (133)			
RESTORE ^c	RAN	116	62,9 (9,29)	37	39	64,8 (10,11)	1,8 (1,98)	7,23 (1,08)	427 (118)	Tak	Tak	Superiority
	LPC	111	63,5 (8,81)	48	47	62,4 (11,11)	1,58 (1,96)	7,28 (1,11)	412 (124)			
REVEAL ^c	RAN	133	60,7 (9,37)	39	68	58,8 (10,93)	1,24 (1,52)	7,5 (1,02)	419 (152)	Tak	Tak	Superiority
	LPC	131	61,5 (9,68)	43	58	58,4 (10,56)	1,51 (1,96)	7,5 (1,10)	395 (122)			
Turkoglu 2014	RAN	35	63,8 (7,4)	18	bd	42,8 (6,2)	bd	bd	460 (21,2)	Tak	Nie	bd
	LPC	35	64,6 (8,2)	21	bd	44,7 (7,6)	bd	bd	488 (24,0)			

a) Średnia (SD).

b) Liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS.

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

3.2.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Wszystkie analizowane badania opisano jako randomizowane, jednak w badaniu Turkoglu 2015 brak było jakiegokolwiek opisu metody randomizacji, zaś w badaniach RED-ES i READ-2 opis randomizacji został uznany za niewystarczający, stąd ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tej domenie oceniono w w/w badaniach jako niejasne, zaś w pozostałych pracach jako niskie.

Sposób ukrycia kodu alokacji opisano wyłącznie w badaniu LUCIDATE, w pozostałych pracach dostępne informacje nie pozwoliły na jednoznaczną ocenę ryzyka błędu systematycznego w tym obszarze.

W badaniach RESTORE i REVEAL badacze, osoby oceniające wyniki, jak i sami pacjenci byli zaślepieni (użyto metody terapii pozorowanej); niez zaślepieni pozostawali wyłącznie personel podający interwencje, stąd ryzyko wystąpienia błędu systematycznego obu badań w obszarze zaślepienia uznano za niskie. Pozostałe badania prowadzone były jako badania otwartej próby i nie podano w nich informacji, które pozwoliłyby na ich jednoznaczną ocenę w zakresie błędu wykonania. Z kolei brak zaślepienia osób oceniających mógł wpłynąć na wyniki badania READ-2, RED-ES, RESPOND, i Turkoglu 2015 (ryzyko wysokie). W badaniu LUCIDATE oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego dokonywali natomiast niezależni, zaślepieni eksperci (ryzyko niskie), przy czym istnieje przypuszczenie, iż możliwe było odślepienie personelu dokonującego pomiaru ostrości wzroku (ryzyko niejasne dla BCVA).

Kompletność danych nie budziła wątpliwości w badaniach RESTORE, REVEAL i READ-2, stąd ryzyko błędu systematycznego w tych pracach w odniesieniu do omawianego obszaru uznano za niskie. Natomiast w badaniu Turkoglu 2015 w ogóle nie raportowano utraty badania oraz nie sprecyzowano metody analizy danych. W badaniach LUCIDATE wyniki analizowano zaś wyłącznie metodą PP. W badaniu RED-ES obserwowano dużą utratę pacjentów z obu ramion, zaś w badaniu RESPOND raportowano duże różnice w utracie pomiędzy ocenianymi interwencjami. Dlatego też ryzyko błędu systematycznego w w/w badaniach oceniono jako wysokie.

W ocenie selektywnego raportowania wyników poważne wątpliwości budzi badanie Turkoglu 2015, z powodu rozbieżności w raportowaniu pierwszo-rzędowego punktu końcowego w publikacji głównej, oraz badanie READ-2, w którym stwierdzono rozbieżności pomiędzy protokołem oraz publikacją w odniesieniu do definicji pierwszo-rzędowego punktu końcowego. Dlatego też ryzyko błędu systematycznego w w/w badaniach oceniono jako wysokie. Pozostałe badania nie budziły wątpliwości w tej kwestii.

W 3 pracach wskazano także na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nigdzie indziej nieskasyfikowanego. W przypadku badania Turkoglu 2015 za niejasne uznano niespójności danych w publikacji i prawdopodobnie błędne przedstawienie danych tabelarycznych. Z kolei badanie RED-ES opublikowano wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego i raportu z badania, zaś w badaniu

RESPOND zmieniono kryteria kwalifikacji w trakcie trwania badania oraz z analizy wykluczono pacjentów z jednego z ośrodków, w którym doszło do rażących naruszeń protokołu (nie podano szczegółów).

Skróconą ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3), zaś szczegółowe uzasadnienie dotyczące oceny poszczególnych domen zebrano w Aneksie (Aneks C.1).

Tabela 3.
Skrócona ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego narzędziem RoB (Risk of Bias) wg Cochrane

Badanie		Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
LUCIDATE	Ryzyko	N	N	NJ	I-rz PK - N	BCVA - NJ	W	N	N
READ-2	Ryzyko	NJ	NJ	NJ	W		N	W	N
RED-ES	Ryzyko	NJ	NJ	NJ	W		W	N	NJ
RESPOND	Ryzyko	N	NJ	I-rz PK - NJ	W		W	N	NJ
RESTORE	Ryzyko	N	NJ	N	N		N	N	N
REVEAL	Ryzyko	N	NJ	N	N		N	N	N
Turkoglu 2015	Ryzyko	NJ	NJ	NJ	W		W	W	NJ

N – niskie; NJ – niejasne; W – wysokie

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Wyniki analizy skuteczności

4.1.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

Metaanaliza wyników wykazała, że RAN w porównaniu z LPC umożliwiał uzyskanie większej poprawy BCVA mierzonej liczbą dodatkowo przeczytanych liter na tablicy ETDRS. Przewagę RAN względem LPC potwierdzono zarówno w odniesieniu do zmiany BCVA mierzonej na końcu badania (WMD = 5,75 [4,40; 7,10]), jak również w odniesieniu do uśrednionej zmiany BCVA dla odczytów dokonywanych od 1. do 12. miesiąca badania względem wartości wyjściowej (WMD = 4,96 [3,75; 6,17]) (Tabela 4, Aneks D.1.1).

Przewagę RAN nad LPC w odniesieniu do poprawy BCVA wykazano również w analizie warstwowej dla subpopulacji pacjentów o charakterystyce zbliżonej do populacji docelowej, w tym u chorych: z wyjściowym BCVA >73 liter, z DME rozlanym, bez makulopatii niedokrwiennej (Tabela 4, Aneks D.1.1).

Poprawę BCVA w populacji pacjentów z wyjściowym HbA1c <8% raportowano w dwóch badaniach, po 12 miesiącach odnotowano poprawę BCVA średnio o min. 6,4 litery u pacjentów leczonych RAN, zaś w ramieniu LPC odnotowano pogorszenie BCVA średnio o 0,6–1,2 litery. W badaniach tych nie raportowano oszacowań odnoszących się do precyzji wyniku, co uniemożliwiło statystyczne porównanie pomiędzy grupami oraz przeprowadzenie kumulacji ilościowej (Aneks D.1.1).

Poprawę BCVA w populacji najbardziej zbliżonej do populacji docelowej pod względem wyjściowej charakterystyki (DME rozlane, BCVA >73 liter) raportowano w 1 badaniu, po 12 miesiącach odnotowano poprawę BCVA średnio o 1,4 litery u pacjentów leczonych RAN, zaś w ramieniu LPC odnotowano pogorszenie BCVA średnio o -4,7 litery. W badaniu tym nie raportowano oszacowań odnoszących się do precyzji wyniku, co uniemożliwiło statystyczne porównanie pomiędzy grupami (Tabela 5, Aneks D.1.1).

Tabela 4.
Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] względem wartości wyjściowych dla porównania RAN vs LPC

Populacja	N badań	OB [mies.]	RAN	LPC	WMD [95% CI]	Th [I ² % (p)]
			Nb	Nk		
Ogólna	4	6/12	363	353	5,75 [4,40; 7,10]	13,9% (0,32)
	2	12 ^a	248	238	4,96 [3,75; 6,17]	0% (0,58)

Populacja	N badań	OB [mies.]	RAN		LPC		WMD [95% CI]	Th [I ² % (p)]
			Nb	Nk	Nb	Nk		
Pacjenci z wyjściowym BCVA >73 liter	2	12	34	27	34	27	3,20 [-0,58; 6,98]	0% (0,34)
	2	12 ^a	34	27	34	27	3,26 [0,33; 6,19]	0% (0,46)
Pacjenci z DME rozlanym	2	12	135	127	135	127	5,70 [3,68; 7,72]	0% (0,62)
	2	12 ^a	135	127	135	127	5,66 [3,97; 7,35]	0% (0,45)
Pacjenci bez makulopatii niedokrwiennej	2	12 ^a	98	105	98	105	4,86 [3,09; 6,62]	0% (0,57)

a) Uśredniona zmiana BCVA dla odczytów dokonywanych od 1. do 12. miesiąca badania względem wartości wyjściowej.

Tabela 5.
Zmiana BCVA w populacji pacjentów z DME rozlanym oraz wyjściowym BCVA ≥ 73 liter dla porównania RAN vs LPC na podstawie badania RESTORE

Podgrupa	OB. [msec.]	RAN		LPC		WMD [95% CI]	p
		Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)		
DME rozlane i BCVA ≥ 73 liter ETDRS	12 ^a	9	1,4 (bd)	4	-4,7 (bd)	6,1 [bd]	bd

a) Uśredniona zmiana BCVA dla odczytów dokonywanych od 1. do 12. miesiąca badania względem wartości wyjściowej.

Metaanaliza wyników wykazała, że RAN w porównaniu z LPC istotnie statystycznie zwiększał prawdopodobieństwo poprawy BCVA o ≥ 5, ≥ 10 i ≥ 15 liter na tablicy ETDRS na zakończenie badania. RAN w porównaniu z LPC prowadził również do redukcji ryzyka pogorszenia BCVA o ≥ 5, ≥ 10 i ≥ 15 liter. Szczegółowe wyniki umieszczono w aneksie (Tabela 6, Aneks D.1.1).

Tabela 6.
Odsetek oczu z poprawą/pogorszeniem BCVA oraz odsetek oczu z przejściową utratą wzorku dla porównania RAN vs LPC

Punkt końcowy	N badań	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	Th [I ² % (p)]
Poprawa BCVA							
≥ 5 liter	4	6–12	233/356 (65)	118/338 (35)	1,87 [1,59; 2,20]	NNT = 4 [3; 5]	0% (0,97)
≥ 10 liter	4	6–12	142/356 (40)	46/338 (14)	2,91 [2,16; 3,92]	NNT = 4 [4; 6]	9% (0,35)
≥ 15 liter	4	6–12	74/356 (21)	23/338 (7)	3,00 [1,94; 4,66]	NNT = 8 [6; 12]	0% (0,58)
Pogorszenie BCVA							
≥ 5 liter	1	12	10/133 (8)	21/128 (16)	0,46 [0,22; 0,93]	NNT = 12 [6; 95]	n/d
≥ 10 liter	2	12	8/248 (3)	22/238 (9)	0,35 [0,16; 0,77]	NNT = 17 [10; 57]	0% (0,49)
≥ 15 liter	2	12	3/248 (1)	14/238 (6)	0,21 [0,06; 0,71]	NNT = 22 [13; 72]	0% (0,32)
Przejściowa utrata wzroku	1	12	1/39 (3)	0/43 (0)	3,30 [0,14; 78,71]	0,03 [-0,04; 0,09]	n/d

4.1.2. Grubość siatkówki w polu centralnym (CRT)

Metaanaliza wyników wskazuje, iż RAN w porównaniu z LPC prowadzi do istotnie statystycznie większej redukcji CRT w 12. mies. leczenia (MD = -43,65 μm [-63,24; -24,07]) (Tabela 7, Aneks D.1.2).

Tabela 7.
Średnia zmiana CRT względem wartości wyjściowych [μm] dla porównania RAN vs LPC

Populacja	N badań	OB [mies.]	RAN	LPC	WMD [95% CI]	Th [I ² % (p)]
			Nb	Nk		
Ogólna	5	11/12	252	236	-43,65 [-63,24; -24,07]	0% (0,0)

4.1.3. Jakość życia

Wyniki dotyczące zmiany jakości życia raportowano w 4 badaniach, z których ocenę wg kwestionariuszy NEI-VFQ 25 i EQ-5D przeprowadzono w 3 pracach, z kolei skalę TTO wykorzystano w jednym z badań.

Metaanaliza badań wykazała, iż RAN w porównaniu z LPC prowadzi do znamienne statystycznie większej poprawy jakości życia mierzonej wg kwestionariusza NEI-VFQ 25 (WMD = 5,05 [2,68; 7,42]). Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do jakości życia mierzonej wg kwestionariuszy EQ-5D lub TTO (Tabela 8, Aneks D.2).

Tabela 8.
Zmiana jakości życia dla porównania RAN vs LPC względem wartości wyjściowych

Punkt końcowy	N badań	OB [mies.]	RAN	LPC	WMD [95% CI]	Th [I ² % (p)]
			Nb	Nk		
NEI-VFQ 25 wynik złożony	2	12	185	170	5,05 [2,68; 7,42]	0% (0,43)
EQ-5D ogółem	3	12	bd	bd	-0,0005 [-0,05; 0,05]	36% (0,21)
TTO ogółem	1	12	bd	bd	0 [-0,1; 0,1] ^a	n/d

Wyższa wartość oznacza poprawę jakości życia w każdej z analizowanych skal.
a) Wartość raportowana w badaniu.

4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

4.2.1. Ogólny profil bezpieczeństwa

Metaanaliza wyników nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy RAN i LPC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (w tym zdarzeń o charakterze okulistycznym i nieokulistycznym), ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (w tym okulistycznych i nieokulistycznych), a także w odniesieniu do utraty z badania z dowolnej przyczyny lub z powodu

wystąpienia AE. RAN w porównaniu z LPC w istotny statystycznie sposób zwiększa ryzyko wystąpienia okulistycznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR = 1,48 [1,00; 2,21]) (Tabela 9, Aneks D.3.1).

Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu (Tabela 10, Aneks D.3.1).

Tabela 9.
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla porównania RAN vs LPC

Punkt końcowy	N badań	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	Th [I ² % (p)]
Działania niepożądane ogółem							
AE ogółem	2	12	72/114 (63)	62/117(53)	1,18 [0,95; 1,47]	0,10 [-0,03; 0,22]	0% (0,94)
AE ogółem związane z leczeniem	1	12	2/39 (5)	0/43 (0)	5,50 [0,27; 111,14]	0,05 [-0,03; 0,13]	n/d
SAE ogółem	5	6-12	61/409 (15)	44/402 (11)	1,34 [0,94; 1,91]	0,04 [-0,01; 0,08]	0% (0,88)
Utrata z badania ogółem	6	6-12	46/436 (11)	74/420 (18)	0,66 [0,38; 1,14]	-0,06 [-0,13; 0,02]	51% (0,07)
Utrata z badania z powodu AE	5	6-12	12/404 (3)	19/400 (5)	0,64 [0,32; 1,28]	-0,02 [-0,04; 0,01]	1% (0,40)
Działania niepożądane okulistyczne							
AE ogółem	5	6-12	129/404 (32)	104/397 (26)	1,21 [0,98; 1,49]	0,05 [-0,01; 0,12]	8% (0,36)
AE związane z leczeniem	2	12	51/248 (21)	33/238 (14)	1,48 [1,00; 2,21]	NNH= 14 [7; 2265]	0% (0,56)
SAE ogółem	3	12	1/270 (<1)	3/249 (1)	0,43 [0,08; 2,37]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0% (0,74)
Działania niepożądane nieokulistyczne							
AE ogółem	2	12	136/248 (55)	137/238 (58)	0,95 [0,81; 1,11]	-0,03 [-0,12; 0,06]	0% (0,90)
AE związane z leczeniem	2	12	15/248 (6)	7/238 (3)	2,06 [0,85; 4,97]	0,03 [-0,01; 0,07]	46% (0,17)
SAE ogółem	2	12	37/248 (15)	33/238 (14)	1,06 [0,55; 2,05]	0,01 [-0,09; 0,11]	55% (0,14)

Tabela 10.
Ryzyko zgonu dla porównania RAN vs LPC

Punkt końcowy	N badań	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	Th [I ² % (p)]
Zgon	5	6-12	4/392 (1)	3/370 (1)	1,04 [0,31; 3,51]	0,001 [-0,02; 0,02]	0% (0,95)

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek z badań włączonych do analizy należały: ból oka, krwawienia doszkliskowe i podspojówkowe, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz zapalenie nosogardła.

Metaanaliza wyników wykazała, iż stosowanie RAN w porównaniu z LPC wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia krwotoku do ciała szklстого (RR = 0,37 [0,15; 0,94]) oraz

wyższym ryzykiem wystąpienia krwotoku podspojówkowego (RR = 3,20 [0,15; 0,94]). Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wymienionych zdarzeń o potwierdzonym związku z przyjmowanym leczeniem (Tabela 11, Aneks D.3.1).

Tabela 11.
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek z badań dla porównania RAN vs LPC

Punkt końcowy	N badań	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	Th [I ² % (p)]
Ból oka							
AE	3	12	20/323 (6)	14/312 (4)	1,36 [0,71; 2,58]	0,02 [-0,02; 0,05]	0% (0,40)
DR	3	12	15/248 (6)	11/238 (5)	1,29 [0,62; 2,67]	0,01 [-0,03; 0,05]	33 % (0,22)
Krwawienie doszkliskowe							
AE	4	6-12	6/289 (2)	16/287 (6)	0,37 [0,15; 0,94]	NNT=29 [16; 254]	0% (0,81)
SAE	2	12	0/208 (0)	3/202 (1)	0,24 [0,03; 2,17]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0% (0,83)
Krwawienie podspojówkowe							
AE	3	12	31/323 (10)	9/312 (3)	3,20 [1,58; 6,49]	NNH=14 [9; 33]	0% (0,41)
DR	2	12	21/248 (8)	7/238 (3)	3,70 [0,42; 32,60]	0,06 [0,02; 0,10]	59% (0,12)
Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe							
AE	1	12	10/75 (13)	3/74 (4)	3,29 [0,94; 11,47]	NNH=10 [5; 270]	n/d
DR	2	12	2/248 (1)	0/238 (0)	2,88 [0,30; 27,49]	0,01 [-0,01; 0,02]	0% (1,0)
Zapalenie nosogardzieli							
AE	3	12	26/323 (8)	28/312 (9)	0,89 [0,54; 1,49]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0% (0,51)

4.2.2. Zdarzenia niepożądane o charakterze układowym związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF

Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pomiędzy RAN a LPC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o charakterze układowym, związanych z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF (Tabela 12, Aneks D.3.2).

Tabela 12.
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o charakterze układowym, związanych z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF dla porównania RAN vs LPC

Punkt końcowy	N badań	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	Th [I ² % (p)]
AE o charakterze układowym							
AE ogółem	1	12	16/133 (12)	14/128 (11)	1,10 [0,56; 2,16]	0,01 [-0,07; 0,09]	n/d
Choroby naczyń							
AE	2	12	8/114 (7)	11/117 (9)	0,75 [0,31; 1,80]	-0,02 [-0,09; 0,05]	0% (0,41)

Punkt końcowy	N badań	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	Th [I ² % (p)]
SAE	2	12	7/248 (3)	3/238 (1)	1,78 [0,15; 20,41]	0,01 [-0,04; 0,07]	58% (0,12)
Choroby serca							
AE	2	12	1/114 (1)	5/117 (4)	0,28 [0,05; 1,65]	-0,03 [-0,08; 0,01]	26% (0,24)
SAE	1	12	1/39 (3)	1/43 (2)	1,10 [0,07; 17,04]	0,002 [-0,06; 0,07]	n/d
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe							
SAE	2	12	2/190 (1)	0/184 (0)	2,92 [0,31; 27,76]	0,01 [-0,01; 0,03]	0% (0,99)
Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe							
AE	2	12	7/248 (3)	3/238 (1)	1,78 [0,15; 20,41]	0,01 [-0,04; 0,07]	57,7% (0,12)
Krwawienie poza okiem							
AE	2	12	6/248 (2)	2/238 (1)	2,88 [0,59; 14,13]	0,02 [-0,01; 0,04]	0% (0,36)
Nadciśnienie							
AE	4	12	22/362 (6)	22/355 (6)	0,97 [0,55; 1,71]	0,00 [-0,04; 0,03]	0% (0,93)
SAE	1	12	1/115 (1)	0/110 (0)	2,87 [0,12; 69,73]	0,01 [-0,02; 0,03]	n/d
DR	2	12	1/248 (<1)	3/238 (1)	0,41 [0,06; 2,77]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0% (0,44)
Niewydolność serca							
AE	3	12	2/287 (1)	4/281 (1)	0,60 [0,15; 2,43]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0% (0,40)
SAE	1	12	1/115 (1)	3/110 (3)	0,32 [0,03; 3,02]	-0,02 [-0,05; 0,02]	n/d
Ostra niewydolność serca							
AE	1	12	1/39 (3)	0/43 (0)	3,30 [0,14; 78,71]	0,03 [-0,04; 0,09]	n/d
SAE	1	12	1/39 (3)	0/43 (0)	3,30 [0,14; 78,71]	0,03 [-0,04; 0,09]	n/d
Białkomocz							
AE	2	12	2/248 (1)	1/238 (<1)	1,60 [0,21; 12,03]	0,004 [-0,01; 0,02]	0% (0,61)
Zastoinowa niewydolność serca							
AE	1	12	0/39 (0)	1/43 (2)	0,37 [0,02; 8,75]	-0,02 [-0,09; 0,04]	n/d
SAE	2	12	0/114 (0)	3/117 (3)	0,26 [0,03; 2,26]	-0,03 [-0,06; 0,01]	0% (0,78)
Podwyższone ciśnienie							
AE	1	12	0/39 (0)	1/43 (2)	0,37 [0,02; 8,75]	-0,02 [-0,09; 0,04]	n/d
Udar mózgu							
AE	1	12	1/39 (3)	0/43 (0)	3,30 [0,14; 78,71]	0,03 [-0,04; 0,09]	n/d
SAE	1	12	1/39 (3)	0/43 (0)	3,30 [0,14; 78,71]	0,03 [-0,04; 0,09]	n/d
Migotanie przedsionków							
AE	1	12	0/39 (0)	1/43 (2)	0,37 [0,02; 8,75]	-0,02 [-0,09; 0,04]	n/d
SAE	1	12	0/75 (0)	0/74 (0)	n/a	n/a	n/d
Zawał mięśnia sercowego							
AE	2	12	5/248 (2)	6/238 (3)	0,80 [0,25; 2,58]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0% (0,71)
SAE	2	12	1/190 (1)	1/184 (1)	0,97 [0,14; 6,89]	0,00 [-0,02; 0,02]	0% (0,35)

Punkt końcowy	N badań	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	Th [I ² % (p)]
DR	1	12	1/133 (1)	0/128 (0)	2,89 [0,12; 70,25]	0,01 [-0,01; 0,03]	n/d
Przemijający napad niedokrwienny							
SAE	1	12	1/75 (1)	0/74 (0)	2,96 [0,12; 71,52]	0,01 [-0,02; 0,05]	n/d

5. ANALIZA SKUTECZNOŚCI DŁUGOTERMINOWEJ

W wyniku systematycznego przeszukania baz danych oraz obszernego przeszukania źródeł dodatkowych zidentyfikowano 2 badania dotyczące długookresowej kontynuacji leczenia RAN, będące przedłużeniem prac READ-2 oraz RESTORE. Odnalezione badania prowadzono w schemacie otwartej próby, a okres obserwacji wynosił odpowiednio 24 mies. w badaniu RESTORE i 30 mies. w badaniu READ-2, co, z uwzględnieniem czasu trwania fazy podstawowej badań (RCT), pozwoliło na obserwację pacjentów łącznie przez 36 mies. w każdej z prac.

W badaniu RESTORE analizę danych w fazie przedłużonej prowadzono w grupie pacjentów, dla których dostępne były wyniki co najmniej jednej oceny bezpieczeństwa zebrane w trakcie fazy przedłużonej (*safety set*), w badaniu READ-2 analizą objęto zaś wyłącznie pacjentów, dla których dostępne były wyniki z wizyty w co najmniej 33. mies. trwania badania.

W fazie przedłużonej badania RESTORE wszyscy pacjenci mogli otrzymywać RAN 0,5 mg w schemacie PRN, pacjenci mogli być także poddani terapii LPC (zgodnie z protokołem ETDRS), co traktowano jako kointerwencję. Iniekcja RAN nie była obowiązkowa podczas pierwszej wizyty, leczenie rozpoczynano w przypadku pogorszenia BCVA. Wizyty kontrolne odbywały się co miesiąc. W fazie przedłużonej badania READ-2 kryterium rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia RAN 0,5 mg była natomiast grubość siatkówki w polu centralnym $\geq 250 \mu\text{m}$, przy czym chorzy leczeni wcześniej LPC mogli kontynuować tylko tę formę terapii. Wizyty kontrolne odbywały się początkowo co 2 mies., zaś od 24. mies. – co miesiąc.

5.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

Wyniki fazy przedłużonej badania RESTORE wskazują, iż wśród pacjentów leczonych RAN w schemacie PRN przez 36 mies. poprawa BCVA, mierzona liczbą dodatkowo przeczytanych liter na tablicy ETDRS, utrzymuje się w czasie i nie zależy od wyjściowej charakterystyki pacjentów (Tabela 13, Tabela 14). W przypadku pacjentów uprzednio leczonych LPC poprawa BCVA po wdrożeniu leczenia RAN była jednak słabiej wyrażona, a tempo poprawy wolniejsze, co w opinii autorów może być spowodowane późnym włączeniem leczenia RAN, utrzymującym się wcześniej przez dłuższy czas obrzękiem plamki, i w konsekwencji uszkodzeniem warstw neurosensorycznych siatkówki. Odsetek oczu z poprawą BCVA na koniec badania był zbliżony w ocenianych grupach pacjentów, jednak wśród chorych, leczonych uprzednio LPC, raportowano wyższy odsetek oczu z pogorszeniem BCVA niż u chorych leczonych od początku RAN (pogorszenie BCVA ≥ 10 liter: 2% RAN vs 8% LPC→RAN) (Tabela 15).

Wyniki fazy przedłużonej badania READ-2 wskazują, iż wśród pacjentów leczonych RAN przez okres 36 mies. poprawa BCVA, mierzona liczbą dodatkowo przeczytanych liter na tablicy ETDRS utrzymuje się w czasie, a nawet możliwa jest dalsza poprawa. Z kolei wśród pacjentów leczonych wcześniej LPC

włączenie RAN prowadzi do poprawy BCVA, jednak w mniejszym wymiarze niż oczekiwany, co w opinii autorów spowodowane było uzależnieniem kwalifikacji do iniekcji od grubości siatkówki w polu centralnym i początkowo rzadszymi niż sugerowane w ChPL wizytami kontrolnymi (Tabela 13). Prawdopodobnie również ze względu na zmianę protokołu badania w 24. mies. i umożliwienie comiesięcznych wizyt kontrolnych odsetek oczu z poprawą BCVA w 36. mies. w grupie stale leczonych RAN był wyższy niż we wcześniejszych punktach pomiarowych. Podobnych zależności nie obserwowano jednak w grupie uprzednio leczonej LPC (Tabela 15).

Tabela 13.
Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] względem wartości wyjściowych – wyniki fazy przedłużonej badań READ-2 i RESTORE

Czas obserwacji [mies.]	READ-2				RESTORE			
	RAN 0,5 → RAN 0,5		LPC → RAN 0,5		RAN 0,5 → RAN 0,5		LPC → RAN 0,5	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
Baseline fazy przedłużonej	28	bd	22	bd	83	74,1 (9,46)	74	65,2 (11,86)
Zmiana na koniec RCT	28	7,18 (bd)	22	-0,31 (bd)	83	7,9 (bd)	74	2,3 (bd)
12	28	7,0 (bd)	22	2,39 (bd)	–	–	–	–
24	28	7,2 (bd)	22	3,0 (bd)	83	7,9 (9)	74	5,4 (9)
36	28	10,3 (bd)	22	1,4 (bd)	83	8,0 (1,11)	74	6,0 (1,09)

Tabela 14.
Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] względem wartości wyjściowych – wyniki fazy przedłużonej badania RESTORE w wyodrębnionych podgrupach pacjentów

Podgrupa pacjentów	Czas obserwacji [mies.]	RAN 0,5 → RAN 0,5		LPC → RAN 0,5	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
Rozlana DME	24	32	7,0 (bd)	36	1,7 (bd)
	36	32	7,3 (bd)	36	2,6 (bd)
Nieobecne niedokrwienie siatkówki na początku badania	24	26	9,5 (bd)	35	3,0 (bd)
	36	26	10,0 (bd)	35	3,7 (bd)
Ostrość widzenia na początku badania >73 [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]	24	17	3,4 (4,9) ^a	12	0,0 (6,9) ^a
	36	17	3,6 (bd)	12	0,8 (bd)

a) Obliczenia własne.

Tabela 15.
Odsetek oczu z poprawą/pogorszeniem BCVA – wyniki fazy przedłużonej badań READ-2 i RESTORE

Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	READ-2		RESTORE	
		RAN 0,5 → RAN 0,5	LPC → RAN 0,5	RAN 0,5 → RAN 0,5	LPC → RAN 0,5
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Poprawa BCVA					
≥5 liter	24	15/28 (54)	12/22 (55)	55/86 (66)	37/74 (50)
	36	20/28 (71)	11/22 (50)	55/83 (66)	43/74 (58)

Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	READ-2		RESTORE	
		RAN 0,5 → RAN 0,5	LPC → RAN 0,5	RAN 0,5 → RAN 0,5	LPC → RAN 0,5
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
≥10 liter	24	12/28 (43)	5/22 (23)	35/83 (42)	25/74 (34)
	36	13/28 (46)	5/22 (23)	39/83 (47)	31/74 (42)
≥15 liter	24	7/28 (25)	2/22 (9)	24/83 (29)	14/74 (19)
	36	9/28 (32)	2/22 (9)	23/83 (28)	16/74 (22)
Pogorszenie BCVA					
≥5 liter	24	bd	bd	3/83 (4)	7/74 (10)
	36	bd	bd	4/83 (5)	11/74 (15)
≥10 liter	24	bd	bd	1/83 (1)	5/74 (7)
	36	bd	bd	2/83 (2)	6/74 (8)
≥15 liter	24	bd	bd	1/83 (1)	2/74 (3)
	36	bd	bd	1/83 (1)	2/74 (3)

5.2. Grubość siatkówki w polu centralnym

Grubość siatkówki w polu centralnym u pacjentów otrzymujących RAN od początku badania RESTORE utrzymywała się na podobnym poziomie zarówno na końcu fazy RCT, jak i w 36. mies. leczenia, zaś w przypadku osób uprzednio leczonych LPC po włączeniu RAN obserwowano dalszą redukcję CRT, co w opinii autorów świadczy o skuteczności RAN w odniesieniu do parametrów anatomicznych nawet u pacjentów z długotrwałą DME (Tabela 16).

W badaniu READ-2 po zakończeniu fazy RCT u pacjentów leczonych RAN zaobserwowano niewielki wzrost grubości siatkówki, co prawdopodobnie spowodowane było wydłużeniem czasu pomiędzy kolejnymi iniekcjami (wizyty co 2 mies.), po czym w okresie od 24. do 36. mies., gdy możliwe były comiesięczne iniekcje RAN, zmiana CRT wróciła do poziomu z końca fazy RCT. W grupie pacjentów leczonych uprzednio LPC włączenie RAN spowodowało dalszą redukcję CRT względem wartości wyjściowych (Tabela 16).

Tabela 16.
Średnia zmiana CRT względem wartości wyjściowych [µm] – wyniki fazy przedłużonej badań READ-2 i RESTORE

Czas obserwacji [mies.]	READ-2				RESTORE			
	RAN 0,5 → RAN 0,5		LPC → RAN 0,5		RAN 0,5 → RAN 0,5		LPC → RAN 0,5	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
Baseline fazy przedłużonej	28	314 (bd)	22	357 (bd)	83	303,9 (106,3)	74	343,4 (126,5)
Zmiana na koniec RCT	28	-100 (bd)	22	-101 (bd)	83	-127,8 (bd)	74	-63,3 (bd)
12	28	-71 (bd) ^a	22	-175 (bd) ^a	–	–	–	–
24	28	-62 (bd) ^a	22	-157 (bd) ^a	83	-140,6	74	-126,6

Czas obserwacji [mies.]	READ-2				RESTORE			
	RAN 0,5 → RAN 0,5		LPC → RAN 0,5		RAN 0,5 → RAN 0,5		LPC → RAN 0,5	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
36	28	-132 (bd) ^a	22	-193 (bd) ^a	83	-142,1	74	-142,7
12→36	bd	bd	bd	bd	80	-14,6 (118,29)	72	-80,6 (107,86)

a) Obliczenia własne.

5.3. Jakość życia

Wyniki fazy przedłużonej badania RESTORE wskazują, iż w trakcie 36. mies. terapii RAN jakość życia oceniana wg kwestionariusza NEI VFQ-25 uległa poprawie w stosunku do wartości wyjściowych zarówno u chorych otrzymujących RAN od początku badania, jak i u pacjentów poddawanych LPC w ramach fazy RCT (Tabela 17).

Tabela 17.
Średnia zmiana jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 w badaniu RESTORE

Podskala NEI VFQ-25	Czas obserwacji [mies.]	RAN 0,5 → RAN 0,5		LPC → RAN 0,5	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
Wynik złożony	36	83	5,0 (bd)	74	3,9 (bd)
Widzenie ogólne	36	83	6,0 (bd)	74	8,1 (bd)
Widzenie do bliży	36	83	12,2 (bd)	74	8,4 (bd)
Widzenie do dali	36	83	2,6 (bd)	74	3,5 (bd)

5.4. Profil bezpieczeństwa

W trakcie trwania fazy przedłużonej badania RESTORE u około 64% pacjentów odnotowano wystąpienie działania niepożądanego okulistycznego, z czego zdarzenia o ciężkim nasileniu raportowano odpowiednio u 4% osób. Wartości te były zbliżone do obserwacji z fazy RCT. Jednocześnie działania niepożądane nieokulistyczne wystąpiły u 82% pacjentów, z czego zdarzenia o ciężkim nasileniu raportowano u 36% badanych. Do najczęściej występujących SAE nieokulistycznych należały zaburzenia pracy serca, w tym zawał mięśnia sercowego, i niewydolność serca oraz zaburzenia naczyniowe, w tym zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (Tabela 18). Ponadto ryzyko zaobserwowanych zdarzeń było porównywalne u pacjentów leczonych uprzednio RAN oraz stosujących LPC w trakcie badania podstawowego.

Szczegółowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa w fazie przedłużonej przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Podsumowanie bezpieczeństwa fazy przedłużonej badania RESTORE

Punkt końcowy		OB.= 24 msc.		OB. = 36 msc.	
		RAN 0,5→RAN 0,5	LPC→RAN 0,5	RAN 0,5→RAN 0,5	LPC→RAN 0,5
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Ogólny profil bezpieczeństwa					
Działania niepożądane okulistyczne	AE	45/83 (54)	39/74 (53)	55/83 (66)	45/74 (61)
	DR	24/83 (29)	18/74 (24)	24/83 (29)	19/74 (26)
	SAE	0/83 (0)	2/74 (3)	2/83 (2)	3/74 (4)
Działania niepożądane nieokulistyczne	AE	58/83 (70)	59/74 (80)	69/83 (83)	61/74 (82)
	DR	7/83 (8)	2/74 (3)	9/83 (11)	5/74 (7)
	SAE	20/83 (24)	17/74 (23)	30/83 (36)	27/74 (37)
Utrata z badania	Ogółem	5/83 (6)	8/74 (11)	10/83 (12)	11/74 (15)
	z powodu AE	1/83 (1)	2/74 (3)	4/83 (5)	6/74 (7)
Zgony		0/83 (0)	2/74 (3)	2/83 (2)	3/74 (4)
AE o charakterze układowym, związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF					
Białkomocz	AE	1/83 (1)	0/74 (0)	1/83 (1)	0/74 (0)
Krwawienie poza okiem	AE	7/83 (8)	3/74 (4)	9/83 (11)	4/74 (5)
Migotanie przedsionków	SAE	–	–	1/83 (1)	0/74 (0)
Nadciśnienie	AE	10/83 (12)	6/74 (8)	12/83 (15)	9/74 (12)
	DR	1/83 (1)	1/74 (1)	1/83 (1)	1/74 (1)
	SAE	0/83 (0)	0/74 (0)	0/83 (0)	1/74 (1)
Niewydolność serca	AE	–	–	2/83 (2)	4/74 (5)
	SAE	1/83 (1)	2/74 (3)	1/83 (1)	4/74 (5)
Przemijający atak niedokrwienny	DR	–	–	0/83 (0)	1/74 (1)
	SAE	–	–	0/83 (0)	1/74 (1) ^a
Tętnicze zdarzenia zakrzepowe	AE	3/83 (4)	2/74 (3)	4/83 (5)	4/74 (5)
	DR	–	–	0/83 (0)	0/74 (0)
Udar naczyniowy mózgu	DR	–	–	0/83 (0)	0/74 (0)
	SAE	1/83 (1)	1/74 (1)	2/83 (2)	1/74 (1)
Zastoinowa niewydolność serca	SAE	–	–	0/83 (0)	1/74 (1)
Zaburzenia pracy serca	SAE	5/83 (6)	3/74 (4)	8/83 (10)	8/74 (11)
Zaburzenia naczyniowe	SAE	1/83 (1)	3/74 (4)	2/83 (2)	5/74 (7)
Zawał mięśnia sercowego	AE	0/83 (0)	1/74 (1)	1/83 (1)	6/74 (8)
	DR	0/83 (0)	0/74 (0)	0/83 (0)	1/74 (1)
	SAE	0/83 (0)	0/74 (0)	0/83 (0)	3/74 (4) ^a
Ostry zawał mięśnia sercowego	SAE	0/83 (0)	1/74 (1)	1/83 (1)	2/74 (3)
Żyłne zdarzenia zakrzepowe	AE	1/83 (1)	1/74 (1)	1/83 (1)	1/74 (1)

a) Związane z leczeniem.

6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania doszklistkowych iniekcji RAN, 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 ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania doszklistkowych iniekcji ranibizumabu na stronach internetowych EMA oraz MHRA.

Na stronie internetowej FDA odnaleziono ostrzeżenia w związku ze stosowaniem preparatu Lucentis (ranibizumab), dotyczące:

- potencjalnego ryzyka wystąpienia wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego w trakcie oraz po wstrzyknięciu leku (do 60 minut),
- możliwości wystąpienia tętnicznych zdarzeń tromboembolitycznych, zdefiniowanych jako udary i zawały serca niezakończone zgonem lub zgony z powodu zaburzeń naczyniowych (w tym zgon bez jasnej przyczyny) po iniekcji doszklistkowej preparatu Lucentis,
- potencjalnego ryzyka wystąpienia zgonu u pacjentów leczonych regularnie, w odstępach miesięcznych, preparatem Lucentis (w badaniach klinicznych przypadki śmiertelne w 2-letnim okresie obserwacji odnotowano u 4,4% pacjentów przyjmujących RAN w dawce 0,5 mg, 2,8% pacjentów leczonych RAN 0,3 mg oraz 1,2% pacjentów z grupy nieleczonej).

Ostrzeżenia bezpieczeństwa zostały opublikowane w sierpniu 2012. [33]

Na stronie internetowej URPL odnaleziono komunikat z dnia 14.02.2011 dotyczący przypadków niedrożnych igieł w niektórych opakowaniach leku Lucentis. Po zastosowaniu leku Lucentis o numerach serii, dla których zgłaszano zwiększoną częstość występowania niedrożności igieł, odnotowano trzy przypadki bakteryjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. Problem dotyczył igieł o numerach serii 100224 i 100609, które na polskim rynku zostały oznaczone jako S0043 i S0053 (wyprodukowane od połowy sierpnia 2010 do stycznia 2011). Zgłoszenia dotyczyły wyłącznie igieł do wstrzyknięć, a nie fiołki z lekiem Lucentis. Firma Novartis zaleciła wprowadzenie następujących środków ostrożności:

1. Prosimy nie używać igieł do wstrzyknięć (igły w kolorze żółtym), wchodzących w skład opakowań leku Lucentis, seria S0043 i S0052.

2. W zamian należy użyć innej igły 30 G (0,3X13 mm) przeznaczonej do wstrzyknięć okulistycznych, dostępnej w placówce, w której wykonywany jest zabieg.
3. Można bez żadnych obaw stosować lek Lucentis zawarty w tych fiolkach.
4. Jak zawsze, zabieg wstrzyknięcia należy wykonywać w warunkach jałowych. [34]

7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 13 opracowań wtórnych, umożliwiających ilościową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RAN względem LPC w populacji pacjentów z DME, w oparciu o wyniki kumulacji statystycznej.

Zestawienie zidentyfikowanych opracowań wtórnych, wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów prac, przedstawiono poniżej (Tabela 19). W przypadku wielu porównań w ramach jednego przeglądu systematycznego wnioski przedstawiono w pierwszej kolejności dla porównania monoterapii RAN względem LPC, a następnie względem innych technologii.

Tabela 19.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Abouammoh 2013 [35]	<p>Populacja docelowa: DME Przeszukane bazy (data): MEDLINE, EMBASE (do: marzec 2012) Metodyka badań włączonych: RCT Analiza danych: ilościowa Punkty w skali AMSTAR: 6/11</p>	RAN LPC RAN+LPC sham	5 / 2 072	Bezpieczeństwo	RAN stosowany w leczeniu DME (w tym w skojarzeniu z LPC) nie zwiększa ryzyka wystąpienia powłok zakrzepowo-zatorowych (RR = 0,74 [0,52; 1,06]) w porównaniu z LPC lub terapią pozorowaną.
Avery 2015 [36]	<p>Populacja docelowa: DME Przeszukane bazy (data): MEDLINE, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, Ophthalmology Congress Abstract (19.05.2015) Metodyka badań włączonych: RCT Analiza danych: ilościowa Punkty w skali AMSTAR: 9/11</p>	RAN AFL sham	4 / 1 328	Bezpieczeństwo	Stosowanie RAN lub AFL w porównaniu do LPC lub terapii pozorowanej zwiększa ryzyko zgonu (OR = 2,98 [1,44; 6,14]), udaru (OR = 2,33 [1,04; 5,22]) oraz zgonu z przyczyn naczyniowych (OR = 2,51 [1,08-5,82]). Nie stwierdzono natomiast zwiększonego ryzyka wystąpienia zawałów serca oraz tętniczych zdarzeń tromboembolicznych u chorych otrzymujących RAN.
Bong 2016 [37]	<p>Populacja docelowa: DME Przeszukane bazy (data): PubMed, Web of Science (brak danych) Metodyka badań włączonych: bd Analiza danych: ilościowa Punkty w skali AMSTAR: 5/11</p>	RAN BEW TA LPC	88 / bd	Efektywność kliniczna	Efektywność kliniczna RAN jest wyższa od BEW, TA oraz LPC w odniesieniu do procentowej zmiany VA [logMAR] oraz procentowej zmiany CRT. U pacjentów stosujących RAN ostrość wzroku poprawia się średnio o 32%, zaś CRT ulega zmniejszeniu o ponad 39% w stosunku do wartości wyjściowych. W grupie leczonej BEW procentowa zmiana VA wynosi średnio, 17% zaś zmniejszenie CRT 24%, wśród leczonych TA odpowiednio 16% i 21%. W przypadku chorych stosujących LPC VA ulega pogorszeniu o niemal 4% przy zmniejszeniu CRT o 15%.
Chen 2014 [38]	<p>Populacja docelowa: DME Przeszukane bazy (data): PubMed, ClinicalTrials.gov, Cochrane Library (czerwiec 2014) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: ilościowa Punkty w skali AMSTAR: 8/11</p>	RAN LPC RAN+LPC	7 / 1 749	Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo (ze strony układu krążenia)	Wykazano, że terapia RAN (w tym w skojarzeniu z LPC) charakteryzuje się wyższą skutecznością od monoterapii LPC w odniesieniu do zmiany BCVA (MWD = 5,65 [4,44; 6,87] liter ETDRS) przy podobnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia (RR = 0,94 [0,25; 3,50]).

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Ford 2012 [39]	<p>Populacja docelowa: DME Przeszukane bazy (data): MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (wrzesień 2011) Metodyka badań włączonych: RCT Analiza danych: ilościowa Punkty w skali AMSTAR: 9/11</p>	<p>RAN LPC BEW RAN+LPC</p>	4 / bd	<p>Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo</p>	<p>Pporównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej pomiędzy BEW i RAN w odniesieniu do odsetka pts z poprawą >2 lini na tablicy ETDRS (OR = 0,95 [0,23; 4,32]), zmiany BCVA (WMD = -0,08 [-0,19; 0,04] logMAR) i CRT (WMD = -6,9 μm [-88,5; 65,4]). Ocena działań niepożądanych nie wskazała na różnicę częstości ich występowania pomiędzy ocenianymi interwencjami.</p>
Ford 2013 [40]	<p>Populacja docelowa: DME Przeszukane bazy (data): MEDLINE, EMBASE, Web of Science with Conference Proceedings, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (lipiec 2012) Metodyka badań włączonych: RCT Analiza danych: ilościowa Punkty w skali AMSTAR: 9/11</p>	<p>RAN LPC RAN+LPC PEG TA</p>	<p>29 / bd RAN: 9 / 2 972</p>	<p>Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo</p>	<p>Wykazano, iż RAN charakteryzuje się wyższą skutecznością od LPC w leczeniu DME w odniesieniu do zmiany BCVA (WMD = 0,72 [0,48; 0,95] logMAR), przy porównywalnym wpływie ocenianych terapii na CRT i zbliżonym odsetku pts osiągających poprawę widzenia o >15 liter. U pacjentów przyjmujących RAN częściej niż w grupie LPC odnotowuje się krwotok spojówkowy oraz wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego.</p>
Korobelnik 2015 [41]	<p>Populacja docelowa: DME Przeszukane bazy (data): Medline, Medline In-Process Citations and Daily Update, EMBASE, CENTRAL (październik 2013) Metodyka badań włączonych: RCT Analiza danych: ilościowa Punkty w skali AMSTAR: 6/11</p>	<p>RAN AFL LPC BEW TA</p>	11 / 3 323	<p>Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo</p>	<p>Porównanie bezpośrednie RAN z LPC wskazuje na wyższą skuteczność RAN w odniesieniu do zmiany BCVA (WMD = 5,19 [3,63; 6,75] liter ETDRS). Analiza MTC wykazała wyższą skuteczność AFL w porównaniu do RAN w leczeniu DME, w odniesieniu do zmiany BCVA (WMD = 4,67 [2,45; 6,87] liter ETDRS) oraz odsetka pacjentów z pogorszeniem widzenia o ≥10 liter (RR = 0,27 [0,07; 0,9]). Pozostałe wyniki dotyczące skuteczności były nieistotne statystycznie. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs pomiędzy ocenianymi anti-VEGF.</p>
Ollendorf 2013 [42]	<p>Populacja docelowa: DME Przeszukane bazy (data): MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (30 czerwiec 2012) Metodyka badań włączonych: RCT, obserwacyjne Analiza danych: jakościowa Punkty w skali AMSTAR: 4/11</p>	<p>RAN LPC PEG sham BEW TA AFL</p>	23 / 3 504	<p>Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo</p>	<p>Porównanie bezpośrednie RAN z LPC lub terapią pozorowaną wskazuje na wyższą skuteczność RAN w odniesieniu do zmiany BCVA (WMD = 7,94 [5,62; 10,27] liter ETDRS) oraz prawdopodobieństwa uzyskania poprawy widzenia o ≥10 liter (RR = 2,14 [1,54; 2,98]). W wyn ku analizy MTC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy RAN, BEW i AFL w odniesieniu do w/w punktów końcowych. Nie stwierdzono również znamienych różnic w częstości występowania działań niepożądanych.</p>
Regnier 2014 [43]	<p>Populacja docelowa: DME Przeszukane bazy (data): MEDLINE, MEDLINE In-Process, Cochrane Library, ophthalmology congresses, ClinicalTrials.gov, Novartis (13 luty 2014) Metodyka badań włączonych: RCT Analiza danych: ilościowa Punkty w skali AMSTAR: 6/11</p>	<p>RAN RAN+LPC AFL LPC sham</p>	8 / 1 978	<p>Efektywność kliniczna</p>	<p>Porównanie pośrednie wykazało wyższą skuteczność RAN w porównaniu do LPC w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy uzyskują poprawę widzenia ≥10 liter ETDRS (OR = 5,50 [2,73; 13,16]). Dla tak zdefiniowanego punktu końcowego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy RAN a AFL.</p>

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Virgili 2014 [44]	<p>Populacja docelowa: DME Przeszukane bazy (data): CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS, mRCT, ClinicalTrials.gov, ICTRP (kwiecień-maj 2014) Metodyka badań włączonych: RCT Analiza danych: ilościowa Punkty w skali AMSTAR: 10/11</p>	<p>RAN BEW LPC sham PEG AFL</p>	11 / bd	<p>Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo</p>	<p>Porównanie bezpośrednie RAN z LPC wskazuje na wyższą skuteczność RAN w odniesieniu do prawdopodobieństwa poprawy VA o ≥ 3 linii na tablicy ETDRS (RR = 3,59 [2,03; 6,33]), prawdopodobieństwa pogorszenia VA o ≥ 3 linii na tablicy ETDRS (RR = 0,2 [0,05; 0,91]), średniej poprawy VA (WMD = -0,12 [-0,15; -0,08] logMAR), średniej zmiany CRT (WMD = -47,94 μm [-73,15, -22,73] μm). U pacjentów stosujących RAN znamiennej poprawie uległa także jakość życia. Ryzyko wystąpienia AE nie różni się pomiędzy grupą preparatów anti-VEGF (w tym RAN) a monoterapią LPC lub terapią pozorowaną. Porównanie RAN z BEW wskazuje na brak istotnych różnic pomiędzy interwencjami.</p>
Wang 2012 [45]	<p>Populacja docelowa: DME Przeszukane bazy (data): CENTRAL, PubMed, EMBASE, metaRegister of Controlled Trials (mRCT), ClinicalTrials.gov (sierpień 2011) Metodyka badań włączonych: RCT Analiza danych: ilościowa Punkty w skali AMSTAR: 9/11</p>	<p>RAN RAN+LPC LPC TA</p>	4 / 1 476	<p>Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo</p>	<p>Porównanie bezpośrednie RAN z LPC lub terapią pozorowaną wskazuje na wyższą skuteczność RAN w odniesieniu do średniej zmiany BCVA (WMD = 7,50 [3,43; 11,58] liter ETDRS) oraz średniej zmiany CRT (WMD = -94,42 μm [-174,22; -14,62] μm). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu działań niepożądanych w badanych grupach.</p>
Yanagida 2014 [46]	<p>Populacja docelowa: DME Przeszukane bazy (data): MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, ClinicalTrials.gov (maj 2013) Metodyka badań włączonych: RCT Analiza danych: ilościowa Punkty w skali AMSTAR: 9/11</p>	<p>RAN LPC sham</p>	6 / 2 459	<p>Bezpieczeństwo (ze strony układu krążenia)</p>	<p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ryzyka działań niepożądanych ze strony układu krwionośnego (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn naczyniowych oraz zgon ogółem) pomiędzy RAN a LPC lub terapią pozorowaną. Stosowanie RAN w schemacie PRN jest bezpieczne.</p>
Zhang 2016 [47]	<p>Populacja docelowa: DME Przeszukane bazy (data): PubMed, EMBASE, CENTRAL (sierpień 2015) Metodyka badań włączonych: RCT Analiza danych: jakościowa Punkty w skali AMSTAR: 6/11</p>	<p>RAN LPC AFL TA</p>	21 / bd	<p>Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo</p>	<p>Wynki analizy sieciowej wskazują na wyższą skuteczność RAN w 6. i 12-mies. horyzoncie czasowym w stosunku do LPC w odniesieniu do średniej zmiany BCVA (odpowiednio WMD = 7,01 [2,56; 11,39] liter ETDRS; WMD = 6,14 [4,74; 7,84] liter ETDRS), przy czym w 6-mies. horyzoncie RAN jest opcją najbardziej korzystną spośród ocenianych, zaś w 12-mies. średnia zmiana BCVA wśród stosujących AFL była wyższa względem LPC (WMD = 8,19 [5,07; 11,96] liter ETDRS). W odniesieniu do średniej zmiany CRT najwyższą skuteczność względem LPC w 12-mies. horyzoncie czasowym wykazuje terapia AFL (WMD = -110,83 [-190,25; -35,27] μm) oraz RAN (WMD = -74,43 [-137,89; -12,00] μm). Znamiennych statystycznie różnic nie obserwowano dla tego PK w 6-mies. terapii. Wśród leczonych RAN ze zwiększoną częstością obserwuje się AE o charakterze układowym (nadciśnienie, dusznica, zawał serca), zdarzenia okulistyczne natomiast raportuje się stosunkowo rzadko.</p>

Sham - terapia pozorowana

8. WNIOSKI KOŃCOWE

W populacji dorosłych pacjentów z DME z zajęciem dołka RAN w porównaniu z LPC umożliwia uzyskanie większej poprawy BCVA mierzonej liczbą dodatkowo przeczytanych liter na tablicy ETDRS, co więcej dwukrotnie zwiększa odsetek pacjentów z poprawą BCVA o ≥ 5 liter na tablicy ETDRS, a około trzykrotnie odsetek osób z poprawą o ≥ 10 i ≥ 15 liter na tablicy ETDRS. Terapia RAN przyczynia się także do istotnego statystycznie zmniejszenia grubości siatkówki w polu centralnym w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym w stosunku do terapii LPC.

Przewagę RAN nad LPC w odniesieniu poprawy BCVA wykazano również w analizie warstwowej dla subpopulacji pacjentów o charakterystyce zbliżonej do populacji docelowej, w tym u chorych: z DME rozlanym, bez makulopatii niedokrwiennej. W podgrupie chorych z dobrą wyjściową ostrością wzroku (wzrok prawie normalny, >73 liter na tablicy ETDRS) zmiana ta może być jednak nieznacznie słabiej wyrażona, przy czym wciąż pomiędzy ocenianymi interwencjami obserwowane są różnice istotne statystycznie.

Kontynuacja leczenia RAN wykraczająca poza horyzont badań RCT (do 36 miesięcy w schemacie PRN) pozwalała na utrzymanie zarówno poprawy BCVA, jak i zmiany CRT. Włączenie RAN u pacjentów leczonych uprzednio LPC powoduje natomiast dalszą redukcję CRT względem wartości wyjściowych oraz poprawę BCVA, przy czym tempo zmian jest w tym przypadku mniejsze, prawdopodobnie ze względu na opóźnione leczenie i większe zniszczenia struktur siatkówki, spowodowane długotrwałym obrzękiem, co znajduje odzwierciedlenie w wyższym odsetku pacjentów z pogorszeniem ostrości widzenia niż w grupie rozpoczynającej leczenie RAN w ramach fazy RCT.

Wyniki badań włączonych do analizy klinicznej wskazują, że RAN cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Pomiedzy ocenianymi interwencjami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych okulistycznych (z wyjątkiem związanych z otrzymywanym leczeniem) i nieokulistycznych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów, a także utraty z badania ogółem i z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o charakterze układowym było niskie i zbliżone w obu ocenianych grupach. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów, w którymkolwiek z badań włączonych do analizy, należały: ból oka, krwawienia doszklistkowe i podspojówkowe, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz zapalenie nosogardzieli. Stosowanie RAN w porównaniu z LPC może wiązać się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia krwawienia doszklistkowego przy jednoczesnym wzroście ryzyka wystąpienia krwotoku podspojówkowego.

W długoterminowej analizie bezpieczeństwa wykazano, że RAN stosowany w okresie do 36 miesięcy w schemacie PRN jest lekiem dobrze tolerowanym, który nie prowadzi do istotnego zwiększenia ryzyka występowania działań niepożądanych.

Zestawienie najważniejszych wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania RAN vs LPC

Punkt końcowy	N badań	OB [mies.]	Miara efektu
Ocena skuteczności			
Średnia zmiana BCVA ogółem [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]	4	12	WMD = 5,75 [4,40; 7,10]
Poprawa BCVA o ≥ 15 liter	4	6-12	RR = 3,00 [1,94; 4,66]
Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter	2	12	RR = 0,21 [0,06; 0,71]
Średnia zmiana CRT [μm]	5	12	WMD = -43,65 [-63,24; -24,07]
Zmiana jakości życia NEI-VFQ 25 [wynik złożony, pkt]	2	12	WMD = 5,05 [2,68; 7,42]
Ocena profilu bezpieczeństwa			
AE ogółem	2	12	RR = 1,18 [0,95; 1,47]
SAE ogółem	5	6-12	RR = 1,34 [0,94; 1,91]
AE okulistyczne	5	6-12	RR = 1,21 [0,98; 1,49]
AE nieokulistyczne	2	12	RR = 0,95 [0,81; 1,11]
Zgon	5	6-12	RR = 1,04 [0,31; 3,51]

9. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej.

1. Zidentyfikowane badania oceniające RAN przeprowadzone zostały w populacji szerszej niż wnioskowana, jednak w analizie klinicznej przedstawiono również wyniki w podgrupach, które wskazują, iż efekty terapeutyczne RAN dotyczyły wszystkich pacjentów niezależnie od postaci DME, wyjściowego BCVA, poziomu HbA1c czy obecności makulopatii niedokrwiennej. Z dużym prawdopodobieństwem można więc wnioskować, że zaprezentowane wskaźniki skuteczności uzyskane w populacji ogólnej będą dotyczyć również subpopulacji zdefiniowanej w oparciu o kryteria zaproponowane w projekcie programu lekowego.
2. Poszczególne prace różniły się pod względem ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w zakresie zaślepienia uczestników badania oraz personelu (błąd wykonania), zaślepienia oceny punktów końcowych (błąd detekcji), niekompletności danych końcowych (błąd utraty) i selektywnego raportowania wyników, jednocześnie w dwóch badaniach (RESTORE i REVEAL) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie we wszystkich w/w domenach. Pomimo tego, uzyskane rezultaty w poszczególnych pracach były spójne.
3. Badania różniły się w obszarze analizy statystycznej. W większości prac ocena efektu terapeutycznego była podawana w odniesieniu do populacji mITT, w jednej natomiast do populacji PP (badanie LUCIDATE o charakterze eksploracyjnym).
4. W badaniach READ-2 oraz Turkoglu 2015 wyniki raportowano dla 6-miesięcznego okresu leczenia. Dane te poddano kumulacji z wynikami pozostałych badań, w których czas trwania leczenia wynosił 12 mies. Niemniej dostępne dowody naukowe wskazują, iż w obu grupach efekty terapeutyczne uzyskane w ciągu pierwszych 6 mies. utrzymywały się w dłuższym horyzoncie czasowym, stąd kumulacja wyników z różnych okresów obserwacji wydaje się uprawniona.
5. W niektórych badaniach dane z publikacji dodatkowych różniły się od tych prezentowanych w publikacji głównej. Każdorazowo w takiej sytuacji jako – nadrzędne traktowano – dane z publikacji głównej. W przypadku rozbieżności między zawartością abstraktów i/lub tabel a tekstem zasadniczym rozstrzygająca była również zawartość tekstu w publikacji głównej.
6. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odczytu oraz zmniejszeniem precyzji wyniku.
7. Nie odnaleziono badań porównawczych w warunkach aktualnej praktyki klinicznej.

10. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu (RAN) w leczeniu rozlanego, klinicznie znamienego cukrzycowego obrzęku plamki przebiegającego z zajęciem dołka 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 $HbA1c \leq 8\%$. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi preparat ten stosowany jest w dawce 0,5 mg, i podawany jest we wstrzyknięciu do komory ciała szklistego wg schematu PRN, tj. jedna iniekcja na miesiąc, aż do uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby, następnie odstępy w leczeniu ustalane są przez lekarza prowadzącego, na podstawie aktywności choroby. W analizie problemu decyzyjnego, poprzedzającej analizę kliniczną, wykazano, iż podstawowym komparatorem dla RAN w warunkach polskich jest obecnie fotokoagulacja laserowa (LPC). LPC jest technologią powszechnie stosowaną w populacji docelowej, refundowaną ze środków publicznych w Polsce oraz zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej, w przypadku braku możliwości zastosowania terapii anty-VEGF, stąd spełnia ona kryteria komparatora określone zarówno przez rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA, jak i przez wytyczne HTA opracowane przez AOTMiT. [48, 49]

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury. Zgodnie z przyjętymi założeniami do analizy kwalifikowano randomizowane próby kliniczne bezpośrednio porównujące RAN z LPC. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 7 badań RCT. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wskazała, iż poszczególne prace różniły się pod względem wiarygodności. W dwóch badaniach (RESTORE i REVEAL) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie, zaś w pozostałych pracach za domeny o potencjalnie wysokim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego uznano: zaślepienie oceny wyników, kompletność danych oraz selektywne raportowanie wyników. Pomimo tego, uzyskane rezultaty w poszczególnych pracach były spójne, co zauważają także autorzy opracowania systematycznego Virgill i wsp. 2014, wskazując dodatkowo, iż pomiar efektu terapeutycznego (zmiana BCVA) we włączonych badaniach był przeprowadzony rzetelnie i w oparciu o zbliżone zasady. [44]

Populacja uwzględniona w badaniach oceniających RAN jest szersza niż kryteria zdefiniowane na potrzeby refundacji. Badania prowadzone były wśród chorych z DME o typie ogniskowym lub rozlanym (często bez jednoznacznego odniesienia do zajęcia centrum plamki), u których stwierdzono zaburzenia widzenia wynikające z DME (BCVA w leczonym oku od 78 do nawet 25 liter na tablicy ETDRS), i u których stężenia HbA1c nie przekracza 10 lub 11%. Jednak charakterystyka początkowa pacjentów wskazuje, iż średnie wartości BCVA w odnalezionych pracach mieściły się w przedziale 73–43 liter na tablicy ETDRS, zaś średnie wyjściowe HbA1c wynosiło $<8\%$. Co więcej, analizy w warstwach wyodrębnionych ze względu na wyjściowe stężenie HbA1c, wyjściową ostrość widzenia, opisaną liczbą odczytanych liter na tablicy ETDRS, postać DME oraz obecność makulopatii

niedokrwiennej wskazują, iż wskaźniki skuteczności uzyskane w populacji ogólnej będą także dotyczyć subpopulacji zdefiniowanej w oparciu o kryteria zaproponowane w projekcie programu lekowego.

Należy przy tym zauważyć, iż zgodnie z doniesieniami literaturowymi, w których dokonano oceny wpływu wyjściowego poziomu ostrości wzroku na efekty zdrowotne osiągnięte podczas 12-miesięcznej terapii anti-VEGF, największą poprawę w zakresie BCVA obserwuje się u pacjentów ze słabowzrocznością, zaś w podgrupie chorych z dobrą początkową ostrością wzroku (>75 liter na tablicy ETDRS) zmiana ta jest odpowiednio mniejsza. [50] Prawidłowość ta została także zaobserwowana w niniejszej analizie w odniesieniu do wyników krótkoterminowych. Należy jednak pamiętać, iż pomimo nieco słabiej wyrażonego efektu klinicznego, zastosowanie RAN w populacji z dobrą ostrością wzroku wciąż prowadzi do uzyskania większej poprawy BCVA mierzonej liczbą dodatkowo przeczytanych liter na tablicy ETDRS niż zastosowanie LPC (WMD = 3,26 [0,33; 6,19]) i umożliwia pacjentowi osiągnięcie możliwie maksymalnej ostrości wzroku już na pierwszym etapie leczenia. Efekt ten jest stabilny i przy zastosowaniu schematu PRN utrzymuje się w czasie.

Jak wskazują wyniki badań długookresowych, u pacjentów leczonych początkowo LPC, po wdrożeniu RAN, obserwowano poprawę zarówno ostrości wzroku, jak i parametrów anatomicznych siatkówki, jednak tempo poprawy było wolniejsze, a w grupie tej obserwowano większy odsetek oczu z pogorszeniem widzenia. Obserwacje te świadczą o tym, iż leczenie RAN ma dodatni wpływ na osiągnięte efekty terapeutyczne, nawet u pacjentów z przetrwałą formą choroby, jednocześnie jednak wskazują na negatywny wpływ opóźnienia leczenia z użyciem preparatów z grupy anti-VEGF. Przypuszcza się, iż w oku z długotrwałym obrzękiem plamki dochodzi do nieodwracalnych zmian w strukturze siatkówki, stąd kluczowe jest, aby leczenie rozpocząć w jak najwcześniejszym stadium choroby. [24] Podejście to, promujące szybkie rozpoczęcie skutecznego leczenia, wskazuje się także w obszernym opracowaniu dotyczącym wpływu DME na aspekty ekonomiczne w Australii. [51] W raporcie zwraca się uwagę na fakt, iż pacjenci z DME to często chorzy w wieku produkcyjnym i opóźnienie w osiągnięciu możliwie maksymalnej ostrości wzroku może mieć znaczący wpływ m.in. na utratę produktywności, zwiększone wydatki na specjalistyczne zaplecze socjalne oraz zwiększoną utratę dobrobytu społecznego. [51]

Wszystkie te obserwacje pozwalają stwierdzić, iż ograniczenie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego do pacjentów z wyjściową dobrą ostrością wzroku jest zasadne. Wprowadzenie finansowania RAN w ramach takiego rozwiązania pozwoli chorym z DME na zachowanie prawie normalnej ostrości wzroku w oku leczonym przez długi okres czasu, tym samym pacjenci pozostaną aktywni i zachowają swoje społeczne i rodzinne role. U pacjentów ze słabowzrocznością RAN powinien być natomiast stosowany jako terapia ratunkowa, która rozliczana byłaby w ramach JGP.

Uzyskiwana przez pacjentów leczonych RAN poprawa parametrów anatomicznych (znamienne zmniejszenie obrzęku plamki) i tym samym poprawa parametrów funkcjonalnych (znamienna poprawa ostrości wzroku) przekłada się również na poprawę jakości życia, a zatem obserwowane efekty w sposób spójny potwierdzają korzystny efekt terapii RAN względem LPC na wszystkich ocenianych

poziomach. Wskazuje to, iż odniesione korzyści terapeutyczne mają bezpośredni wpływ na poczucie pewności pacjenta w odniesieniu do wykonywania codziennych czynności, które wymagają dobrej ostrości wzroku, takich jak czytanie, gotowanie czy prowadzenie samochodu. [25] Co ważne w badaniach poprawę jakości życia odnotowywano niezależnie od tego, które z oczu zostało poddane terapii RAN, oko lepiej widzące czy gorzej widzące, przy czym zgodnie z doniesieniami literaturowymi należy spodziewać się większego efektu w przypadku leczenia oka lepiej widzącego [52], co także potwierdza zasadność wczesnego rozpoczęcia leczenia i tym samym ograniczenie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego do pacjentów z dobrą wyjściową ostrością wzroku.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż RAN jest dobrze tolerowany i charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Pomiędzy ocenianymi interwencjami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych okulistycznych i nieokulistycznych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów a także w odniesieniu do utraty z badania bez względu na przyczynę lub z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Poszczególne zdarzenia występowały z niską częstością, w przebiegu fazy podstawowej badań najczęściej raportowano ból oka, krwawienia doszkliskowe i podspojówkowe, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz zapalenie nosogardzieli.

W ramach niniejszej analizy ocenie poddano także ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o charakterze układowym, związanych z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF, które mogą potencjalnie wystąpić, gdy preparat anty-VEGF pokona barierę krew-ciecz wodnista oka, co opisano w literaturze w odniesieniu do innego leku z grupy anty-VEGF. [53] Kumulacja ilościowa wyników badań włączonych do niniejszej analizy nie wykazała jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy RAN stosowanym w schemacie PRN a LPC zarówno dla wyniku łącznego, jak również dla poszczególnych zdarzeń. Pozostaje to w sprzeczności z rezultatami przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Avery i wsp. 2015, jednakże w opracowaniu uwzględniono wyłącznie badania, w których RAN podawano co miesiąc, bez względu na wyniki pomiaru ostrości wzroku czy parametry anatomiczne. [36] Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz kryteriami zaproponowanymi w projekcie programu lekowego RAN stosowany powinien być w schemacie PRN, w którym odstęp pomiędzy poszczególnymi iniekcjami jest zmienny (mediana iniekcji dla 36-miesięcznego okresu obserwacji wynosi 12 podań [24]) i odpowiada potrzebom pacjenta, a tym samym jest mniej agresywny i nie naraża pacjenta na dodatkowe ryzyko związane ze stosowaniem anty-VEGF.

W długoterminowej analizie bezpieczeństwa wykazano, że RAN stosowany w okresie do 36 miesięcy w schemacie PRN jest lekiem dobrze tolerowanym oraz nie prowadzi do istotnego zwiększenia ryzyka występowania działań niepożądanych. Obserwowany stosunkowo wysoki odsetek ciężkich działań niepożądanych z grupy zaburzeń pracy serca oraz zaburzeń naczyniowych należy przede wszystkim tłumaczyć tym, iż chorzy z DME to pacjenci, u których z racji długotrwałej choroby metabolicznej i postępujących powikłań cukrzycowych, ryzyko zdarzeń o takim charakterze jest podniesione w stosunku do populacji ogólnej. [54]

Podsumowując, obrzęk plamki wtórny do cukrzycy prowadzi do pogorszenia ostrości wzroku, co w konsekwencji w skrajnych przypadkach skutkować może utratą wzroku. Ze względu na obniżone możliwości percepcji wizualnej pacjenci z DME doświadczają trudności w codziennym funkcjonowaniu i stawać się mogą obciążeniem dla rodziny i ogółu społeczeństwa. Kluczowym wydaje się zatem jak najszybsze rozpoznanie zmian cukrzycowych w oku (screening) oraz włączenie skutecznego leczenia, które pozwoli na osiągnięcie możliwie maksymalnej ostrości wzroku w możliwie najkrótszym czasie. Biorąc pod uwagę powyższe należy podkreślić, udostępnienie RAN w populacji docelowej niniejszej analizy wydaje się wysoce zasadne z uwagi na wysoką korzyść kliniczną tej interwencji oraz jej korzystny profil bezpieczeństwa.

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Tabela 21.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2.5 Rozdz. Aneks A	Str. 18 Str. 64
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. Opis problemu zdrowotnego	Dokument ADP Rozdz. 2	Dokument APD Str. 9
2. Opis technologii opcjonalnych	Dokument ADP Rozdz. 5	Dokument APD Str. 43
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 3 Rozdz. Aneks A	Str. 22 Str. 64
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	Str. 15
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 7	Str. 44
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 2.2 Rozdz. Aneks B	Str. 15 Str. 74
7. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 2.2 Rozdz. Aneks B	Str. 15 Str. 74
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2.1	Str. 15
9. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	Str. 22
10. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. Aneks A	Str. 64
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1	Str. 22
12. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 3.2 Rozdz. Aneks B	Str. 24 Str. 74
13. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4 i 5 Rozdz. Aneks D i Aneks E	Str. od 30 do 42 Str. od 95 do 122
14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Dokument ADP: Rozdz. 5 AK: Rozdz. 6	Dokument: APD: Str. 43 AK: Str. 42
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/a	n/a

12. BIBLIOGRAFIA

1. Haggins J, Green S. (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration Dostęp: http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm.
2. AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews. Dostęp: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php (28.3.2017).
3. 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.
4. ClinicalTrials.gov. Lucentis (Ranibizumab) in Diabetic Macular Oedema: a Treatment Evaluation - Full Text View. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01223612?term=lucidate+ranibizumab&rank=1> (7.3.2017).
5. 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.
6. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatf 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.
7. 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.
8. ClinicalTrials.gov. The READ-2 Study: Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes - Full Text View. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00407381?term=read-2&rank=1> (7.3.2017).
9. Heo J won, Lee JH, Sepah YJ, Channa R, Renner M, Fahmy AS, Khwaja A, Rentiya Z, Nguyen QD, Do DV. (2011) Evaluation of Fluorescein Angiograms in Eyes with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab over a 24-Month Period. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52(14):5330–5330.
10. López-Gálvez MI, Arias L, Roura M. Efficacy and safety profile of ranibizumab versus laser photocoagulation in patients with diabetic macular edema. Re-Des Study.
11. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) Versus Laser Treatment in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema - Full Text View. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00901186?term=red-es&rank=1> (6.3.2017).
12. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) Versus Laser Treatment in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema - Study Results. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00901186?term=red-es&rank=1> (6.3.2017).
13. Novartis. Re-Des - raport z badania. Dostęp: <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=11943> (6.3.2017).
14. Berger A, Sheidow T, Cruess AF, Arbour JD, Courseau A-S, de Takacsy F. (2015) Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. *Can. J. Ophthalmol.* 50(3):209–216.
15. Novartis. RESPOND - raport z badania. Dostęp: <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=11323> (7.3.2017).
16. ClinicalTrials.gov. Safety, Efficacy and Cost-efficacy of Ranibizumab (Monotherapy or Combination With Laser) in the Treatment of Diabetic Macular Edema (DME) - Study Results. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01135914?term=respond+ranibizumab&rank=1> (7.3.2017).
17. ClinicalTrials.gov. Safety, Efficacy and Cost-efficacy of Ranibizumab (Monotherapy or Combination With Laser) in the Treatment of Diabetic Macular Edema (DME) - Full Text View. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01135914?term=respond+ranibizumab&rank=1> (7.3.2017).
18. 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.
19. Bailey C. (2012) Long-term safety and efficacy outcome of ranibizumab 0.5 mg in patients with visual impairment due to diabetic macular edema: The restore extension study. *European Journal of Ophthalmology* 22(3):518.
20. Lang GE. (2016) Long-term safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in patients with diabetic macular oedema of the RESTORE extension study. *Diabetologia* 56:S28–S29.

21. A. Boixadera, J. Garcia-Arumi. (2013) 36-month safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular oedema: The RESTORE extension study (final analysis). *Diabetologia* 56:S28–S29.
22. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, Sutter F, Gerstner O, Mitchell P, RESTORE Extension Study Group. (2013) Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 120(10):2004–2012.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Novartis. Restore - raport z badania. Dostęp: <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=7803> (7.3.2017).
27. ClinicalTrials.gov. 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 - Full Text View. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00687804?term=restore+ranibizumab&rank=1> (7.3.2017).
28. ClinicalTrials.gov. 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 - Study Results. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00687804?term=restore+ranibizumab&rank=1> (7.3.2017).
29. 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. (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.
30. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema - Full Text View. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00989989?term=REVEAL+ranibizumab&rank=1> (6.3.2017).
31. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema - Study Results. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00989989?term=REVEAL+ranibizumab&rank=1> (6.3.2017).
32. 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? *Journal of Diabetes and its Complications* 29(4):540–543.
33. FDA. (2012) Safety Information > Lucentis (Ranibizumab) Injection. Dostęp: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm316365.htm> (27.2.2017).
34. Novartis. (2011) Komunikat skierowany do lekarzy okulistów. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Lucentis-_DHCP_-_FINAL_.pdf (27.2.2017).
35. Abouammoh MA. (2013) Ranibizumab injection for diabetic macular edema: meta-analysis of systemic safety and systematic review. *Can. J. Ophthalmol.* 48(4):317–323.
36. 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 Ophthalmol* 134(1):21–29.
37. Bong A, Doughty MJ, Button NF, Mansfield DC. (2016) On the relationship between visual acuity and central retinal (macular) thickness after interventions for macular oedema in diabetics: a review. *Clin Exp Optom* 99(6):491–497.
38. Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HHL, Wiens A, Pontarolo R. (2016) Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.*
39. Ford JA, Elders A, Shyangdan D, Royle P, Waugh N. (2012) The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review. *BMJ* 345:e5182.
40. 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.
41. 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 Ophthalmology* 15:52.

42. Ollendorf DA, Colby JA, Pearson SD. (2013) Comparative effectiveness of anti-VEGF agents for diabetic macular edema. *Int J Technol Assess Health Care* 29(4):392–401.
43. 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.
44. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
45. 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.
46. 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.
47. Zhang L, Wang W, Gao Y, Lan J, Xie L. (2016) The Efficacy and Safety of Current Treatments in Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11(7):e0159553.
48. 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. Minister Zdrowia Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>.
49. AOTMiT. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta/#> (29.3.2017).
50. Dugel PU, Hillenkamp J, Sivaprasad S, Vögeler J, Mousseau M-C, Wenzel A, Margaron P, Hashmonay R, Massin P. (2016) Baseline visual acuity strongly predicts visual acuity gain in patients with diabetic macular edema following anti-vascular endothelial growth factor treatment across trials. *Clin Ophthalmol* 10:1103–1110.
51. (2015) The economic impact of diabetic eye disease. Deloitte Australia | Finance, Deloitte Access Economics Dostęp: <https://www2.deloitte.com/au/en/pages/economics/articles/economic-impact-diabetic-eye-disease.html> (30.3.2017).
52. Bressler NM, Chang TS, Suñer IJ, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Ianchulev T, MARINA and ANCHOR Research Groups. (2010) Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology* 117(4):747–756.e4.
53. Carneiro AM, Costa R, Falcão MS, Barthelmes D, Mendonça LS, Fonseca SL, Gonçalves R, Gonçalves C, Falcão-Reis FM, Soares R. (2012) Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab. *Acta Ophthalmol* 90(1):e25-30.
54. Matheus AS de M, Tannus LRM, Cobas RA, Palma CCS, Negrato CA, Gomes M de B. (2013) Impact of Diabetes on Cardiovascular Disease: An Update. *International Journal of Hypertension* 2013:e653789.
55. New VFQ25 SA.pdf - vfq_sa.pdf. Dostęp: https://nei.nih.gov/sites/default/files/nei-pdfs/vfq_sa.pdf (6.3.2017).
56. Lloyd AJ, Loftus J, Turner M, Lai G, Pleil A. (2013) Psychometric validation of the visual function questionnaire-25 in patients with diabetic macular edema. *Health and Quality of Life Outcomes* 11:10.
57. Cieślik B, Podbielska H. (2015) Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna* 21(2):.
58. Safety, Efficacy and Cost-efficacy of Ranibizumab (Monotherapy or Combination With Laser) in the Treatment of Diabetic Macular Edema (DME) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01135914?term=NCT01135914&rank=1> (6.3.2017).
59. EQ - 5D - Sample_UK_English_EQ-5D-5L_Paper_Self_complete_v1.0_ID_24700_.pdf. 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 (6.3.2017).
60. Sharma S, Brown GC, Brown MM, Hollands H, Robins R, Shah GK. (2002) Validity of the time trade-off and standard gamble methods of utility assessment in retinal patients. *Br J Ophthalmol* 86(5):493–496.

SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat planowanej analizy klinicznej.....	13
Tabela 2.	Charakterystyka wyjściowa populacji odnalezionych badań.....	26
Tabela 3.	Skrócona ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego narzędziem RoB (Risk of Bias) wg Cochrane.....	29
Tabela 4.	Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] względem wartości wyjściowych dla porównania RAN vs LPC.....	30
Tabela 5.	Zmiana BCVA w populacji pacjentów z DME rozlanym oraz wyjściowym BCVA \geq 73 liter dla porównania RAN vs LPC na podstawie badania RESTORE.....	31
Tabela 6.	Odsetek oczu z poprawą/pogorszeniem BCVA oraz odsetek oczu z przejściową utratą wzorku dla porównania RAN vs LPC.....	31
Tabela 7.	Średnia zmiana CRT względem wartości wyjściowych [μ m] dla porównania RAN vs LPC.....	32
Tabela 8.	Zmiana jakości życia dla porównania RAN vs LPC względem wartości wyjściowych.....	32
Tabela 9.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla porównania RAN vs LPC.....	33
Tabela 10.	Ryzyko zgonu dla porównania RAN vs LPC.....	33
Tabela 11.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych występujących u \geq 10% pacjentów w którymkolwiek z badań dla porównania RAN vs LPC.....	34
Tabela 12.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o charakterze układowym, związanych z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF dla porównania RAN vs LPC.....	34
Tabela 13.	Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] względem wartości wyjściowych – wyniki fazy przedłużonej badań READ-2 i RESTORE.....	38
Tabela 14.	Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] względem wartości wyjściowych – wyniki fazy przedłużonej badania RESTORE w wyodrębnionych podgrupach pacjentów.....	38
Tabela 15.	Odsetek oczu z poprawą/pogorszeniem BCVA – wyniki fazy przedłużonej badań READ-2 i RESTORE.....	38
Tabela 16.	Średnia zmiana CRT względem wartości wyjściowych [μ m] – wyniki fazy przedłużonej badań READ-2 i RESTORE.....	39
Tabela 17.	Średnia zmiana jakości życia oceniania za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 w badaniu RESTORE.....	40
Tabela 18.	Podsumowanie bezpieczeństwa fazy przedłużonej badania RESTORE.....	41
Tabela 19.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych.....	45
Tabela 20.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania RAN vs LPC.....	49
Tabela 21.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy kliniczne.....	55
Tabela 22.	Przeszukanie MEDLINE przez PubMed.....	64
Tabela 23.	Przeszukanie Embase.....	65
Tabela 24.	Przeszukanie Cochrane Library.....	65
Tabela 25.	Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych.....	66
Tabela 26.	Badania wykluczone z analizy na etapie oceny pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia.....	68
Tabela 27.	Szczegółowa ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego narzędziem RoB (Risk of Bias) wg Cochrane.....	91
Tabela 28.	Wyniki oceny opracowań wtórnych w skali AMSTAR.....	93
Tabela 29.	Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] na końcu badania dla porównania RAN vs LPC.....	95
Tabela 30.	Analiza warstwowa w podgrupach zbliżonych do populacji docelowej dla porównania RAN vs LPC.....	96
Tabela 31.	Odsetek oczu z poprawą BCVA dla porównania RAN vs LPC.....	97
Tabela 32.	Odsetek oczu z pogorszeniem BCVA dla porównania RAN vs LPC.....	97
Tabela 33.	Odsetek oczu z przejściową utratą wzroku.....	98
Tabela 34.	Średnia zmiana CRT względem wartości wyjściowych [μ m] dla porównania RAN vs LPC.....	98

Tabela 35.	Zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 dla porównania RAN vs LPC względem wartości wyjściowych	98
Tabela 36.	Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D dla porównania RAN vs LPC, różnice względem wartości wyjściowych	100
Tabela 37.	Zmiana jakości życia wg kwestionariusza TTO dla porównania RAN vs LPC	100
Tabela 38.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dla porównania RAN vs LPC (wyniki szczegółowe)	101
Tabela 39.	Ryzyko zgonu dla porównania RAN vs LPC (wyniki szczegółowe)	102
Tabela 40.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek z badań dla porównania RAN vs LPC (wyniki szczegółowe)	103
Tabela 41.	Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek z badań dla porównania RAN vs LPC (wyniki szczegółowe)	104
Tabela 42.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek z badań dla porównania RAN vs LPC (wyniki szczegółowe)	104
Tabela 43.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem o charakterze układowym związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF dla porównania RAN vs LPC (wyniki szczegółowe)	104
Tabela 44.	Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych o charakterze układowym związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF dla porównania RAN vs LPC (wyniki szczegółowe)	106
Tabela 45.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (związanych z leczeniem) o charakterze układowym związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF (wyniki szczegółowe)	107
Tabela 46.	Badania kliniczne w toku dla RAN w populacji DME	122
Tabela 47.	Definicja punktu końcowego: zmiana BCVA	129
Tabela 48.	Definicja punktu końcowego: Centralna grubość siatkówki (CRT)	129
Tabela 49.	Definicja punktów końcowych w ocenie bezpieczeństwa	130
Tabela 50.	Wartości MID dla zmiany jakości życia wg kwestionariusza VFQ-25	131
Tabela 51.	Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT	133
Tabela 52.	Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych	134
Tabela 53.	Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	134
Tabela 54.	Kryteria oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR	137
Tabela 55.	Formularz do charakterystyki badania	139
Tabela 56.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	140
Tabela 57.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	140

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] dla porównania RAN vs LPC- uśredniona zmiana dla odczytów dokonywanych od 1. do 12. miesiąca badania względem wartości wyjściowej	95
Wykres 2.	Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs LPC [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] na końcu badania	108
Wykres 3.	Uśredniona zmiana BCVA dla odczytów dokonywanych od 1. do 12. miesiąca badania względem wartości wyjściowej dla porównania RAN vs LPC [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w populacji pacjentów z wyjściowym BCVA>73 liter	108
Wykres 4.	Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs LPC [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] na końcu badania w populacji pacjentów z wyjściowym BCVA>73 liter	108
Wykres 5.	Uśredniona zmiana BCVA dla odczytów dokonywanych od 1. do 12. miesiąca badania względem wartości wyjściowej dla porównania RAN vs LPC [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w populacji pacjentów z rozlanym DME	109
Wykres 6.	Średnia zmiana wartości BCVA na końcu badania dla porównania RAN vs LPC [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w populacji pacjentów z rozlanym DME	109
Wykres 7.	Uśredniona zmiana BCVA dla odczytów dokonywanych od 1. do 12. miesiąca badania względem wartości wyjściowej dla porównania RAN vs LPC [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w populacji pacjentów bez makulopatii niedokrwiennej	109
Wykres 8.	Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o ≥ 5 liter) dla porównania RAN vs LPC na końcu badania	110
Wykres 9.	Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o ≥ 10 liter) dla porównania RAN vs LPC na końcu badania	110
Wykres 10.	Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o ≥ 15 liter) dla porównania RAN vs LPC na końcu badania	110
Wykres 11.	Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia (pogorszenie BCVA o ≥ 10 liter) dla porównania RAN vs LPC na końcu badania	111
Wykres 12.	Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia (pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter) dla porównania RAN vs LPC na końcu badania	111
Wykres 13.	Średnia zmiana CRT dla porównania RAN vs LPC na końcu badania	111
Wykres 14.	Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D na końcu badania	112
Wykres 15.	Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ25 na końcu badania - wynik złożony	112
Wykres 16.	Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	112
Wykres 17.	Ryzyko wystąpienia nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	113
Wykres 18.	Ryzyko wystąpienia nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	113
Wykres 19.	Ryzyko wystąpienia okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	113
Wykres 20.	Ryzyko wystąpienia okulistycznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	113
Wykres 21.	Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	114
Wykres 22.	Ryzyko wystąpienia nieokulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	114
Wykres 23.	Ryzyko wystąpienia okulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	114
Wykres 24.	Ryzyko utraty z badania ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	115
Wykres 25.	Ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	115
Wykres 26.	Ryzyko zgonu dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	115
Wykres 27.	Ryzyko wystąpienia chorób naczyń ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	116
Wykres 28.	Ryzyko wystąpienia chorób serca ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	116

Wykres 29. Ryzyko wystąpienia tętnicznych zdarzeń zatorowo-zakrzepowych dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	116
Wykres 30. Ryzyko wystąpienia krwawienia poza okiem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	116
Wykres 31. Ryzyko wystąpienia nadciśnienia dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	117
Wykres 32. Ryzyko wystąpienia niewydolności serca dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	117
Wykres 33. Ryzyko wystąpienia białkomoczu dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	117
Wykres 34. Ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	117
Wykres 35. Ryzyko wystąpienia ciężkiej zastoinowej niewydolności serca dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	118
Wykres 36. Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń mózgowo-naczyniowych ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	118
Wykres 37. Ryzyko wystąpienia ostrego zawału serca dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	118
Wykres 38. Ryzyko wystąpienia ciężkich chorób naczyń dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	118
Wykres 39. Ryzyko wystąpienia nadciśnienia związanego z leczeniem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	119
Wykres 40. Ryzyko wystąpienia bólu oka dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	119
Wykres 41. Ryzyko wystąpienia krwawienia doszklistkowego dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	119
Wykres 42. Ryzyko wystąpienia krwawienia podspojówkowego dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	119
Wykres 43. Ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardzieli dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	120
Wykres 44. Ryzyko wystąpienia ciężkiego krwawienia doszklistkowego dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	120
Wykres 45. Ryzyko wystąpienia bólu oka związanego z leczeniem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	120
Wykres 46. Ryzyko wystąpienia krwawienia podspojówkowego związanego z leczeniem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	120
Wykres 47. Ryzyko wystąpienia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego związanego z leczeniem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)	121

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....23

ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA

A.1. Strategia wyszukiwania badań

A.1.1. Przeszukanie baz bibliograficzno-abstraktowych

Tabela 22.
Przeszukanie MEDLINE przez PubMed

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#1	diabetic OR diabetes OR diabet*	611 503
#2	macula OR macular OR macul*	63 197
#3	oedema OR edema	148 949
#4	#2 AND #3	10 981
#5	"macular edema"[MeSH Terms]	5298
#6	#4 OR #5	10 981
#7	#1 AND #6	4481
#8	DME OR DMO OR CSME OR CSMO OR CSDME OR CSDMO	3156
#9	#7 OR #8	6352
#10	ranibizumab	3287
#11	"ran bizumab"[MeSH Terms]	2271
#12	RAN OR RBZ OR IVR	15 368
#13	(RAN OR RBZ) AND IVT	1
#14	Lucentis	3306
#15	"rhuFab V2" OR "rhuFab-V2" OR "rhuFab - V2"	3
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	18 527
#17	(photocoagulation OR coagulation) AND laser*	14 053
#18	laser OR laserotherapy OR "laser therapy"	268 416
#19	MLT OR FLT OR LT OR LPC	27 884
#20	#17 OR #18 OR #19	295 825
#21	#16 AND #20	773
#22	#9 AND #21	177
#23	"meta-analysis" OR metaanalysis OR "systematic review" OR "meta analy*" [TIAB] OR metaanaly* [TIAB] OR Meta-analysis OR (systematic AND (review* OR overview*))	334 669
#24	#9 AND #16 AND #23	36
#25	#22 OR #24	192
Data przeszukania: 23.02.2017		

Tabela 23.
Przeszukanie Embase

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#1	diabetic OR diabetes OR diabet* AND [embase]/lim	838 888
#2	macula OR macular OR macul* AND [embase]/lim	72 847
#3	oedema OR edema AND [embase]/lim	242 312
#4	#2 AND #3	16 692
#5	'macular edema'/exp AND [embase]/lim	12 831
#6	#4 OR #5	16 692
#7	#1 AND #6	6610
#8	DME OR DMO OR CSME OR CSMO OR CSDME OR CSDMO AND [embase]/lim	6666
#9	#7 OR #8	11 790
#10	ranibizumab AND [embase]/lim	5747
#11	'ranibizumab'/exp AND [embase]/lim	5633
#12	RAN OR RBZ OR IVR AND [embase]/lim	28 125
#13	(RAN OR RBZ) AND IVT AND [embase]/lim	9
#14	Lucentis AND [embase]/lim	2140
#15	'rhuFab V2' OR 'rhuFab-V2' OR 'rhuFab - V2' AND [embase]/lim	11
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	33 689
#17	(photocoagulation OR coagulation) AND laser* AND [embase]/lim	19 419
#18	laser OR laserotherapy OR "laser therapy" AND [embase]/lim	225 406
#19	MLT OR FLT OR LT OR LPC AND [embase]/lim	44 149
#20	#17 OR #18 OR #19	269 024
#21	#16 AND #20	1775
#22	#9 AND #21	552
#23	'meta-analysis' OR metaanalysis OR 'systematic review' OR 'meta analy*':ti,ab OR metaanaly*:.ti,ab OR 'Meta analysis' OR (systematic AND (review* OR overview*)) AND [embase]/lim	283 472
#24	#9 AND #16 AND #23	74
#25	#22 OR #24	581
Data przeszukania: 24.02.2017		

Tabela 24.
Przeszukanie Cochrane Library

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#1	diabetic OR diabetes OR diabet*	53 126
#2	macula OR macular OR macul*	4752
#3	oedema OR edema	12 019

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#4	#2 AND #3	1726
#5	MeSH descriptor: [Macular Edema]	615
#6	#4 OR #5	1726
#7	#1 AND #6	997
#8	DME OR DMO OR CSME OR CSMO OR CSDME OR CSDMO	712
#9	#7 OR #8	1355
#10	Ranibizumab	700
#11	MeSH descriptor: [Ranibizumab]	291
#12	RAN OR RBZ OR IVR	2025
#13	(RAN OR RBZ) AND IVT	2
#14	Lucentis	90
#15	"rhuFab V2" OR "rhuFab-V2" OR "rhuFab - V2"	9
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2691
#17	(photocoagulation OR coagulation) AND laser*	1466
#18	laser OR laserotherapy OR "laser therapy"	12 426
#19	MLT OR FLT OR LT OR LPC	3310
#20	#17 OR #18 OR #19	15 674
#21	#16 AND #20	257
#22	#9 AND #21	111
#23	"meta-analysis" OR metaanalysis OR "systematic review" OR "meta analy*" OR metaanaly* OR Meta-analysis OR (systematic AND (review* OR overview*))	64 101
#24	#9 AND #16 AND #23	47
#25	#22 OR #24	123
Data przeszukania: 23.02.2017		

A.1.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 25.
Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania
Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)	
ClinicalTrials.gov	(Ranibizumab OR Lucentis OR "rhuFab V2" OR "rhuFab-V2" OR "rhuFab - V2") AND Diabetic Studies With Results: 36
EU Clinical Trials Register	(Ran bizumab OR Lucentis) AND laser :6 ^a
Novartis	Lucentis: 11
FDA	Lucentis:179 Ranibizumab: 124
EMA	Lucentis:24 Ranibizumab: 12

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania
NICE	Lucentis:20 Ran bizumab: 7
Towarzystwa okulistyczne/Konferencje	
American Academy of Ophthalmology (AAO)	"diabetic macular edema" AND ranibizumab: brak nowych źródeł, przeszukanie tożsame z wyszukiwaniem w bazach informacji medycznej
International Council of Ophthalmology (ICO)	"diabetic macular edema" AND ranibizumab: 9
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)	"diabetic macular edema" AND ranibizumab AND laser: 259
The Royal College of Ophthalmologists (RCO)	"diabetic macular edema" AND ranibizumab AND laser: brak nowych źródeł, przeszukanie tożsame z wyszukiwaniem w bazach informacji medycznej
European Society of Ophthalmology (ESO)	Brak możliwości przeszukania
Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO)	Brak możliwości przeszukania
Opracowania wtórne	
CRD	(ranibizumab) AND (diabetic) IN DARE, HTA: 20
Data przeszukania: 28.02.2017	

a) Brak możliwości podglądu wyników, ze względu na błąd bazy danych strony.

A.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 26.
Badania wykluczone z analizy na etapie oceny pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia

Lp.	Autor rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Źródło
1	Atebara 2009	Typ publikacji	Komentarz	Interventions for diabetic macular oedema: A systematic review of the literature	Evidence-Based Ophthalmology. 2009;10:100-101
2	Baker 2010	Typ publikacji	Komentarz	Primary end point (Six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (Read-2) study: Comment	Evidence-Based Ophthalmology. 2010;11:20-21
3	Berger 2015	Typ publikacji	Errata	Erratum: Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME	Canadian Journal of Ophthalmology. 2015;50:333
4	Bressler 2016	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Persistent Macular Thickening After Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema With Vision Impairment.	JAMA Ophthalmol. 2016 Mar;134(3):278-85
5	Călugăru 2017	Typ publikacji	List do autora	Real-World Outcomes of Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema in a United Kingdom National Health Service Setting	American Journal of Ophthalmology. 2017;174:175-176
6	Chae 2015	Typ publikacji	List do edytora	Reply	Retina. 2015;35:e18-e19
7	Chan 2011	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Current treatments of diabetic macular edema	International Journal of Gerontology. 2011;5:183-188
8	Demirel 2016	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Updates on the Clinical Trials in Diabetic Macular Edema.	Middle East Afr J Ophthalmol. 2016 Jan-Mar;23(1):3-12.
9	Evoy 2013	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Ranibizumab: the first vascular endothelial growth factor inh bitor approved for the treatment of diabetic macular edema.	Ann Pharmacother. 2013 Jun;47(6):811-8
10	Freund 2015	Typ publikacji	Wytyczne	Treat-And-Extend Regimens with Anti-Vegf Agents in Retinal Diseases	Retina. 2015;35:1489-1506
11	Gardner 2011	Typ publikacji	Komentarz	The restore study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema	Evidence-Based Ophthalmology. 2011;12:206-207
12	Gundogan 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	Diabetic Macular Edema.	Pak J Med Sci. 2016 Mar-Apr;32(2):505-10.

Lp.	Autor rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Źródło
13	Gupta 2013	Typ publikacji	Praca poglądowa	Diabetic retinopathy and VEGF	Open Ophthalmology Journal. 2013;7:4-10
14	Hussain 2016	Typ publikacji	Opinia eksperta	Treatment strategies for refractory diabetic macular edema: switching anti-VEGF treatments, adopting corticosteroid-based treatments, and combination therapy.	Expert Opin Biol Ther. 2016;16(3):365-74
15	Jampol 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	Comparative effectiveness trial for diabetic macular edema: Three comparisons for the price of 1 study from the diabetic retinopathy clinical research network	JAMA Ophthalmology. 2015;133:983-984
16	Kollias 2010	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment	Deutsches Arzteblatt. 2010;107:75-84
17	Li 2015	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Nurse-administered intravitreal injections: a systematic review.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015 Sep;253(9):1619-21
18	Mathew 2015	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Updates in the management of diabetic macular edema.	J Diabetes Res. 2015;2015:794036.
19	Stewart 2016	Typ publikacji	List do autora	Correspondence.	Retina. 2016 Mar;36(3):e22-3.
20	Virgili 2012	Typ publikacji	Dostępny jest zaktualizowana wersja	Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema.	Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD007419
21	Wang 2015	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	An updated review of long-term outcomes from randomized controlled trials in approved pharmaceuticals for diabetic macular edema.	Eye Sci. 2015 Dec;30(4):176-83.
22	Akiyode 2016	Typ publikacji	Analiza jakościowa	Ranibizumab: A review of its use in the treatment of diabetic retinopathy in patients with diabetic macular edema	Journal of Pharmacy Technology. 2016;32:22-28
23	Ho 2012	Typ publikacji	Analiza jakościowa	Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for diabetic macular edema: A report by the American academy of ophthalmology	Ophthalmology. 2012;119:2179-2188
24	Kleijnen 2015	Typ publikacji	Abstrakt do Korobelnik 2015	Systematic review, meta-analysis and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies in patients with diabetic macular oedema	Diabetic Medicine. 2015;32:190
25	Milne 2012	Typ publikacji	Analiza jakościowa	Measuring Health-Related Quality of Life for Patients With Diabetic Retinopathy	Agency for Healthcare Research and Quality, 540 Gaither Road Rockville, Maryland 20850
26	Mitchell 2014	Typ publikacji	Analiza jakościowa	Management paradigms for diabetic macular edema.	Am J Ophthalmol. 2014 Mar;157(3):505-13.e1-8
27	Zechmeister-Koss 2012	Typ publikacji	Analiza jakościowa	Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular oedema: a systematic review.	Br J Ophthalmol. 2012 Feb;96(2):167-78

Lp.	Autor rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Źródło
28	Abouammoh 2013	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Erratum: Ranibizumab injection for diabetic macular edema: meta-analysis of systemic safety and systematic review	Canadian Journal of Ophthalmology. 2013;48:451
29	Bandello 2011	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Pooled safety analysis in patients with visual impairment due to diabetic macular edema treated with 0.5 mg ranibizumab in RESOLVE and RESTORE trials	Diabetologia. 2011;54:S454
30	Batischeva 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Use of optical coherence tomography for evaluation of the results of the treatment of diabetic macular edema with laser coagulation of the ocular fundus tissues and intravitreal injection of ran bizumab (Lucentis)	Sovremennyye Tehnologii v Medicine. 2015;7:75-79
31	Cel k 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Comparison of modified grid laser photocoagulation and intravitreal ranibizumab injection for diffuse diabetic macular edema	European Journal of Ophthalmology. 2015;25:e27
32	Channa 2014	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab.	Eye (Lond). 2014 Mar;28(3):269-78.
33	Chong V 2013	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	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. 2013;23:453-4
34	Figueira 2014	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	An exploration of ranibizumab injection frequency in patients with diabetic macular edema: A post-hoc analysis of the restore and retain study	Ophthalmologica. 2014;232:19
35	Fortier 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Systematic review and mixed treatment comparison of therapies for diabetic macular edema	Value in Health. 2015;18:A416
36	Goodart RA 2007	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	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. 2007;48:ARVO E-Abstract 1431
37	Lee 2009	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Novel drug delivery systems for retinal diseases: A review	Ophthalmic Research. 2009;41:124-135
38	Massin 2010	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	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. 2010;53:S472
39	Massin P 2013	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Patient-reported visual function in diabetic macular edema: 36-month results from the restore extension study.	European journal of ophthalmology. 2013;23:454
40	Mitchell 2014	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	High visual acuity response with low number of ranibizumab injections in patients with diabetic macular oedema: A post hoc analysis of the restore study	Clinical and Experimental Ophthalmology. 2014;42:118
41	Mitchell P 2010	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Restore trial of ranibizumab for diabetic macular oedema: 1-year findings.	Clinical & experimental ophthalmology. 2010;38:12

Lp.	Autor rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Źródło
42	Mitchell P 2017	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Predictors of ?6/12 vision with ranibizumab 0.5mg treatment in patients with diabetic macular oedema (DME): a post-HOC analysis of the restore study	Clinical and experimental ophthalmology. Conference: 48th annual scientific congress of the royal australian and new zealand college of ophthalmologists. Australia. Conference start: 20161119. Conference end: 20161123. 2017;44:133
43	Parravano 2008	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008;:
44	Querques 2009	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Correspondence	Retina. 2009;29:121-123
45	Regnier 2014	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	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. 2014 Jul 16;9(7):e102309.
46	Shukla 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Re: Sophie et al.: Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab	Ophthalmology. 2016;123:e11-e12
47	Thulliez 2015	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal anti-VEGF monoclonal antibodies: Systematic review and meta-analysis	Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. 2015;7:76
48	VanderBeek 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Trends in the care of diabetic macular edema: Analysis of a national cohort	PLoS ONE. 2016;11:
49	Turkoglu 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Changes in vision related quality of life in patients with diabetic macular edema: Ranibizumab or laser treatment?	European journal of ophthalmology. 2015;25:e24
50	Berger 2013	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	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. 2013;37:S48
51	Bailey 2012	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Long-term safety and efficacy outcome of ranibizumab 0.5 mg in patients with visual impairment due to diabetic macular edema: The restore extension study	European Journal of Ophthalmology. 2012;22:518
52	Boixadera 2013	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	36-month safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular oedema: The RESTORE extension study (final analysis)	Diabetologia. 2013;56:S28-S29
53	Lang 2012	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Long-term safety and efficacy of ran bizumab 0.5 mg in patients with diabetic macular oedema of the RESTORE extension study	Diabetologia. 2012;55:S85

Lp.	Autor rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Źródło
54	Akiyode 2016	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	Aflibercept: A Review of Its Use in the Management of Diabetic Eye Complications.	J Pharm Pract. 2016 May 10.
55	Volinia 2016	Populacja	Zbyt mocno obciążona populacja otrzymująca RAN	Non-damaging photothermal therapy and anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema	Ophthalmologica. 2016;236:12-13
56	Wu 2014	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	Ranibizumab versus bevacizumab for ophthalmic diseases related to neovascularisation: A meta-analysis of randomised controlled trials	PLoS ONE. 2014;9:
57	Thulliez 2014	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies: systematic review and meta-analysis.	JAMA Ophthalmol. 2014 Nov;132(11):1317-26.
58	Van Der Reis 2011	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections	Retina. 2011;31:1449-1469
59	Brown 2013	Komparator	Brak porównania z LPC	Author reply	Ophthalmology. 2013;120:221-222
60	Brynskov 2013	Komparator	Brak porównania z LPC	Intravitreal ranibizumab for diabetic macular oedema: 1-year experiences in a clinical setting	Acta Ophthalmologica. 2013;91:e243-e244
61	Mayor 2013	Komparator	Brak porównania z LPC	Ranibizumab for diabetic macular edema	Ophthalmology. 2013;120:221
62	Konenkov 2013	Język publikacji	Publikacja w języku rosyjskim	Anti-VEGF agents in the treatment of diabetic macular edema	Diabetes Mellitus. 2013;:78-84
63	Jiang 2014	Interwencja	Anty-VEGF raportowane łącznie	Treatment patterns of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and laser therapy among patients with diabetic macular edema (DME)	Value in Health. 2014;17:A260-A261
64	Jiang 2015	Interwencja	Anty-VEGF raportowane łącznie	Treatment Patterns of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor and Laser Therapy Among Patients with Diabetic Macular Edema.	J Manag Care Spec Pharm. 2015 Sep;21(9):735-41.
65	Lains 2014	Interwencja	Anty-VEGF raportowane łącznie	Choroidal thickness in diabetic retinopathy: The influence of antiangiogenic therapy	Retina. 2014;34:1199-1207
66	Serizawa 2015	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Prognosis of patients with diabetic macular edema before Japanese approval of anti-vascular endothelial growth factor.	Jpn J Ophthalmol. 2015 Jul;59(4):244-51.
67	Bressler 2017	Interwencja	RAN + LPC łącznie	Persistent Macular Thickening After Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema With Vision Impairment.	JAMA Ophthalmol. 2016 Mar;134(3):278-85

Lp.	Autor rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Źródło
Brak dostępu do publikacji					
1	Mohamed 2016	nd	nd	Diabetic retinopathy: intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors for diabetic macular oedema.	BMJ Clin Evid. 2016 Mar 16;2016. pii: 0702.
2	Nguyen 2008	nd	nd	Six-Month Results of the READ 2 Study: Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes, a Phase 2 Clinical Trial	American Academy of Ophthalmology. 2008;:180

ANEKS B. SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTKA BADAŃ WŁĄCZONYCH

RESTORE [18–28]

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ranibizumabu w porównaniu do laseroterapii u pacjentów z DME.

Kryteria włączenia

1. dorośli pacjenci (w wieku ≥ 18 lat), którzy podpisali formularz świadomej zgody;
2. cukrzyca typu 1 lub 2 (zgodnie z wytycznymi ADA lub WHO); pacjenci powinni być na diecie, wykonywać ćwiczenia oraz/lub leczyć się farmakologicznie na cukrzycę;
3. poziom HbA1c $\leq 10\%$ podczas wizyty skringingowej;
4. zaburzenie widzenia spowodowane ogniskowym lub rozlanym (*focal* lub *diffuse*) 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 nich kontynuacja leczenia podczas badania;

Kryteria wykluczenia

1. inna niż DME współistniejąca choroba 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. 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;
6. zaburzenia widzenia w oku badanym, które mogą prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyników badań, compromisu 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 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 *grid* w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania;
13. stosowanie leków antyangiogennych (pegaptan b 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. witrektomia 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 nadciśnienie lub zmiana leczenia hipotensyjnego w ciągu 3 mies. przed *baseline*;
24. stosowanie lub potrzeba stosowania 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 ran bizumab 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 jakikolwiek 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*.

RESTORE [18–28]

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 ≥ 10 , ≥ 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 μm ; 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^a

Cecha populacji	RAN	LPC
Liczba pacjentów	116	111
Wiek w latach, średnia (SD)	62,9 (9,29)	63,5 (8,81)
Mężczyźni (%)	63	52
Postać DME	rozlane (%)	47
	ogniskowe (%)	48
	brak danych (%)	5
Czas trwania DME w latach, średnia (SD)	1,80 (1,98)	1,58 (1,96)
HbA1c [%], średnia (SD)	7,23 (1,08)	7,28 (1,11)
HbA1c $> 8\%$ (% pts)	26,3	27,4
BCVA [liczba liter w skali ETDRS], średnia (SD)	64,8 (10,11)	62,4 (11,11)
BCVA (% pts)	≤ 60 liter w skali ETDRS	36
	61-73 liter w skali ETDRS	48
	> 73 liter w skali ETDRS	15
Grubość siatkówki w polu centralnym (CRT) [μm], średnia (SD)	426,6 (118,01)	412,4 (123,95)
Pacjenci wcześniej nieleczeni anty-VEGF (%)	bd	bd
Pacjenci wcześniej niepoddani LPC (%)	48	57
Pacjenci z niedokrwinną makulopatią (%)	29	26

Interwencja i komparator

Schemat badania

RAN + sham LPC vs LPC + sham RAN vs RAN + LPC

Interwencje

RAN: w dawce 0,5 mg: jedno wstrzyknięcie do ciała szklonego na miesiąc w trzech kolejnych dawkach (*baseline*, 1. i 2. mies.), a następnie terapię kontynuowano zgodnie ze schematem *pro re nata*, 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) brak poprawy BCVA na 2 kolejnych wizytach w opinii badacza; 2) BCVA ≥ 84 (odpowiednio na tablicach Snellena 20/20) zaobserwowany w ciągu 2 kolejnych wizyt.

Po zawieszeniu leczenia stosowano iniekcje RAN *pro re nata* gdy: z powodu progresji DME nastąpił spadek BCVA potwierdzony oceną kliniczną lub/ 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 LPC w dniu 1., a następnie w odstępach co najmniej 3 miesięcznych, jeżeli uznano to za konieczne przez lekarza oceniającego.

LPC: przeprowadzono 1. dnia, a jeżeli było to wymagane, to pierwszą LPC podzielono na 2 sesje, w odstępie 4 tyg. Ponadto ponowne zabiegi LPC 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 szklonego w takim samym schemacie, co grupa RAN, jeśli pacjent spełniał kryteria do podania iniekcji.

RESTORE [18–28]	
Kointerwencje	Grupa RAN: Przed i po iniekcji RAN, stosowano miejscowo antybiotyki
Okres leczenia / obserwacji	12 mies. / 12 mies. Pacjenci, którzy ukończyli badanie mogli brać udział w przedłużonej fazie badania, która trwała 24 miesiące, a w której wszyscy pacjenci otrzymywali RAN.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Metoda randomizacji	W stosunku 1:1:1, randomizacja centralna, przy użyciu systemu komputerowego
Zaślepienie	TAK, podwójne (badacz oceniający BCVA, badacz zajmujący się oceną skuteczności, oraz pacjenci nie byli świadomi przydziału do grup. Z kolei badacz, który podawał dożylnie iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiony).
Utrata z badania n (%)	<p>RAN: 14/116 (12%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane 5 (4%) • nieprawidłowości badań laboratoryjnych 1 (1%) • niezadawalający efekt terapeutyczny 1 (1%) • zgon: 2 (2%) • wycofanie z badania: 4 (3%) • naruszenie protokołu: 1 (1%) <p>LPC: 13/111 (12%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane 3 (3%) • niezadawalający efekt terapeutyczny 1 (1%) • zgon: 2 (2%) • wycofanie z badania: 7 (6%)
Metodyka implementacji danych utraconych	Metoda LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i>)
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Bezpieczeństwo oceniano na podstawie częstości występowania AE oraz SAE w ciągu 12 miesięcy. Oceny dokonano na podstawie badań okulistycznych i pomiarów ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz zmian życiowych i parametrów laboratoryjnych w okresie 12-miesięcznej oceny.
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	<p>Skuteczność: analiza mITT (uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 stosowaną terapię w badaniu (w tym pozorowaną iniekcję lub pozorowaną laseroterapię) i dla których był dostępny ≥ 1 wynik BCVA <i>post-baseline</i>)</p> <p>Bezpieczeństwo: analiza mITT (uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 stosowaną terapię w badaniu i dla których była dostępna ≥ 1 <i>post-baseline</i> ocenę bezpieczeństwa)</p>
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Australia, Kanada)
Sponsor badania	Novartis

a) Opisano ramiona uwzględnione w analizie.

REVEAL [29–31]

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.

REVEAL [29–31]

Kryteria włączenia

1. dorośli pacjenci (≥ 18 lat);
2. cukrzyca typu 1 lub 2 (zgodnie z wytycznymi ADA lub WHO); pacjenci powinni być na diecie, wykonywać ćwiczenia oraz/lub leczyć się farmakologicznie na cukrzycę
3. poziom HbA1c $\leq 10\%$ podczas wizyty skriningowej;
4. zaburzenie widzenia spowodowane ogniskowym lub rozlanym (*focal* lub *diffuse*) 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;
7. stosowanie ustalonych leków na cukrzyce w ciągu 3 mies. przed randomizacją oraz pozostanie na nich podczas badania.

Kryteria wykluczenia

1. inna niż DME współistniejąca choroba 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. 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 (pegaptan b 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. wtrektomia 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 jakiegokolwiek 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 ≥ 1 , ≥ 5 , ≥ 10 , ≥ 15 liter po 12 mies.; odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie BCVA o ≥ 5 , ≥ 10 , ≥ 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, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D

REVEAL [29–31]		
Charakterystyka populacji ^a		
Cecha populacji	RAN	LPC
Liczba pacjentów	133	131
Wiek w latach, średnia (SD)	60,7 (9,37)	61,5 (9,68)
Mężczyźni (%)	61	51
Postać DME	rozlane (%)	58
	ogniskowe (%)	37
	brak danych (%)	5
Czas trwania DME w latach, średnia (SD)	1,24 (1,52)	1,51 (1,96)
HbA1c [%], średnia (SD)	7,5 (1,02)	7,5 (1,10)
HbA1c > 8% (% pts)	37	27
BCVA [liczba liter w skali ETDRS], średnia (SD)	58,8 (10,93)	58,4 (10,56)
BCVA (% pts)	≤60 liter w skali ETDRS	56
	61-73 liter w skali ETDRS	34
	>73 liter w skali ETDRS	8
Grubość siatkówki w polu centralnym (CRT) [µm], średnia (SD)	419,2 (152,34)	394,7 (122,31)
Pacjenci wcześniej nieleczeni anty-VEGF (%)	bd	bd
Pacjenci wcześniej niepoddani LPC (%)	71	67
Pacjenci z niedokrwinną makulopatią (%)	23	29
Interwencja i komparator		
Schemat badania	RAN + sham vs LPC vs RAN + LPC + sham	
Interwencje	<p>RAN: 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 zawieszane 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) wynik BCVA ≥84 (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 LPC w dniu 1., a następnie w odstępach co najmniej 3-miesięcznych, jeżeli wg lekarza oceniającego było to konieczne.</p> <p>LPC przeprowadzono 1. dnia, a jeżeli było to wymagane, to pierwsza laseroterapia podzielona na 2 sesje, w odstępie 4 tyg. Ponadto kolejne LPC 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. LPC (pozorowana / aktywna) zawsze wykonywano przed iniekcją RAN (pozorowaną / aktywną), a minimalny odstęp między dwoma terapiami wynosił 30 min., a maksymalny 24 godziny.</p>	
Kointerwencje	<p>Terapia ratunkowa: LPC, w dowolnym momencie, niezależnie od przydziału do leczenia. pacjent mógł przerwać terapię RAN lub pozorowane iniekcje i otrzymać LPC poza badaniem według uznania lekarza oceniającego badanie.</p>	
Okres leczenia / obserwacji	12 mies. / 12 mies.	

REVEAL [29–31]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Metoda randomizacji	W stosunku 1:1:1, randomizacja centralna, przy użyciu systemu komputerowego
Zaślepienie	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 zaślepiiony, jednak nie brał udziału w ocenie skuteczności terapii).
Utrata z badania n (%)	<p>RAN: 10/133 (7,5%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane 4 (3,0%) • zgon: 1 (0,8%) • wycofanie z badania: 4 (3,0%) • utrata z okresu FU 1 (0,8%) <p>LPC: 23/131 (17, %):</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane 8 (6,1%) • niezadawalający efekt terapeutyczny 7 (5,3%) • wycofanie z badania: 5 (3,8%) • naruszenie protokołu: 2 (1,5%) • utrata z okresu FU 1 (0,8%)
Metodyka implementacji danych utraconych	Metoda MV-LOCF (<i>Mean Value Imputation/Last Observation Carried Forward</i>)
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Bezpieczeństwo oceniano na podstawie analizy częstości występowania AE i SAE, wyników badań, IOP, zmian życiowych i badań laboratoryjnych w 12-miesięcznym okresie oceny. Wszystkie SAE okulistyczne i nieokulistyczne zostały zarejestrowane, w tym informacje dotyczące ich związku z badanym lekiem lub iniekcją do oka. Korzystano z MedDRA, nie podano wersji.
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	<p>Skuteczność: analiza mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 stosowaną terapię w badaniu (RAN lub pozorowana iniekcję lub LPC pozorowana LPC lub obie) i dla których dostępny był ≥ 1 <i>post-baseline</i> wynik BCVA)</p> <p>Bezpieczeństwo: analiza mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 stosowaną terapię w badaniu i ≥ 1 <i>post-baseline</i> ocenę bezpieczeństwa)</p>
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny, Hong Kong, Japonia, Republika Korei, Singapur, Taiwan)
Sponsor badania	Novartis

a) Opisano ramiona uwzględnione w analizie.

Turkoglu 2015 [32]	
Randomizowane, jednoośrodkowe, badanie kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające jakość życia pacjentów leczonych ranibizumabem w porównaniu do laseroterapii u pacjentów z DME.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność CSME 2. Minimum 6 miesięcy FU 3. Brak ogólnoustrojowej bądź okulistycznej choroby innej niż CSME, mogącej wpłynąć na jakość wzroku 	
Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsze zabiegi doszkliskowe w wywiadzie 2. Wcześniejsze zabiegi LPC w proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej lub CSME w wywiadzie 3. Obecność krwotoku do ciała szklistego w czasie skriningu 4. Powstanie krwotoku w trakcie trwania badania 	

Turkoglu 2015 [32]		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: porównanie zmiany VR-QoL do 6 miesiąca w grupie IVR i LPC		
Pozostałe PK: w ostrości widzenia (bliskiego i dalekiego), zmiana CTR,		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	RAN	LPC
Liczba pacjentów	35	35
Wiek w latach, średnia (SD)	63,8 (7,4)	64,6 (8,2)
Mężczyźni (%)	18	21
Postać DME	rozlane (%)	bd
	ogniskowe (%)	bd
	brak danych (%)	bd
Czas trwania DME w latach, średnia (SD)	bd	bd
HbA1c [%], średnia (SD)	bd	bd
HbA1c > 8% (% pts)	bd	bd
BCVA [liczba liter w skali ETDRS], średnia (SD)	42,8 (6,2)	44,7 (7,6)
BCVA (% pts)	≤60 liter w skali ETDRS	bd
	61-73 liter w skali ETDRS	bd
	>73 liter w skali ETDRS	bd
Grubość siatkówki w polu centralnym (CRT) [µm], średnia (SD)	460 (21,2)	488 (24,0)
Pacjenci wcześniej nieleczeni anty-VEGF (%)	100	100
Pacjenci wcześniej niepoddani LPC (%)	100	100
Pacjenci z niedokrwinną makulopatią (%)	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	RAN vs LPC	
Interwencje	RAN: IRV 0,5mg, pierwsze wstrzyknięcie w punkcie <i>baseline</i> , kolejne dawki podawano jeśli: pogorszenie ostrości wzroku, nawrót lub przetrwałe podsiatkówkowe lub śródsiatkówkowe nagromadzenie płynu LPC: laser typu ogniskowego lub <i>grid</i> , pierwsze naświetlanie w punkcie <i>baseline</i> , kolejne dawki podawano jeśli: pogorszenie ostrości wzroku, nawrót lub przetrwałe podsiatkówkowe lub śródsiatkówkowe nagromadzenie płynu	
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia / obserwacji	6 miesięcy / min. 6 miesięcy	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Metoda randomizacji	Tak, brak dokładnych danych	
Zaślepienie	bd	
Utrata z badania n (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	

Turkoglu 2015 [32]	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	nie podano
Metoda analizy wyników	bd
Ukrycie kodu randomizacji	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Sakarya University Hospital, Turcja)
Sponsor badania	bd

Re-Des [10–13]

Randomizowane, wielośrodkowe, niezaslepienie badanie kliniczne II fazy zaprojektowane w celu oceny efektywności i bezpieczeństwa RAN w porównaniu z LPC u pacjentów z zaburzeniami wzroku powstałymi na skutek DME

Kryteria włączenia

- Osoby ≥ 18 roku życia
- Pacjencie ze zdiagnozowaną T1DM lub T2DM (zgodnie z wytycznymi ADA lub WHO)
- HbA1c $\leq 11\%$
- Pacjenci z zaburzeniami wzroku powstałymi na skutek DME w przynajmniej jednym oku u których wcześniejsze leczenie LPC może być zaakceptowane jeśli badacz stwierdzi, że badane oko może mieć dodatkowe korzyści po kolejnej terapii LPC; BCVA w oku badanym między 25 a 78 liter w oparciu o tablice ETDRS mierzone z odległości 4 metrów (odpowiednik k na tablicach Snellen'a 20/320 i 20/32); CRT $\geq 250 \mu\text{m}$, osłabienie wzroku powstało na skutek DME
- Leki przeciw DM nie były zmieniane z doustnych na insuliną oraz są przyjmowane w stabilnej dawce minimum 3 miesiące przed badaniem
- podpisanie świadomej zgody na badanie

Kryteria wykluczenia

- Aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe;
- Każde aktywne zapalenie;
- Zapalenie błony naczyniowej w wywiadzie;
- Uszkodzenie strukturalne w obrębie 500 m kronów centrum plamki
- Neowaskularyzacja tęczówki
- Niekontrolowana jaskra w jednym z oczu (ciśnienie wewnątrzgałkowe $>24 \text{ mmHg}$)

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: różnica w średniej zmianie BCVA od *baseline* do 12 miesiąca między RBZ a LPC

Pozostałe PK: proporcja pacjentów z poprawą BCVA po 12 miesiącach; postęp średniej zmiany BCVA; proporcja pacjentów z VA >73 liter po 12 miesiącach; średnia i procentowa zmiana CRT przy każdej wizycie FU; bezpieczeństwo.

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	RAN	LPC
Liczba pacjentów	39	43
Wiek w latach, średnia (SD)	61,31 (8,94)	65,47 (9,40)
Mężczyźni (%)	61,5	58,1
Postać DME	rozlane (%)	bd
	ogniskowe (%)	bd
	brak danych (%)	bd
Czas trwania DME w latach, średnia (SD)	bd	bd
HbA1c [%], średnia (SD)	bd	bd
HbA1c $> 8\%$ (% pts)	bd	bd

Re-Des [10–13]		
BCVA [liczba liter w skali ETDRS], średnia (SD)	bd	bd
	≤60 liter w skali ETDRS	bd
BCVA (% pts)	61-73 liter w skali ETDRS	bd
	>73 liter w skali ETDRS	bd
Grubość siatkówki w polu centralnym (CRT) [µm], średnia (SD)	bd	bd
Pacjenci wcześniej nieleczeni anty-VEGF (%)	bd	bd
Pacjenci wcześniej niepoddani LPC (%)	bd	bd
Pacjenci z niedokrwinną makulopatią (%)	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	RAN vs LPC	
Interwencje	RAN: 0,5 mg IVR, 3 dawki inicjacyjne co miesiąc (w dniu 1, 30, 60) następnie <i>pro re nata</i> , do czasu uzyskania stabilnej ostrości wzroku. LPC: przynajmniej 1 zabieg w 1 dniu, maksymalnie 4 zabiegi co 3 miesiące zgodnie z wytycznymi NTDRS jeśli badacz uznał za niezbędne	
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia / obserwacji	12 miesięcy / 12 miesięcy	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Metoda randomizacji	Tak, brak dokładnych danych	
Zasłepienie	NIE	
Utrata z badania n (%)	RAN: 9/40 (22,5%): <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane: 2 (5,0%) • naruszenie protokołu: 5 (12,5%) • utrata z okresu FU: 2 (5,0%) LPC: 11/43 (25,6%): <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane: 4 (9,3%) • nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: 1 (2,3%) • niezadawalający efekt terapeutyczny: 1 (2,3%) • naruszenie protokołu: 4 (9,3%) • problemy administracyjne: 1 (2,3%) 	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano z MedDRA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	mITT (pacjenci którzy otrzymali minimum 1 interwencję i dla których były dostępne wyniki z wizyty skringowej i FU)	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Hiszpania)	
Sponsor badania	Novartis	

RESPOND [14–17]

Randomizowane, wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie kliniczne fazy IIIb, zaprojektowane w celu oceny efektywności, bezpieczeństwa i efektywności kosztowej RAN w porównaniu z LPC u pacjentów z zaburzeniami wzroku powstałymi na skutek DME

Kryteria włączenia

1. dorośli pacjenci (≥ 18 lat)
2. cukrzyca typu 1 lub 2 (zgodnie z wytycznymi ADA lub WHO) oraz stosowanie się do diety, ćwiczeń fizycznych i/lub leczenia farmakologicznego, poziom HbA1c $\leq 10\%$
3. zaburzenie widzenia spowodowane ogniskowym lub rozlanym (*focal* lub *diffuse*) DME w co najmniej jednym oku kwalifikującym się do laseroterapii w opinii badacza
4. BCVA: 78–39 liter w oparciu o tablice ETDRS, mierzących ostrość wzroku z odległości 4 metrów (około 20/32–20/160 na tablicach Snellena);
5. stosowanie ustalonych leków na cukrzycę w ciągu 3 mies. przed randomizacją oraz pozostanie na nich podczas badania;
6. pogorszenie zdolności widzenia spowodowane DME, a nie z innej przyczyny

Kryteria wykluczenia

1. inna niż DME współistniejąca choroba 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) w jednym z oczu;
3. 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;
6. zaburzenia widzenia w oku badanym, 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 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 – to kryterium zostało wyłączone z protokołu w trakcie trwania badania gdyż oceniono że badanie nie stanowi dla populacji BCVA ≤ 24 liter lub osób jednoocznych dodatkowego ryzyka.
12. PRP w ciągu 6 mies. lub fotokoagulacja ogniskowa lub typu *grid* w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania;
13. stosowanie leków antyangiogennych (pegaptan b 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. witrektomia 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 nadciśnienie lub zmiana leczenia hipotensyjnego w ciągu 3 mies. przed randomizacją;
24. stosowanie lub potrzeba stosowania 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 ran bizumab 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 jakikolwiek 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 do 12 miesięcy

Pozostałe PK: średnia zmiana BCVA do 3, 6, 9 miesięcy; CRT do 3, 6, 9, 12 miesięcy; poprawa o ≥ 15 liter BCVA; bezpieczeństwo, ocena przyczyn przerwania leczenia; HRQoL oraz *vision related* QoL (VFQ-25, EQ-5D, TTO)

RESPOND [14–17]		
Charakterystyka populacji ^a		
Cecha populacji	RAN	LPC
Liczba pacjentów	75	72
Wiek w latach, średnia (SD)	61,5 (9,9)	62,8 (9,4)
Mężczyźni (%)	56,0	59,7
Postać DME	rozlane (%)	57,3
	ogniskowe (%)	42,7
	brak danych (%)	0
Czas trwania DME w latach, średnia (SD)	1,6 (2,3)	1,7 (2,9)
HbA1c [%], średnia (SD)	7,8 (1,3)	7,6 (1,3)
HbA1c > 8% (% pts)	bd	bd
BCVA [liczba liter w skali ETDRS], średnia (SD)	63,1 (10,6)	61,9 (10,6)
BCVA (% pts)	≤60 liter w skali ETDRS	bd
	61-73 liter w skali ETDRS	bd
	>73 liter w skali ETDRS	bd
Grubość siatkówki w polu centralnym (CRT) [µm], średnia (SD)	448,5 (136,6)	458,0 (133,1)
Pacjenci wcześniej nieleczeni anty-VEGF (%)	bd	bd
Pacjenci wcześniej niepoddani LPC (%)	bd	bd
Pacjenci z niedokrwinną makulopatią (%)	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	RAN vs RAN + LPC vs LPC	
Interwencje	<p>RAN: 0,5 mg IVR, 3 dawki inicjacyjne co miesiąc, następnie <i>pro re nata</i>, do czasu uzyskania stabilnej ostrości wzroku. Jeśli nastąpi pogorszenie wzroku – możliwość wznowienia leczenia przynajmniej 2 comiesięcznymi konsekwentnie podanymi wstrzyknięciami aż do ponownego uzyskania stabilnej ostrości wzroku.</p> <p>LPC: przynajmniej 1 zabieg w 1 dniu (1 zabieg mógł zostać rozdzielony na 2 sesje z 4-tygodniową przerwą), następnie zabiegi co minimum 3 miesiące zgodnie z wytycznymi ETDRS – ocena badacza</p>	
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia / obserwacji	12 miesięcy / 12 miesięcy	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Metoda randomizacji	TAK, za pomocą permutowanych bloków wielkości 6, stratyfikacja względem ośrodka	
Zaślepienie	NIE	

RESPOND [14–17]

Utrata z badania n (%)	<p>15 pacjentów z jednego ośrodka zostało wyłączonych z analiz z powodu naruszenia protokołu przez badacza. Dodatkowo 2 pacjentów zostało wykluczonych z badania z powodu braku oceny poskriningowej.</p> <p>RAN: 5/80 (6,3%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane: 1 (1,3%) • Niezadawalający efekt terapeutyczny: 1 (1,3%) • Wycofanie z badania: 3 (3,8%) <p>LPC: 22/81 (27,2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane: 2 (2,5%) • niezadawalający efekt terapeutyczny: 10 (12,3%) • wycofanie z badania: 4 (4,9%) • naruszenie protokołu: 2 (2,5%) • utrata z okresu FU: 1 (1,2%) • inne: 3 (3,7%)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Bezpieczeństwo zostało ocenione na podstawie częstości występowania oraz nasilenia AE oraz SAE. Skorzystano z MedDRA wersja 15.1
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	<p>Skuteczność: mITT (dla pacjentów którzy otrzymali min 1 interwencję i dla których były dostępne wyniki z <i>post-baseline</i>) oraz PP (wszyscy pacjenci z pop. ITT, którzy pasują do protokołu bez większych odchyień)</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci którzy otrzymali minimum 1 interwencję i dla których były dostępne wyniki z wizyty skringowej i FU)</p> <p>15 pacjentów z jednego ośrodka zostało wyłączonych z analizy z uwagi na możliwość błędnego prowadzenia badania przez personel</p>
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada)
Sponsor badania	Novartis

a) Opisano ramiona uwzględnione w analizie

LUCIDATE [3, 4]

Randomizowane, jednoośrodkowe, pojedynczo zaślepienie badanie kliniczne IV fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ranibizumabu w porównaniu do laseroterapii u pacjentów z DME.

Kryteria włączenia

1. dorośli pacjenci (≥ 18 lat), którzy wyrazili zgodę na przeprowadzenie badania;
2. zdiagnozowana cukrzyca typu 1 lub 2;
3. zgrubienie siatkówki spowodowane DME obejmujące centrum plamki i wynik OCT w podpolu centralnym ≥ 300 mikrometrów;
4. BCVA: 79–55 liter w oparciu o tablice ETDRS, mierzących ostrość wzroku z odległości 1 metra (około 20/30 – 20/80 na tablicach Snellena);
5. czystość medium, poszerzenie źrenicy oraz współpraca wystarczająca do wykonania zdjęć dna oka;
6. ciśnienie wewnątrzgałkowe < 30 mmHg;
7. zdolność do wracania na wizyty kontrolne związane z badaniem;
8. ostrość wzroku w drugim oku $\geq 2/60$
9. drugie oko nie było leczone preparatami anti-VEGF w ciągu ostatnich 3 miesięcy oraz nie ma planów takiego leczenia przez kolejne 12 miesięcy;
10. pacjenci, którzy nie korzystali z laseroterapii w ciągu 3 miesięcy poprzedzających randomizację.

LUCIDATE [3, 4]

Kryteria wykluczenia

1. niedokrwienie plamki;
2. obrzęk plamki żółtej z przyczyn innych niż DME;
3. współistniejące choroby oczu;
4. choroby oczu, które powodują, że ostrość wzroku nie zostanie obniżona wraz z wzrostem obrzęku plamki;
5. choroby oczu, które mogą mieć wpływ na obrzęk plamki żółtej lub zmiany ostrości widzenia w czasie trwania badania;
6. zaćma, która może mieć wpływ na zmniejszenie ostrości wzroku o ≥ 3 linie;
7. jakiegokolwiek leczenie DME, w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją;
8. terapia PRP w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją;
9. przewidywana potrzeba terapii PRP w ciągu 6 miesięcy po randomizacji;
10. proliferacyjna retinopatia cukrzycowa wykazana podczas badania oka;
11. jakkolwiek stan pacjenta, który w opinii badacza uniemożliwia udział w badaniu;
12. poziom HbA1c $> 11\%$;
13. występowanie w przeszłości poważnych chorób nerek zdefiniowanych jako przewlekła niewydolność nerek wymagająca dializy lub przeszczepu;
14. ciśnienie krwi $> 170/100$ mmHg;
15. przebyty zawał mięśnia sercowego lub inne zdarzenia sercowe wymagające hospitalizacji, udar, przemijający napad niedokrwienności lub leczenie ostrej niewydolności serca w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;
16. poważna operacja w ciągu 28 dni przed randomizacją lub poważna operacja planowana w ciągu najbliższych 12 miesięcy od początku badania;
17. udział w innym badaniu w ciągu 30 dni od randomizacji, które dotyczyło jakiegokolwiek leku niezatwierdzonego w momencie włączenia do badania (pacjenci nie mogą otrzymywać innego badanego leku podczas uczestnictwa w badaniu);
18. leczenie systemowe przy użyciu terapii anti-VEGF lub pro-VEGF w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją;
19. kobiety w ciąży lub kobiety karmiące bądź kobiety planujące ciążę w okresie trwania badania oraz 3 miesiące po jego zakończeniu;
20. przebyta poważna operacja oka (w tym zaćmy, twardówki oraz każdy zabieg wewnątrzgałkowy) w ciągu 3 miesięcy poprzedzających randomizację, bądź planowany w ciągu najbliższych 6 miesięcy po randomizacji;
21. afakia;
22. niekontrolowana jaskra;
23. zewnętrzne zakażenie gałki ocznej, w tym zapalenie spojówek, gradówka lub ciężkie zapalenie powiek;
24. uczulenie na barwnik fluoresceiny lub na którykolwiek ze składników badanego leku;
25. płodni mężczyźni, którzy nie chcą stosować antykoncepcji podczas badania.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: funkcjonalne i anatomiczne zmiany w siatkówce po 48 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowych, oceniany na podstawie angiografii fluoresceiny, mikroperimetrów i badań elektrofizjologicznych

Pozostałe PK: w średniej ETDRS ostrości wzroku pomiędzy dwoma ramionami badania; różnica w średnim wyniku OCT centralnej grubości siatkówki w obu ramionach badania

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	RAN	LPC
Liczba pacjentów	22	11
Wiek w latach, średnia (SD)	64,9 (58,4-71,0)	67,4 (62,8-74,6)
Mężczyźni (%)	15 (68,2%)	6 (54,5%)
Postać DME	rozlane (%)	bd
	ogniskowe (%)	bd
	brak danych (%)	22 (100%)
Czas trwania DME w latach, średnia (SD)	21 (14-27)	32 (15-60)
HbA1c [%], średnia (SD)	7,93 (1,31)	7,25 (0,92)
HbA1c > 8% (% pts)	Bd	bd
BCVA [liczba liter w skali ETDRS], średnia (SD)	70,4 (4,9)	63,8 (5,7)

LUCIDATE [3, 4]			
	≤60 liter w skali ETDRS	bd	bd
BCVA (% pts)	61-73 liter w skali ETDRS	bd	bd
	>73 liter w skali ETDRS	bd	bd
Grubość siatkówki w polu centralnym (CRT) [µm], średnia (SD)	455,4 (78,7)		488,2 (96,3)
Pacjenci wcześniej nieleczeni anty-VEGF (%)	bd		bd
Pacjenci wcześniej niepoddani LPC (%)	bd		bd
Pacjenci z niedokrwinną makulopatią (%)	bd		bd
Interwencja i komparator			
Schemat badania	RAN vs LPC		
Interwencje	<p>RAN: 0,5 mg (rozpuszczone w 0,05 mL roztworu do wstrzykiwań) we wstrzyknięciu do ciała szklistego: jedno wstrzyknięcie na miesiąc w trzech kolejnych dawkach (<i>baseline</i>, 4. i 8. tyg.), a następnie terapię kontynuowano zgodnie z ustalonym schematem <i>pro re nata</i>. Leczenie RAN zawieszono, jeżeli którykolwiek z następujących warunków został spełniony: 1) BCVA zredukowało się do ≤5 liter bądź do osiągnięcia maksymalnej ostrości wzroku; 2) OCT centralnej grubości siatkówki >300µm.</p> <p>LPC: przeprowadzono 1. dnia, zgodnie z wytycznymi EDTRS. LPC poprzedzony został angiografią fluoresceiny, OCT oraz badaniem lekarskim. Przerwanie terapii LPC nastąpiło po 12, 24 i 36 tygodniach jeżeli istotnie kliniczny DME był dalej obecny.</p>		
Kointerwencje	Brak		
Okres leczenia / obserwacji	48 tygodni / 48 tygodni		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Metoda randomizacji	W stosunku 2:1, randomizacja blokowa		
Zaślepienie	Pojedynczo zaślepione – personel dokonujący oceny wyników		
Utrata z badania n (%)	<p>RAN: 3/25 (12,0%)</p> <ul style="list-style-type: none"> wyjazd za granicę: 1 (4,0%); zgon: 1 (4,0%); nie przydzielony do interwencji: 1 (4,0%) <p>LPC: 1/12 (8,3)</p> <ul style="list-style-type: none"> zgon: 1 (8,3%); 		
Metodyka implementacji danych utraconych	bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
Metoda analizy wyników	<p>Skuteczność: PP (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 48-tygodniowy okres FU).</p> <p>Bezpieczeństwo: PP (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 48-tygodniowy okres FU).</p>		
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne		
Lokalizacja badania	Moorfields Eye Hospital, Londyn, Wie ka Brytania		
Sponsor badania	Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust I Novartis		

a) Opisano ramiona uwzględnione w analizie

READ-2 [5–9]

Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne II fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ranibizumabu w porównaniu do laseroterapii u pacjentów z DME.

Kryteria włączenia

1. dorośli pacjenci (≥ 18 lat), którzy podpisali formularz świadomej zgody;
2. zdiagnozowana cukrzyca typu 1 lub 2 oraz poziom HbA1c w surowicy $>5,5\%$ w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją;
3. wtórne zgrubienie siatkówki oka od cukrzycy (DMA) obejmujące centrum dołka;
4. rozpoznanie potwierdzone obrazami OCT;
5. grubość dołka >250 , co oceniono za pomocą OCT;
6. BCVA: około 20/40 – 20/320 na tablicach Snellena w oparciu o tablice ETDRS, mierzących ostrość wzroku z odległości 4 metrów. Tylko jedno oko leczone w badaniu. Jeśli jedno i drugie oko kwalifikuje się do badania, badający musi wybrać, które z nich włączyć do leczenia. Ostrość widzenia w niebadanym oku musi być lepsza niż 20/800;
7. Pogorszenie wzroku w badanym oku wynika z DME, a nie z innych przyczyn;
8. Fotokoagulacja laserowa może zostać wstrzymana przez okres ≥ 30 dni od momentu włączenia pacjenta do badania.

Kryteria wykluczenia

1. fotokoagulacja panretinalna lub fotokoagulacja plamki w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania w badanym oku;
2. stosowanie iniekcji wewnątrzgałkowych lub steroidów okołocząsowych do badania oczu (np. triamcinolonu) w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
3. w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania udział w innym badaniu, w którym przyjmowane były leki antyangiogenne (np. PEG, RAN, octan anekortawu, inhibitory białkowej C itp.);
4. oczy, co do których badacze zdecydują, że nie powinny być poddawane dodatkowej fotokoagulacji laserowej;
5. poliferacyjna retinopatia cukrzycowa oka (z wyjątkiem nieaktywnej), zwłókniona poliferacyjna retinopatia cukrzycowa, która cofnęła się po fotokoagulacji laserowej całej siatkówki lub kępkę neowaskularyzacji siatkówki (<1 obszar tarczy bez krwotoku do ciała szklistego);
6. udowodniona za pomocą OCT lub widoczna biomikroskopowo trakcja szkliskowo-plamkowa lub błona przedsiatkówkowa;
7. uszkodzenie strukturalne środka plamki w oku badanym, które może wykluczyć poprawę ostrości widzenia oraz wielkości obrzęku plamki żółtej, w tym zanik nabłonka barwnikowego siatkówki, zwłóknienie podsiatkówkowe, blizny polaserowe, niedokrwienie plamki lub zorganizowane ciężkie wysięki płytki;
8. choroby oczu w badanym oku, które mogą prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyników badania, w tym zamknięcie naczyń siatkówki, odwarstwienie siatkówki, otwór w płamce lub neowaskularyzacja naczyńiówki z jakiegokolwiek przyczyny (np. histoplazmoza oczna lub patologiczna krótkowzroczność);
9. Współistniejące choroby w oku badanym, które mogłyby mieć negatywny wpływ na ostrość wzroku lub wymagają interwencji medycznej lub chirurgicznej w ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania badania;
10. oczy, które mogą potrzebować operacji zaćmy i wszczepienia soczewki wewnątrzgałkowej w ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania badania;
11. operacja zaćmy w oku badanym w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie, terapia laserem YAG (*Yttrium-Aluminium-Garnet*) w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania lub inna operacja wewnątrzgałkowa w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
12. przebyta, w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania, witreoretinalna chirurgia oka;
13. niekontrolowana jaskra (zdefiniowana jako ciśnienie wewnątrzgałkowe >30 mmHg, pomimo stosowania leków przeciw jaskrze);
14. niekontrolowana cukrzyca insulinozależna, o czym świadczy wartość HbA1c większa niż 12%;
15. kobiety w wieku przedmenopauzalnym, które nie używają odpowiedniej antykoncepcji;
16. kobiety w ciąży;
17. $INR \geq 3,0$ (np. ze względu na aktualne leczenie warfaryną); stosowanie kwasu acetylosalicylowego lub innych leków przeciwzakrzepowych nie jest wykluczeniem;
18. wystąpienie, w ciągu 2 miesięcy od momentu włączenia do badania krwawienia z przewodu pokarmowego;
19. występowanie schorzeń głównego przewodu pokarmowego, odcinka sercowo-piersiowego, ginekologicznych, moczowo-płciowych lub operacji ortopedycznych w ciągu 2 miesięcy od momentu włączenia do badania;
20. przebyty udar mózgu, zawał serca lub przemijające ataki niedokrwienne w ciągu 6 miesięcy od momentu włączenia do badania;
21. pacjenci, którzy są dializowani.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: średnia zmiana BCVA; odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o ≥ 15 liter lub uzyskanie końcowego widzenia wynoszącego 50 liter (20/25) lub więcej, jeśli bazowa wartość widzenia wynosiła 40 liter (20/40) do 6 miesięcy;
Pozostałe PK: zmiana BCVA do 3 miesięcy, % osób z poprawą BCVA o 2 lub więcej i 3 lub więcej linii do 6 miesięcy, zmiana CRT, redukcja o 50% i 90% nadmiernej grubości w dołku środkowym, bezpieczeństwo.

READ-2 [5–9]		
Charakterystyka populacji ^a		
Cecha populacji	RAN	LPC
Liczba pacjentów	42	42
Wiek w latach, średnia (SD)	62	62
Mężczyźni (%)	31	45
Postać DME	rozlane (%)	bd
	ogniskowe (%)	bd
	brak danych (%)	42 (100%)
Czas trwania DME w latach, średnia (SD)	bd	bd
HbA1c [%], średnia (SD)	7,39	7,77
HbA1c > 8% (% pts)	bd	bd
BCVA [liczba liter w skali ETDRS], średnia (SD)	70 (bd)	73 (bd)
BCVA (% pts)	≤60 liter w skali ETDRS	bd
	61-73 liter w skali ETDRS	bd
	>73 liter w skali ETDRS	bd
Grubość siatkówki w polu centralnym (CRT) [µm], średnia (SD)	410,7 (bd)	439,7 (bd)
Pacjenci wcześniej nieleczeni anty-VEGF (%)	bd	bd
Pacjenci wcześniej niepoddani LPC (%)	bd	bd
Pacjenci z niedokrwinną makulopatią (%)	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	RAN vs LPC vs RAN+LPC	
Interwencje	<p>RAN: 0,5 mg we wstrzyknięciu do ciała szklistego: jedno wstrzyknięcie w trzech kolejnych dawkach (<i>baseline</i>, 1., 3. i 5. mies.).</p> <p>LPC: fotokoagulacja laserem typu <i>focal/grid</i> przeprowadzona została 1. dnia a następnie w 3. miesiącu jeśli grubość siatkówki ≥250 µm.</p>	
Kointerwencje	We wszystkich grupach część pacjentów przyjmowało jednocześnie leczenie przeciw hipercholesterolemii (RAN: 26 pacjentów; LPC: 29 pacjentów). Pacjenci otrzymywali również znieczulenie miejscowe, oko było przemyte 5% jodopowidionem. Dodatkowo pacjenci mogli otrzymać komplementarne znieczulenie miejscowe lub podspójwkowe wstrzyknięcie 2% lidokainy.	
Okres leczenia / obserwacji	6 mies./ 6 mies. Pacjenci, którzy ukończyli badanie mogli brać udział w przedłużonej fazie badania, która trwała 18 miesięcy, a w której wszyscy pacjenci otrzymywali RAN.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Metoda randomizacji	W stosunku 1:1:1, brak danych na temat metody randomizacji	
Zaślepienie	Brak (badanie otwarte)	

READ-2 [5–9]	
Utrata z badania n (%)	RAN: 3/42 (7,1%) <ul style="list-style-type: none"> • utrata z <i>follow-up</i>: 1/42 (2,4%); • atak paniki podczas iniekcji: 1/42 (2,4%); • wyprowadzka: 1/42 (2,4%); LPC: 4/42 (9,5%) <ul style="list-style-type: none"> • utrata z <i>follow-up</i>: 2/42 (4,8%); • wycofanie z badania: 1/42 (2,4%); • wystąpienie SAE i pogorszenie choroby: 1/42 (2,4%);
Metodyka implementacji danych utraconych	Metoda LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i>)
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Brak danych.
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	Skuteczność: analiza mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 stosowaną terapię w badaniu i dla których był dostępny ≥ 1 <i>post-baseline</i> wynik badania) Bezpieczeństwo: analiza mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 stosowaną terapię w badaniu i dla których była dostępna ≥ 1 <i>post-baseline</i> ocenę bezpieczeństwa)
Ukrycie kodu randomizacji	Brak danych.
Lokalizacja badania	Badanie wieloośrodkowe zlokalizowane w Stanach Zjednoczonych
Sponsor badania	Johns Hopkins University, Juvenile Diabetes Research Foundation, Genentech Inc.

a) Opisano ramiona uwzględnione w analizie

ANEKS C. SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ

C.1. Badania randomizowane

Tabela 27.
Szczegółowa ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego narzędziem RoB (Risk of Bias) wg Cochrane

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	Niskie	Niskie	Niejasne	I-rz PK - Niskie	BCVA - Niejasne	Wysokie	Niskie	Niskie
LUCIDATE	Uzasadnienie	Randomizacja metodą permutowanych bloków różnej wielkości.	Kod alokacji w posiadaniu głównego statystyka w badaniu, niedostępny dla badaczy.	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Ocena przez niezależnych, zaślepionych ekspertów. PK obiektywne.	Możliwe potencjalne odślepienie personelu, naruszenie protokołu	Analiza <i>per protocol</i>	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono
READ-2	Ryzyko	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Wysokie		Niskie	Wysokie	Niskie
	Uzasadnienie	Brak dokładnego opisu	Brak dokładnego opisu	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Brak zaślepienia osób oceniających mógł wpłynąć na wyniki		Niewiarygodna i porównywalna utrata z ramion; opisano metodę imputowania brakujących danych (LOCF)	I-rzędowy PK różni się pomiędzy protokołem a publikacją główną	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Wysokie	Wysokie	Niskie	Niejasne
RED-ES	Uzasadnienie	Brak dokładnego opisu	Brak dokładnego opisu	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Brak zaślepienia osób oceniających mógł wpłynąć na wyniki	Analiza mITT i PP, przy czym duża utrata pts z obu ramion (>20%)	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego, oraz raportu
	Ryzyko	Niskie	Niejasne	Niejasne	Wysokie	Wysokie	Niskie	Niejasne
RESPOND	Uzasadnienie	Za pomocą permutowanych bloków wielkości 6, stratyfikacja względem ośrodka	Brak dokładnego opisu	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Brak zaślepienia osób oceniających mógł wpłynąć na wyniki	Analiza mITT i PP, przy czym duża różnica w utracie z badania RAN: 6,3% LPC: 27,3%	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Zmiana kryteriów wyłączenia w trakcie badania. Wykluczono pacjentów z jednego ośrodka z uwagi na rażące naruszenia protokołu.
	Ryzyko	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
RESTORE	Uzasadnienie	Randomizacja przy użyciu systemu komputerowego	Brak dokładnego opisu	Odślepiony wyłącznie badacz podający interwencje, brak możliwości zamiany ról pomiędzy badaczami. W całości zaślepienia pacjentów wykorzystano terapie pozorowane.	Pacjenci i badacze oceniający PK byli zaślepieni	Niewielka i porównywalna utrata z ramion (RAN 12%, LPC 12%); analiza ITT; opisano metody imputacji (LOCF)	Dostępny protokół. Kompletnie raportowanie wyników.	Nie stwierdzono
	Ryzyko	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
REVEAL	Uzasadnienie	Randomizacja przy użyciu systemu komputerowego	Brak dokładnego opisu	Odślepiony wyłącznie badacz podający interwencje, brak możliwości zamiany ról pomiędzy badaczami. W całości zaślepienia pacjentów wykorzystano terapie pozorowane.	Pacjenci i badacze oceniający PK byli zaślepieni	Utrata z badania RAN: 7,5%, LPC 17% jednak różnica ta nie powinna wpłynąć na wyniki (mITT); opisano metody imputacji (LOCF).	Zaprezentowano I- i II-rzędowe PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
Ryzyko	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Niejasne	
Turkoglu 2015	Uzasadnienie	Brak opisu	Brak dokładnego opisu	Brak informacji pozwalających na ocenę.	PRO, prawdopodobnie brak zaślepienia pacjentów.	Nie raportowano utraty z badania oraz nie sprecyzowano metody analizy danych.	Niespójne wyniki I-rzędowego PK w publikacji	Niespójność danych w publikacji.

C.2. Opracowania wtórne

Tabela 28.
Wyniki oceny opracowań wtórnych w skali AMSTAR

AMSTAR	[35]	[36]	[37]	[38]	[39]	[40]	[41]	[42]	[43]	[44]	[45]	[46]	[47]
Czy założenia przeglądu były przedstawione „a priori”?	TP	TP	TP	TP	TP	TP	TP	TP	TP	T	TP	TP	TP
Czy wybór badań do przeglądu i ekstrakcja danych były przeprowadzane przez dwóch niezależnych analityków?	TP	T	TP	T	T	T	T	TP	T	T	T	T	TP
Czy przeprowadzono obszerne przeszukanie literatury?	T	T	N	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
Czy status publikacji był brany pod uwagę jako kryterium włączenia?	N	T	N	T	T	T	T	N	T	T	T	T	N
Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	T	T	N	N	T	T	N	N	T	T	T	T	N
Czy przedstawiono charakterystyki włączonych badań?	T	T	N	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
Czy jakość włączonych badań została oceniona i udokumentowana?	T	T	N	T	T	T	N	T	T	T	T	T	T
Czy jakość metodologiczna włączonych badań została wzięta pod uwagę przy formułowaniu wniosków z przeglądu?	N	T	N	T	T	T	N	N	N	T	T	T	T
Czy metody użyte w celu uzyskania łącznych wyników badań są odpowiednie?	T	T	N	T	T	T	T	N	N	T	T	T	T
Czy w przeglądzie znalazła się ocena prawdopodobieństwa błędu?	T	T	T	T	T	T	T	T	N	T	T	T	T

AMSTAR	[35]	[36]	[37]	[38]	[39]	[40]	[41]	[42]	[43]	[44]	[45]	[46]	[47]
Czy w przeglądzie wspomniano o konflikcie interesów?	TP	TP	TP	TP	TP	TP	TP	TP	TP	TP	TP	TP	TP

T-tak, N-nie, TP-Trudno powiedzieć, ND-nie dotyczy

ANEKS D. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

D.1. Wyniki analizy skuteczności

D.1.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

D.1.1.1 Populacja ogólna

Tabela 29.
Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] na końcu badania dla porównania RAN vs LPC

Badanie	OB. [msc.]	RAN		LPC		WMD [95% CI]	p
		Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)		
LUCIDATE	11,1	22	6 (bd)	11	-0,9 (bd)	6,9 [bd]	bd
READ 2	6	42	7,24 (bd)	42	-0,43 (bd)	7,67 [bd]	0,0001
RED ES ^a	12	40	8,7 (9,1)	43	4 (10,6)	4,70 [0,46; 8,94]	0,08
RESPOND	12	75	8,9 (7,99)	72	0,3 (13,52)	8,60 [4,99; 12,21]	<0,001
RESTORE	12	115	6,8 (8,3)	110	0,9 (11,4)	6,20 [3,60; 8,70]^b	<0,0001
REVEAL	12	133	6,6 (7,68)	128	1,8 (8,27)	4,90 [2,96; 6,84]	<0,0001
Metaanaliza	6–12	363	n/a	353	n/a	5,75 [4,40; 7,10]	<0,0001

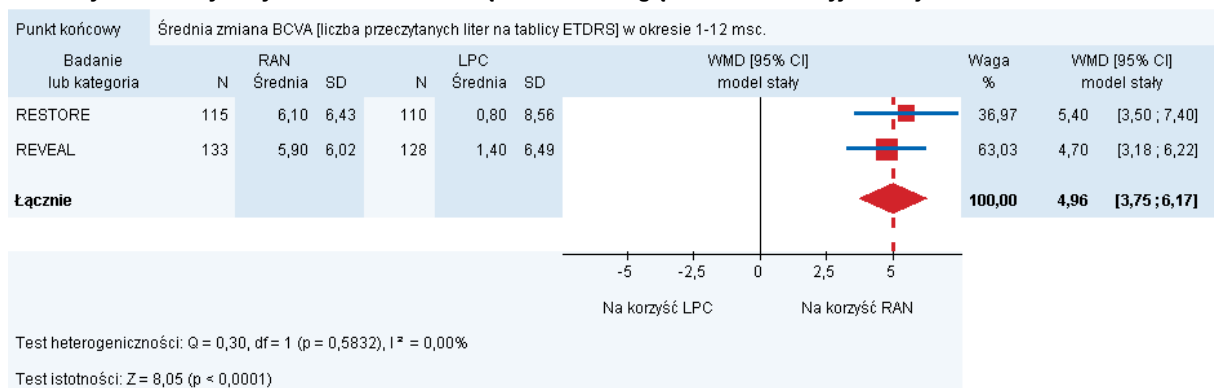
Test heterogeniczności: $I^2= 13,89\%$, $p=0,32$

a) W badaniu raportowano również dane w populacji PP dla 12 msc. RAN (N=32) vs LPC (N= 33); 9,41 (9,15) vs 5,79 (9,4);

b) Wartości raportowane przez autorów badania.

Wykres 1.

Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] dla porównania RAN vs LPC- uśredniona zmiana dla odczytów dokonywanych od 1. do 12. miesiąca badania względem wartości wyjściowej



D.1.1.2 Analiza w podgrupach

Tabela 30.

Analiza warstwowa w podgrupach zbliżonych do populacji docelowej dla porównania RAN vs LPC

Badanie	OB. [mśc.]	RAN		LPC		WMD [95% CI]	p
		Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)		
HbA1c < 8%							
RESTORE	12 ^a	83	6,5 (bd)	79	0,6 (bd)	n/a	bd
REVEAL	12 ^a	84	6,4 (bd)	88	1,2 (bd)	n/a	bd
BCVA >73 liter							
RESTORE	12 ^a	22	2,2 (5,16) ^b	17	-2,9 (11,13) ^b	5,10 [-0,61;10,81]	bd
REVEAL	12 ^a	12	2,1 (4,05)	10	-0,5 (4,08)	2,60 [-0,81; 6,01]	bd
Metaanaliza	12 ^a	34	n/a	27	n/a	3,26 [0,33; 6,19]	0,029
Test heterogeniczności: I ² =0,00%, p=0,46							
RESTORE	12	22	2,0 (7,04)	17	-4,9 (16,90)	6,90 [-1,66; 15,46]	bd
REVEAL	12	12	2,8 (5,65)	10	0,50 (4,43)	2,30 [-1,91; 6,51]	bd
Metaanaliza	12	34	n/a	27	n/a	3,20 [-0,58; 6,98]	0,097
Test heterogeniczności: I ² =0,00%, p=0,34							
DME rozlane							
RESTORE	12 ^a	45	6,40 (5,77)	52	-0,20 (8,94)	6,60 [3,64; 9,56]	bd
REVEAL	12 ^a	90	6,20 (6,36)	75	1,00 (7,01)	5,20 [3,14; 7,26]	bd
Metaanaliza	12 ^a	135	n/a	127	n/a	5,66 [3,97; 7,35]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² =0,00%, p=0,45							
RESTORE	12	45	7,10 (7,65)	52	0,54 (12,04)	6,56 [2,60; 10,52]	bd
REVEAL	12	90	7,00 (7,30)	75	1,60 (7,97)	5,40 [3,05; 7,75]	bd
Metaanaliza	12	135	n/a	127	n/a	5,70 [3,68; 7,72]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² =0,00%, p=0,62							
Pacjenci bez makulopatii niedokrwiennej							
RESTORE	12 ^a	35	7,20 (6,45)	42	1,60 (7,45)	5,60 [2,49; 8,71]	bd
REVEAL	12 ^a	63	6,20 (5,87)	63	1,70 (6,43)	4,50 [2,35; 6,65]	bd
Metaanaliza	12 ^a	98	n/a	105	n/a	4,86 [3,09; 6,62]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² =0,00%, p=0,57							
RESTORE ^c	12	81	6,30 (8,10)	81	0,90 (13,14)	5,40 [2,03; 8,76]	bd
REVEAL	12	97	6,9 (7,09)	90	2,00 (8,16)	4,90 [2,70; 7,10]	bd

a) Wartość uzyskana z uśrednienia wartości parametru w kolejnych miesiącach obserwacji (*mean average change*) względem *baseline*.

b) Wartości szczytane z wykresu. Wartość SE przeliczono na SD.

c) Autorzy badania RESTORE raportowali wyniki dla zmiany 12 tyg. vs baseline w podziale na podgrupy pacjentów z makulopatią niedokrwienną oraz pacjentów z jej brakiem oraz osoby u których nie podjęto diagnostyki makulopatii niedokrwiennej (N=97). Ze względu na brak danych dla zmiany wyłącznie w subpopulacji pacjentów bez makulopatii niedokrwiennej (n=35) nie przeprowadzono metaanalizy dostępnych wyników dla zmiany 12 msc vs baseline.

Tabela 31.
Odsetek oczu z poprawą BCVA dla porównania RAN vs LPC

Badanie	OB. [tyg.]	RAN	LPC	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
Poprawa BCVA o ≥ 5 liter						
READ-2 ^a	6	22/37 (60)	12/38 (32)	1,88 [1,10; 3,23]	NNT = 4 [3; 17]	bd
RESPOND	12	50/71 (70)	25/62 (40)	1,75 [1,25; 2,45]	NNT = 4 [3; 8]	bd
RESTORE	12	75/115 (65)	37/110 (34)	1,94 [1,44; 2,60]	NNT = 4 [3; 6]	bd
REVEAL	12	86/133 (65)	44/128 (34)	1,88 [1,44; 2,46]	NNT = 4 [3; 6]	<0,0001
Metaanaliza	6–12	233/356 (65)	118/338 (35)	1,87 [1,59; 2,20]	NNT = 4 [3; 5]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2=0\%$, $p=0,97$						
Poprawa BCVA o ≥ 10 liter						
READ-2 ^a	6	17/37 (46)	2/38 (5)	8,73 [2,17; 35,17]	NNT = 3 [2; 5]	bd
RESPOND	12	37/71 (52)	10/62 (16)	3,23 [1,76; 5,95]	NNT = 3 [2; 5]	bd
RESTORE	12	43/115 (37)	17/110 (15)	2,42 [1,47; 3,98]	NNT = 5 [4; 10]	bd
REVEAL	12	45/133 (34)	17/128 (13)	2,55 [1,54; 4,21]	NNT = 5 [4; 10]	0,016
Metaanaliza	6–12	142/356 (40)	46/338 (14)	2,91 [2,16; 3,92]	NNT = 4 [4; 6]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2=9,16\%$, $p=0,35$						
Poprawa BCVA o ≥ 15 liter						
READ-2 ^a	6	8/37 (22)	0/38 (0)	17,45 [1,04; 291,82]	NNT = 5 [3; 14]	bd
RESPOND	12	15/71 (21)	4/62 (6)	3,27 [1,15; 9,35]	NNT = 7 [4; 30]	bd
RESTORE	12	26/115 (23)	9/110 (8)	2,76 [1,36; 5,63]	NNT = 7 [5; 20]	bd
REVEAL	12	25/133 (19)	10/128 (8)	2,41 [1,20; 4,81]	NNT = 10 [6; 35]	0,0003
Metaanaliza	6–12	74/356 (21)	23/338 (7)	3,00 [1,94; 4,66]	NNT = 8 [6; 12]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2=0\%$, $p=0,58$						

a) Autorzy badania raportowali poprawę BCVA o odpowiednio 1, 2 i 3 linie co odpowiada 5, 10 i 15 literom na tablicy EDTRS.

Tabela 32.
Odsetek oczu z pogorszeniem BCVA dla porównania RAN vs LPC

Badanie	OB. [msc.]	RAN	LPC	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
Pogorszenie BCVA o ≥ 5 liter						
REVEAL	12	10/133 (8)	21/128 (16)	0,46 [0,22; 0,93]	NNT = 12 [6; 95]	<0,0001
Pogorszenie BCVA o ≥ 10 liter						
RESTORE	12	4/115 (4)	14/110 (13)	0,27 [0,09; 0,80]	NNT = 11 [7; 46]	bd
REVEAL	12	4/133 (3)	8/128 (6)	0,48 [0,15; 1,56]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,0003
Metaanaliza	12	8/248 (3)	22/238 (9)	0,35 [0,16; 0,77]	NNT = 17 [10; 57]	0,009
Test heterogeniczności: $I^2=0\%$, $p=0,49$						
Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter						
RESTORE	12	1/115 (1)	9/110 (8)	0,11 [0,01; 0,83]	NNT = 14 [8; 53]	bd

Badanie	OB. [msc.]	RAN		LPC		RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)			
REVEAL	12	2/133 (2)	5/128 (4)	0,38 [0,08; 1,95]	-0,02 [-0,06; 0,02]			0,0157
Metaanaliza	12	3/248 (1)	14/ 238 (6)	0,21 [0,06; 0,71]	NNT = 22 [13; 72]			0,0121
Test heterogeniczności: I ² = 0% , p=0,32								

Tabela 33.
Odsetek oczu z przejściową utratą wzroku

Badanie	OB. [tyg.]	RAN		LPC		RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)			
RED-ES	12	1/39 (3)	0/43 (0)	3,30 [0,14; 78,71]	0,03 [-0,04; 0,09]			bd

D.1.2. Grubość siatkówki w polu centralnym (CRT)

Tabela 34.
Średnia zmiana CRT względem wartości wyjściowych [µm] dla porównania RAN vs LPC

Badanie	OB [msc.]	RAN		LPC		WMD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD) [µm]	N	Średnia (SD) [µm]		
LUCIDATE	11,1	22	-131,5 (98)	11	-102,9 (88,4)	-28,6 [-94,98; 37,78]	0,06
READ-2 ^a	6	37	-106,3 ^b	38	-82,8 ^b	-23,5 [bd]	bd
RED-ES ^c	12	40	-55,2 (62,2)	43	-21,9 (82,9)	-33,3 [-64,69; -1,91]	0,36
RESPOND	12	75	-143,5 (147)	72	-107,1 (155,72)	-36,4 [-85,4; 12,6]	bd
RESTORE	12	115	-118,7 (115,07)	110	-61,3 (132,29)	-61,5 [-93,8; -29,2]	0,0002
REVEAL	12	133	-132,5 (bd)	128	-58,6 (bd)	-73,9 [bd]	<0,0001
Metaanaliza	11,1-12	252	n/a	236	n/a	-43,65 [-63,24; -24,07]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² =0% p=0,60							

a) Wartość wyjściowa dla FTH (ang. Foveal thickness) wynosiła 420µm w ramieniu RAN (N=37) oraz 437,6µm w ramieniu LPC (N=38).

b) Obliczenia własne.

c) W badaniu raportowano również dane w populacji PP dla 12 msc. RAN (N=32) vs LPC (N= 33) -76,28 (76,56) vs -86 (115,53).

D.2. Jakość życia

D.2.1. NEI-VFQ 25

Tabela 35.
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 dla porównania RAN vs LPC względem wartości wyjściowych

Badanie	OB [msc.]	RAN		LPC		WMD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Aktywność związana z widzeniem do blizy							

Badanie	OB [msc.]	RAN		LPC		WMD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Turkoglu 2015	6	35	7,50 (bd)	35	5,30 (bd)	2,20 [bd]	bd
RESTORE	12	114	9,00 (21,42)	108	1,10 (21,56)	5,6 [-0,5; 10,7] ^a	0,01
Aktywność związana z widzeniem do dali							
Turkoglu 2015	6	35	8,00 (bd)	35	5,20 (bd)	2,80 [bd]	bd
RESTORE	12	114	5,30 (19,16)	108	0,40 (18,05)	4,9 [0,3; 9,6]^a	0,045
Ból gałki ocznej							
Turkoglu 2015	6	35	4,40 (bd)	35	2,80 (bd)	1,60 [bd]	bd
Funkcjonowanie społeczne							
Turkoglu 2015	6	35	4,10 (bd)	35	4,30 (bd)	-0,20 [bd]	bd
Ogólna ocena widzenia							
Turkoglu 2015	6	35	9,60 (bd)	35	5,50 (bd)	4,10 [bd]	bd
RESTORE	12	114	8,90 (16,42)	108	1,10 (15,00)	7,4 [3,8; 11]^a	0,0005
Ogólna ocena zdrowia							
Turkoglu 2015	6	35	2,40 (bd)	35	0,50 (bd)	1,90 [bd]	bd
Ograniczenie w pełnieniu dotychczasowych ról							
Turkoglu 2015	6	35	3,10 (bd)	35	3,90 (bd)	-0,80 [bd]	bd
Trudność w prowadzeniu pojazdów							
Turkoglu 2015	6	35	2,10 (bd)	35	0,90 (bd)	1,20 [bd]	bd
Widzenie barw							
Turkoglu 2015	6	35	0,50 (bd)	35	0,50 (bd)	0,00 [bd]	bd
Widzenie peryferyjne							
Turkoglu 2015	6	35	4,20 (bd)	35	3,60 (bd)	0,6 [bd]	bd
Zależność							
Turkoglu 2015	6	35	2,30 (bd)	35	1,60 (bd)	0,70 [bd]	bd
Zdrowie psychiczne							
Turkoglu 2015	6	35	7,60 (bd)	35	2,00 (bd)	5,60 [bd]	bd
Wynik złożony							
Turkoglu 2015	6	35	6,30 (bd)	35	3,00 (bd)	3,30 [bd]	bd
RESPOND	12	71	bd	62	bd	6,00 [2,7; 9,4]^a	bd
RESTORE	12	114	5,0 (12,97)	108	0,60 (12,56)	4,10 [0,8; 7,4]^a	0,014
Metaanaliza	12	185	bd	170	bd	5,05 [2,68; 7,42]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² =0,00%, p=0,43							

Wyższa wartość oznacza poprawę jakości życia.

a) Wartości podane przez autorów badania.

D.2.2. EQ-5D

Tabela 36.

Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D dla porównania RAN vs LPC, różnice względem wartości wyjściowych

Badanie	OB [msc.]	RAN		LPC		WMD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Ogółem							
RESTORE	12	bd	2,60 (bd)	bd	2,40 (bd)	0,20 [bd]	bd
RESPOND	12	bd	bd	bd	bd	0 [0; 0,1]	bd
REVEAL	12	129	-1,10 (12,74)	125	1,00 (13,90)	-2,10 [-5,38; 1,18]	bd
Metaanaliza	12	bd	bd	bd	bd	-0,0005 [-0,05; 0,05]	0,98
Test heterogeniczności: $I^2=36\%$, $p=0,2099$							

Wyższa wartość oznacza poprawę jakości życia.

D.2.3. TTO

Tabela 37.

Zmiana jakości życia wg kwestionariusza TTO dla porównania RAN vs LPC

Badanie	OB [msc.]	RAN		LPC		WMD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Ogółem							
RESPOND	12	bd	bd	bd	bd	0 [-0,1; 0,1] ^a	bd

Wyższa wartość oznacza poprawę jakości życia.

a) Wartość podana przez autorów badania.

D.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

D.3.1. Ogólny profil bezpieczeństwa

Tabela 38.
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dla porównania RAN vs LPC (wyniki szczegółowe)

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	p ^a
AE ogółem	RED-ES (TEAE)	12	19/39 (49)	18/43 (42)	1,16 [0,72; 1,88]	0,07 [-0,15; 0,28]	bd
	RESPOND	12	53/75 (71)	44/74 (59)	1,19 [0,94; 1,51]	0,11 [-0,04; 0,26]	bd
	Metaanaliza	12	72/114 (63)	62/117 (53)	1,18 [0,95; 1,47]	0,10 [-0,03; 0,22]	0,13
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,94							
AE ogółem związane z leczeniem	RED-ES	12	2/39 (5)	0/43 (0)	5,50 [0,27; 111,14]	0,05 [-0,03; 0,13]	bd
AE nieokulistyczne (ogółem)	RESTORE	12	67/115 (58)	68/110 (62)	0,94 [0,76; 1,17]	-0,04 [-0,16; 0,09]	bd
	REVEAL	12	69/133 (52)	69/128 (54)	0,96 [0,77; 1,21]	-0,02 [-0,14; 0,10]	bd
	Metaanaliza	12	136/248 (55)	137/238 (58)	0,95 [0,81; 1,11]	-0,03 [-0,12; 0,06]	0,54
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,90							
AE nieokulistyczne związane z leczeniem (ogółem)	RESTORE	12	9/115 (8)	2/110 (2)	4,30 [0,95; 19,48]	NNH = 16 [8; 199]	bd
	REVEAL	12	6/133 (5)	5/128 (4)	1,15 [0,36; 3,69]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd
	Metaanaliza	12	15/248 (6)	7/238 (3)	2,06 [0,85; 4,97]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,11
Test heterogeniczności: I ² = 46,4% p= 0,17							
AE okulistyczne (ogółem)	READ-2	6	1/42 (2)	5/42 (12)	0,20 [0,02; 1,64]	-0,10 [-0,20; 0,01]	bd
	RED-ES	12	8/39 (21)	6/43 (14)	1,47 [0,56; 3,86]	0,07 [-0,10; 0,23]	bd
	RESPOND	12	28/75 (37)	22/74 (30)	1,26 [0,80; 1,98]	0,08 [-0,08; 0,23]	bd
	RESTORE	12	49/115 (43)	43/110 (39)	1,09 [0,80; 1,49]	0,04 [-0,09; 0,16]	bd
	REVEAL	12	43/133 (32)	28/128 (22)	1,48 [0,98; 2,23]	0,10 [-0,002; 0,21]	bd
	Metaanaliza	6-12	129/404 (32)	104/397 (26)	1,21 [0,98; 1,49]	0,05 [-0,01; 0,12]	0,08
Test heterogeniczności: I ² = 7,7% p= 0,36							
AE okulistyczne związane z leczeniem	RESTORE	12	28/115 (24)	20/110 (18)	1,34 [0,80; 2,23]	0,06 [-0,04; 0,17]	bd
	REVEAL	12	23/133 (17)	13/128 (10)	1,70 [0,90; 3,21]	0,07 [-0,01; 0,15]	bd
	Metaanaliza	12	51/248 (21)	33/238 (14)	1,48 [1,00; 2,21]	NNH = 14 [7; 2265]	0,05
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,56							
SAE (ogółem)	READ-2	6	0/42 (0)	0/42 (0)	n/a	n/a	bd
	RED-ES	12	3/39 (8)	2/43 (5)	1,65 [0,29; 9,38]	0,03 [-0,07; 0,14]	bd
	RESPOND	12	11/80 (14)	6/79 (8)	1,81 [0,70; 4,66]	0,06 [-0,03; 0,16]	bd

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	p ^a
	RESTORE	12	26/115 (23)	17/110 (15)	1,46 [0,84; 2,54]	0,07 [-0,03; 0,17]	bd
	REVEAL	12	21/133 (16)	19/128 (15)	1,06 [0,60; 1,88]	0,01 [-0,08; 0,10]	bd
	Metaanaliza	6-12	61/409 (15)	44/402 (11)	1,34 [0,94; 1,91]	0,04 [-0,01; 0,08]	0,11
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,88							
SAE nieokulistyczne (ogółem)	RESTORE	12	23/115 (20)	15/110 (14)	1,47 [0,81; 2,66]	0,06 [-0,03; 0,16]	bd
	REVEAL	12	14/133 (11)	18/128 (14)	0,75 [0,39; 1,44]	-0,04 [-0,12; 0,04]	bd
	Metaanaliza	12	37/248 (15)	33/238 (14)	1,06 [0,55; 2,05]	0,01 [-0,09; 0,11]	0,86
Test heterogeniczności: I ² = 54,9% p= 0,14							
SAE okulistyczne (ogółem)	LUCIDATE	11,1	0/22 (0)	0/11 (0)	n/a	n/a	bd
	RESTORE	12	0/115 (0)	2/110 (2)	0,19 [0,01; 3,94]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
	REVEAL	12	1/133 (1)	1/128 (1)	0,96 [0,06; 15,22]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	bd
	Metaanaliza	11,1-12	1/270 (0,4)	3/249 (1)	0,43 [0,08; 2,37]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,33
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,74							
Utrata z badania ogółem	LUCIDATE	11,1	3/25 (12)	1/12 (8)	1,44 [0,17; 12,44]	0,04 [-0,17; 0,24]	bd
	READ-2	6	5/42 (12)	4/42 (10)	1,25 [0,36; 4,33]	0,02 [-0,11; 0,16]	bd
	RED-ES	12	9/40 (23)	11/43 (26)	0,88 [0,41; 1,90]	-0,03 [-0,21; 0,15]	bd
	RESPOND	12	5/80 (6)	22/81 (27)	0,23 [0,09; 0,58]	NNT = 5 [4; 11]	bd
	RESTORE	12	14/116 (12)	13/111 (12)	1,03 [0,51; 2,09]	0,004 [-0,08; 0,09]	bd
	REVEAL	12	10/133 (8)	23/131 (18)	0,43 [0,21; 0,86]	NNT = 10 [6; 47]	bd
	Metaanaliza	6-12	46/436 (11)	74/420 (18)	0,66 [0,38; 1,14]	-0,06 [-0,13; 0,02]	0,13
Test heterogeniczności: I ² = 50,9% p= 0,07							
Utrata z badania z powodu AE	READ_2	6	1/42 (2)	0/42 (0)	3,00 [0,13; 71,61]	0,02 [-0,04; 0,09]	bd
	RED-ES	12	1/39 (3)	4/43 (9)	0,28 [0,03; 2,36]	-0,07 [-0,17; 0,03]	bd
	RESPOND	12	1/75 (1)	4/74 (5)	0,25 [0,03; 2,16]	-0,04 [-0,10; 0,02]	bd
	RESTORE	12	5/115 (4)	3/110 (3)	1,59 [0,39; 6,51]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd
	REVEAL	12	4/133 (3)	8/131 (6)	0,49 [0,15; 1,60]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd
	Metaanaliza	6-12	12/404 (3)	19/400 (5)	0,64 [0,32; 1,28]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,21
Test heterogeniczności: I ² = 1,3% p= 0,40							

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla efektu końcowego.

Tabela 39. Ryzyko zgonu dla porównania RAN vs LPC (wyniki szczegółowe)

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a
Zgon	LUCIDATE	11,1	1/22 (5)	1/11 (9)	0,50 [0,03; 7,26]	-0,05 [-0,24; 0,15]	bd
	READ_2	6	0/42 (0)	0/42 (0)	n/a	n/a	bd

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a
	RESPOND	12	0/80 (0)	0/79 (0)	n/a	n/a	bd
	RESTORE	12	2/115 (2)	2/110 (2)	0,96 [0,14; 6,67]	-0,001 [-0,04; 0,03]	bd
	REVEAL	12	1/133 (1)	0/128 (0)	2,89 [0,12; 70,25]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	Metaanaliza	6-12	4/392 (1)	3/370 (1)	1,04 [0,31; 3,51]	0,001 [-0,02; 0,02]	0,95
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,95							

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla efektu końcowego.

Tabela 40.
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych występujących u ≥10% pacjentów w którymkolwiek z badań dla porównania RAN vs LPC (wyniki szczegółowe)

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a
Ból oka	RESPOND	12	3/75 (4)	0/74 (0)	6,91 [0,36; 131,45]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd
	RESTORE	12	13/115 (11)	12/110 (11)	1,04 [0,49; 2,17]	0,004 [-0,08; 0,09]	bd
	REVEAL	12	4/133 (3)	2/128 (2)	1,92 [0,36; 10,33]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
	Metaanaliza	12	20/323 (6)	14/312 (4)	1,36 [0,71; 2,58]	0,02 [-0,02; 0,05]	0,35
	Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,40						
Krwawienie doszkliskowe	READ-2	6	1/42 (2)	4/42 (10)	0,25 [0,03; 2,14]	-0,07 [-0,17; 0,03]	bd
	RED-ES	12	1/39 (3)	1/43 (2)	1,10 [0,07; 17,04]	0,002 [-0,06; 0,07]	bd
	RESPOND	12	2/75 (3)	7/74 (9)	0,28 [0,06; 1,31]	-0,07 [-0,14; 0,01]	bd
	REVEAL	12	2/133 (2)	4/128 (3)	0,48 [0,09; 2,58]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
	Metaanaliza	6-12	6/289 (2)	16/287 (6)	0,37 [0,15; 0,94]	NNH=29 [16; 254]	0,04
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,81							
Krwawienie podspojówkowe	RESPOND	12	6/75 (8)	2/74 (3)	2,96 [0,62; 14,20]	0,05 [-0,02; 0,12]	bd
	RESTORE	12	8/115 (7)	0/110 (0)	16,27 [0,95; 278,50]	NNH=14 [8; 49]	bd
	REVEAL	12	17/133 (13)	7/128 (5)	2,34 [1,003; 5,45]	NNH=13 [7; 246]	bd
	Metaanaliza	12	31/323 (10)	9/312 (3)	3,20 [1,58; 6,49]	NNH=14 [9; 33]	0,001
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,41							
Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe	RESPOND	12	10/75 (13%)	3/74 (4%)	3,29 [0,94; 11,47]	NNH=10 [5; 270]	bd
Zapalenie nosogardzieli	RESPOND	12	5/75 (7)	4/74 (5)	1,23 [0,34; 4,41]	0,01 [-0,06; 0,09]	bd
	RESTORE	12	11/115 (10)	16/110 (15)	0,66 [0,32; 1,35]	-0,05 [-0,13; 0,04]	bd
	REVEAL	12	10/133 (8)	8/128 (6)	1,20 [0,49; 2,95]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
	Metaanaliza	12	26/323 (8)	28/312 (9)	0,89 [0,54; 1,49]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,67
	Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,51						

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla efektu końcowego.

Tabela 41.

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek z badań dla porównania RAN vs LPC (wyniki szczegółowe)

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a
Krwawienie doszkliskowe	RESPOND	12	0/75 (0)	2/74 (3)	0,20 [0,01; 4,04]	-0,03 [-0,07; 0,02]	bd
	REVEAL	12	0/133 (0)	1/128 (1)	0,32 [0,01; 7,81]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	Metaanaliza	12	0/208 (0)	3/202 (1)	0,24 [0,03; 2,17]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,21
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,83$							

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla efektu końcowego.

Tabela 42.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek z badań dla porównania RAN vs LPC (wyniki szczegółowe)

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a
Ból oka	RESTORE	12	12/115 (10)	11/110 (10)	1,04 [0,48; 2,27]	0,004 [-0,07; 0,08]	bd
	REVEAL	12	3/133 (2)	0/128 (0)	6,74 [0,35; 129,18]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
	Metaanaliza	12	15/248 (6)	11/238 (5)	1,29 [0,62; 2,67]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,49
Test heterogeniczności: $I^2 = 32,96\%$ $p = 0,22$							
Krwawienie podspojówkowe	RESTORE	12	8/115 (7)	0/110 (0)	16,27 [0,95; 278,50]	NNH = 14 [8; 49]	bd
	REVEAL	12	13/133 (10)	7/128 (5)	1,79 [0,74; 4,34]	0,04 [-0,02; 0,11]	bd
	Metaanaliza	12	21/248 (8)	7/238 (3)	3,70 [0,42; 32,60]	0,06 [0,02; 0,10]	0,24
Test heterogeniczności: $I^2 = 58,6\%$ $p = 0,12$							
Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe	RESTORE	12	1/115 (1)	0/110 (0)	2,87 [0,12; 69,73]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
	REVEAL	12	1/133 (1)	0/128 (0)	2,89 [0,12; 70,25]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	Metaanaliza	12	2/248 (1)	0/238 (0)	2,88 [0,30; 27,49]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,36
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 1,0$							

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla efektu końcowego.

D.3.2. Zdarzenia niepożądane o charakterze układowym związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF

Tabela 43.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem o charakterze układowym związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF dla porównania RAN vs LPC (wyniki szczegółowe)

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a
AE o charakterze układowym (ogółem)	REVEAL	12	16/133 (12)	14/128 (11)	1,10 [0,56; 2,16]	0,01 [-0,07; 0,09]	bd
Choroby naczyń (ogółem)	RED-ES	12	2/39 (5)	5/43 (12)	0,44 [0,09; 2,14]	-0,06 [-0,18; 0,05]	bd
	RESPOND	12	6/75 (8)	6/74 (8)	0,99 [0,33; 2,92]	-0,001 [-0,09; 0,09]	bd
	Metaanaliza	12	8/114 (7)	11/117 (9)	0,75 [0,31; 1,80]	-0,02 [-0,09; 0,05]	0,51

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,41							
Choroby serca (ogółem)	RED-ES	12	1/39 (3)	1/43 (2)	1,10 [0,07; 17,04]	0,002 [-0,06; 0,07]	bd
	RESPOND	12	0/75 (0)	4/74 (5)	0,11 [0,01; 2,00]	-0,05 [-0,11; 0,003]	bd
	Metaanaliza	12	1/114 (1)	5/117 (4)	0,28 [0,05; 1,65]	-0,03 [-0,08; 0,01]	0,16
Test heterogeniczności: I ² = 26,4% p= 0,24							
Tętnicze zdarzenia zakrzepowozatorowe	RESTORE	12	6/115 (5)	1/110 (1)	5,74 [0,70; 46,90]	0,04 [-0,001; 0,09]	bd
	REVEAL	12	1/133 (1)	2/128 (2)	0,48 [0,04; 5,24]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
	Metaanaliza	12	7/248 (3)	3/238 (1)	1,78 [0,15; 20,41]	0,01 [-0,04; 0,07]	0,64
Test heterogeniczności: I ² = 57,7% p= 0,12							
Krwawienie poza okiem	RESTORE	12	1/115 (1)	1/110 (1)	0,96 [0,06; 15,10]	-0,0004 [-0,02; 0,02]	bd
	REVEAL	12	5/133 (4)	1/128 (1)	4,81 [0,57; 40,63]	0,03 [-0,01; 0,07]	bd
	Metaanaliza	12	6/248 (2)	2/238 (1)	2,88 [0,59; 14,13]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,19
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,36							
Nadciśnienie	RED-ES	12	0/39 (0)	1/43 (2)	0,37 [0,02; 8,75]	-0,02 [-0,09; 0,04]	bd
	RESPOND	12	5/75 (7)	5/74 (7)	0,99 [0,30; 3,27]	-0,001 [-0,08; 0,08]	bd
	RESTORE	12	9/115 (8)	9/110 (8)	0,96 [0,39; 2,32]	-0,004 [-0,07; 0,07]	bd
	REVEAL	12	8/133 (6)	7/128 (5)	1,10 [0,41; 2,95]	0,01 [-0,05; 0,06]	bd
	Metaanaliza	12	22/362 (6)	22/355 (6)	0,97 [0,55; 1,71]	0,00 [-0,04; 0,03]	0,92
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,93							
Niewydolność serca	RED-ES	12	1/39 (3)	0/43 (0)	3,30 [0,14; 78,71]	0,03 [-0,04; 0,09]	bd
	RESTORE	12	1/115 (1)	4/110 (4)	0,24 [0,03; 2,11]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
	REVEAL	12	0/133 (0)	0/128 (0)	n/a	n/a	bd
	Metaanaliza	12	2/287 (1)	4/281 (1)	0,60 [0,15; 2,43]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,47
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,40							
Ostra niewydolność serca	RED-ES	12	1/39 (3)	0/43 (0)	3,30 [0,14; 78,71]	0,03 [-0,04; 0,09]	bd
Białkomocz	RESTORE	12	1/115 (1)	0/110 (0)	2,87 [0,12; 69,73]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
	REVEAL	12	1/133 (1)	1/128 (1)	0,96 [0,06; 15,22]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	bd
	Metaanaliza	12	2/248 (1)	1/238 (0,4)	1,60 [0,21; 12,03]	0,004 [-0,01; 0,02]	0,65
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,61							
Udar mózgu	RED-ES	12	1/39 (3)	0/43 (0)	3,30 [0,14; 78,71]	0,03 [-0,04; 0,09]	bd
Zastoinowa niewydolność serca	RED-ES	12	0/39 (0)	1/43 (2)	0,37 [0,02; 8,75]	-0,02 [-0,09; 0,04]	bd
Migotanie przedsionków	RED-ES	12	0/39 (0)	1/43 (2)	0,37 [0,02; 8,75]	-0,02 [-0,09; 0,04]	bd
Zawał mięśnia sercowego	RESTORE	12	1/115 (1)	1/110 (1)	0,96 [0,06; 15,10]	-0,0004 [-0,02; 0,02]	bd

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a
	REVEAL	12	4/133 (3)	5/128 (4)	0,77 [0,21; 2,80]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd
	Metaanaliza	12	5/248 (2)	6/238 (3)	0,80 [0,25; 2,58]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,71
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,89							

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla efektu końcowego.

Tabela 44.

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych o charakterze układowym związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF dla porównania RAN vs LPC (wyniki szczegółowe)

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a
Choroby naczyń (ogółem)	RED-ES	12	1/39 (3)	0/43 (0)	3,30 [0,14; 78,71]	0,03 [-0,04; 0,09]	bd
	REVEAL	12	0/133 (0)	0/128 (0)	n/a	n/a	bd
	Metaanaliza	12	1/172 (1)	0/171 (0)	2,09 [0,20; 22,23]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,54
	Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,63						
Choroby serca (ogółem)	RED-ES	12	1/39 (3)	1/43 (2)	1,10 [0,07; 17,04]	0,002 [-0,06; 0,07]	bd
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe (ogółem)	RESTORE	12	1/115 (1)	0/110 (0)	2,87 [0,12; 69,73]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
	RESPOND	12	1/75 (1)	0/74 (0)	2,96 [0,12; 71,52]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
	Metaanaliza	12	2/190 (1)	0/184 (0)	2,92 [0,31; 27,76]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,35
	Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,99						
Nadciśnienie	RESTORE	12	1/115 (1)	0/110 (0)	2,87 [0,12; 69,73]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
Niewydolność serca	RESTORE	12	1/115 (1)	3/110 (3)	0,32 [0,03; 3,02]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
Ostra niewydolność serca	RED-ES	12	1/39 (3)	0/43 (0)	3,30 [0,14; 78,71]	0,03 [-0,04; 0,09]	bd
Zastoinowa niewydolność serca	RED-ES	12	0/39 (0)	1/43 (2)	0,37 [0,02; 8,75]	-0,02 [-0,09; 0,04]	bd
	RESPOND	12	0/75 (0)	2/74 (3)	0,20 [0,01; 4,04]	-0,03 [-0,07; 0,02]	bd
	Metaanaliza	12	0/114 (0)	3/117 (3)	0,26 [0,03; 2,26]	-0,03 [-0,06; 0,01]	0,22
	Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,78						
Udar mózgu	RED-ES	12	1/39 (3)	0/43 (0)	3,30 [0,14; 78,71]	0,03 [-0,04; 0,09]	bd
Zawał mięśnia sercowego	RESPOND	12	0/75 (0)	1/74 (1)	0,33 [0,01; 7,95]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
	RESTORE	12	1/115 (1)	0/110 (0)	2,87 [0,12; 69,73]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
	Metaanaliza	12	1/190 (1)	1/184 (1)	0,97 [0,14; 6,89]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,98
	Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,35						
Migotanie przedsionków	RESPOND	12	0/75 (0)	0/74 (0)	n/a	n/a	bd
Przemijający napad niedokrwienny	RESPOND	12	1/75 (1)	0/74 (0)	2,96 [0,12; 71,52]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla efektu końcowego.

Tabela 45.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (związanych z leczeniem) o charakterze układowym związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF (wyniki szczegółowe)

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	LPC n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a
Nadciśnienie	RESTORE	12	1/115 (1)	1/110 (1)	0,96 [0,06; 15,10]	-0,0004 [-0,02; 0,02]	bd
	REVEAL	12	0/133 (0)	2/128 (2)	0,19 [0,01; 3,97]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
	Metaanaliza	12	1/248 (0,4)	3/238 (1)	0,41 [0,06; 2,77]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,36
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,44							
Zawał mięśnia sercowego	REVEAL	12	1/133 (1)	0/128 (0)	2,89 [0,12; 70,25]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd

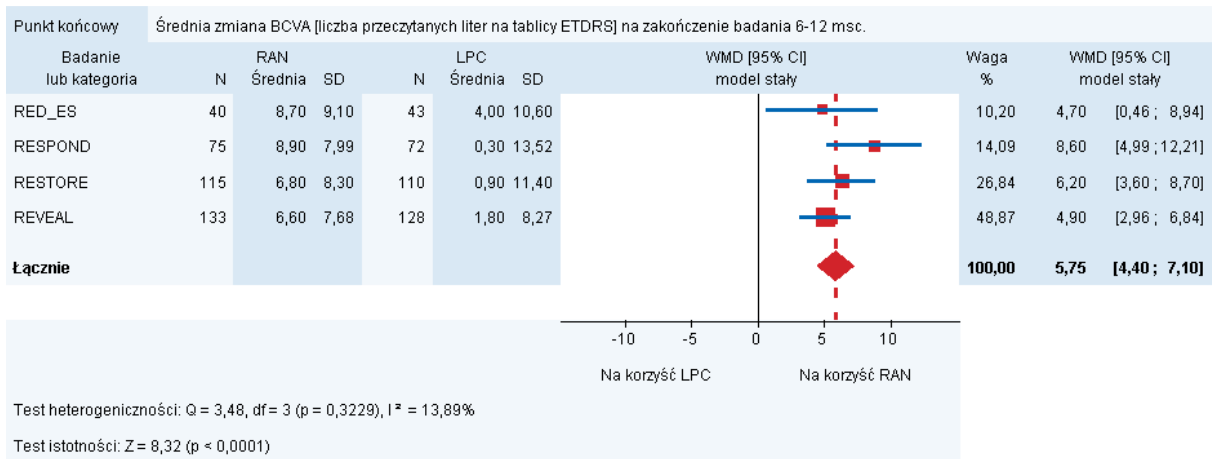
a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla efektu końcowego.

ANEKS E. WYKRESY METAANALIZ

E.1. Skuteczność

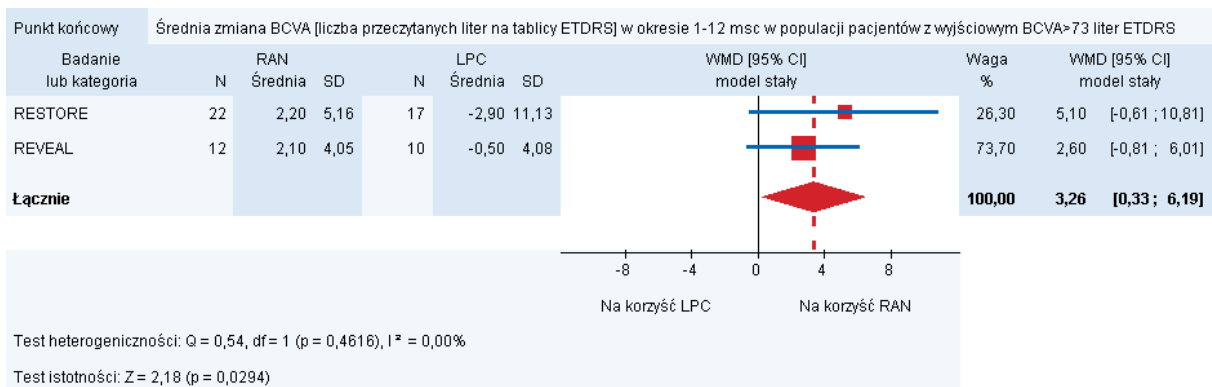
Wykres 2.

Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs LPC [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] na końcu badania



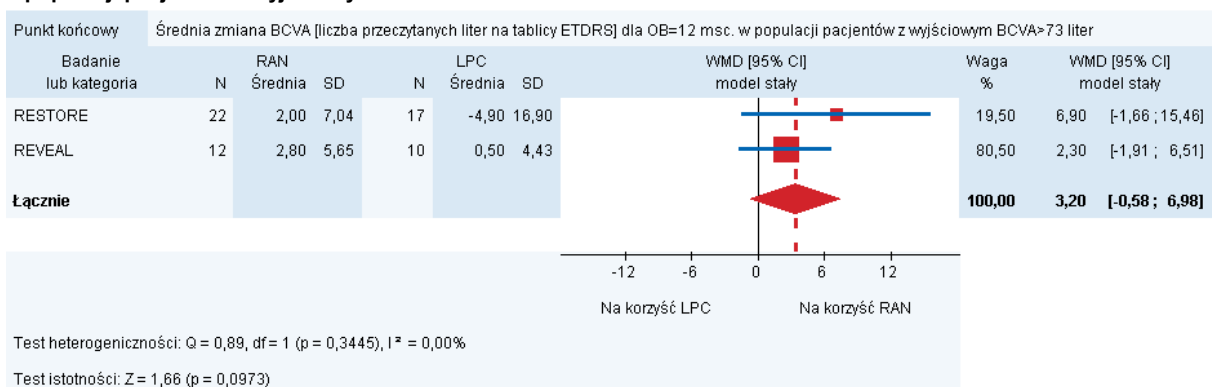
Wykres 3.

Uśredniona zmiana BCVA dla odczytów dokonywanych od 1. do 12. miesiąca badania względem wartości wyjściowej dla porównania RAN vs LPC [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w populacji pacjentów z wyjściowym BCVA>73 liter



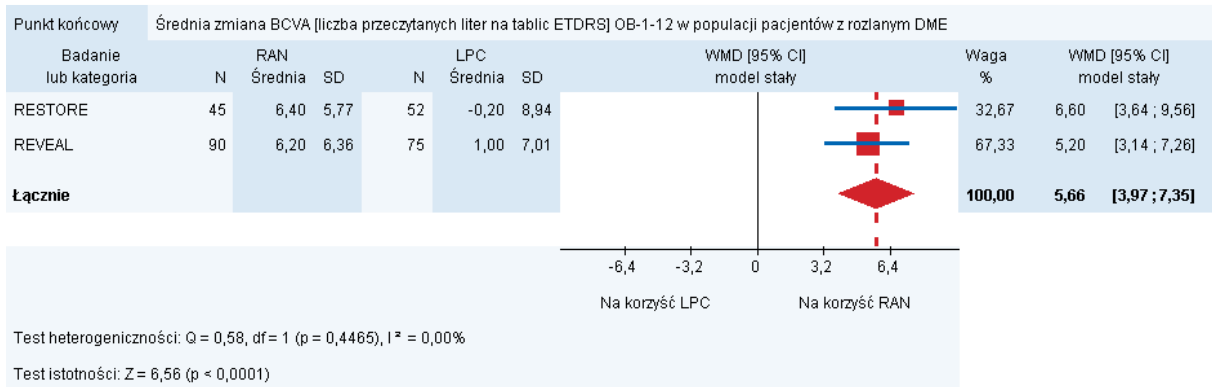
Wykres 4.

Średnia zmiana BCVA dla porównania RAN vs LPC [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] na końcu badania w populacji pacjentów z wyjściowym BCVA>73 liter

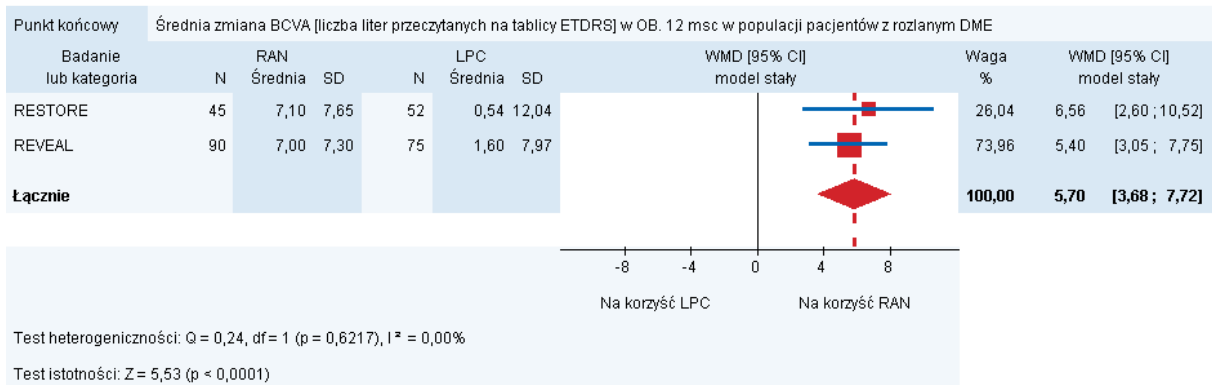


Wykres 5.

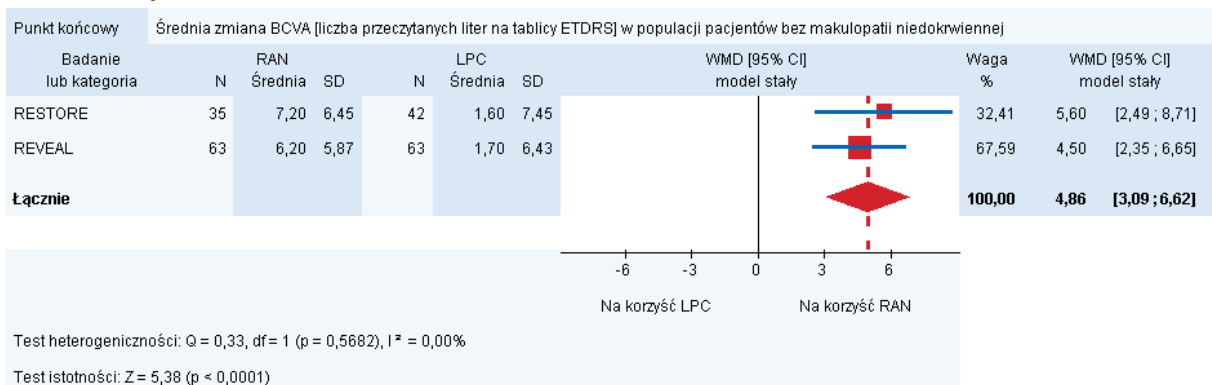
Uśredniona zmiana BCVA dla odczytów dokonywanych od 1. do 12. miesiąca badania względem wartości wyjściowej dla porównania RAN vs LPC [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w populacji pacjentów z rozlanym DME

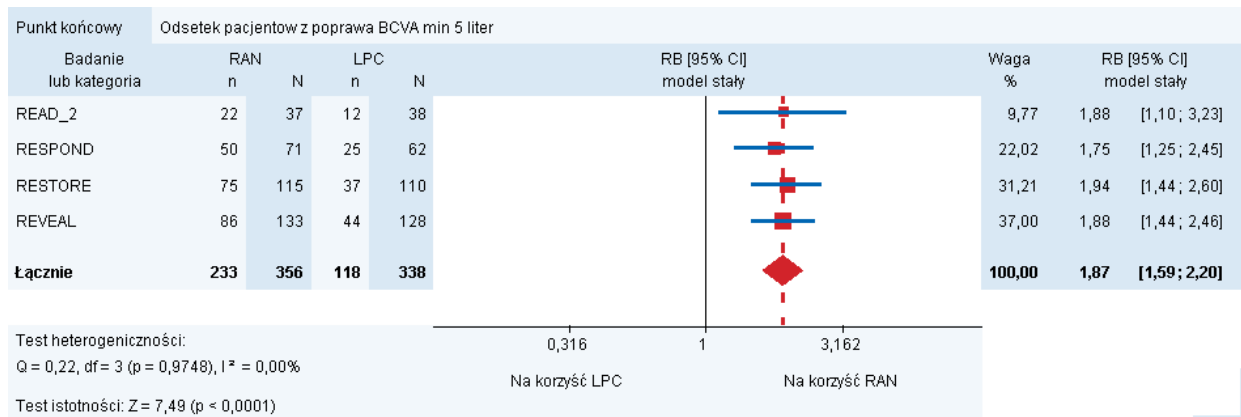
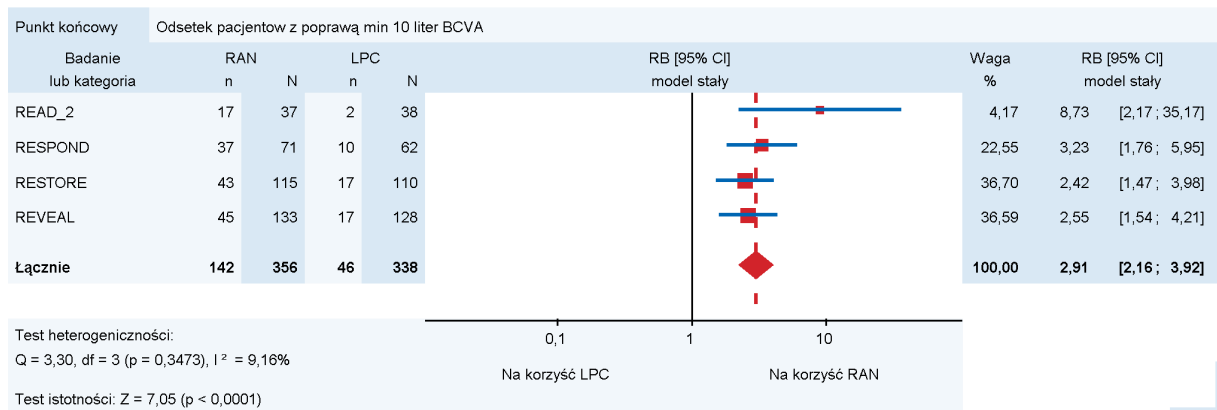
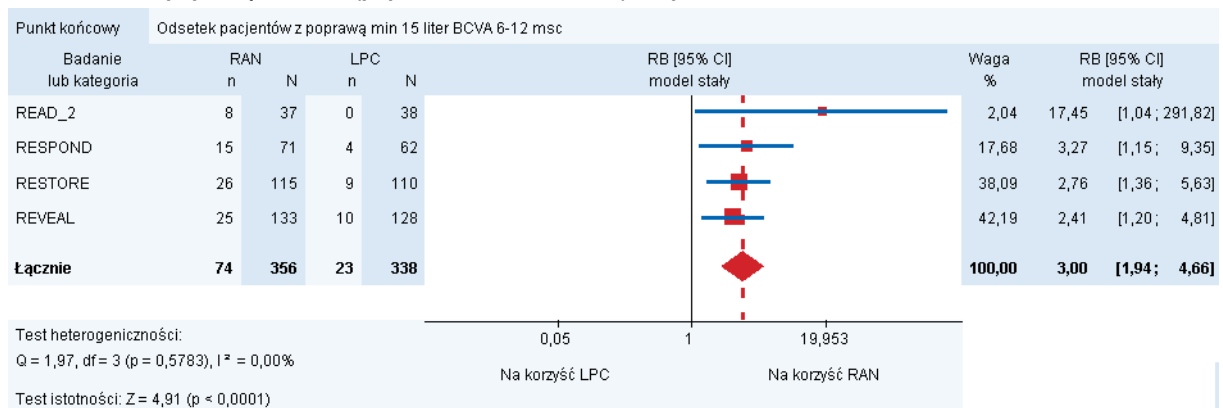
**Wykres 6.**

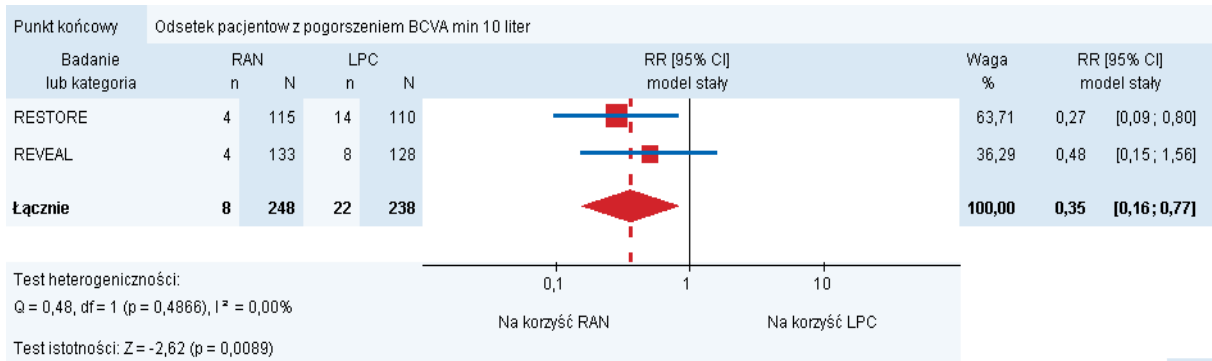
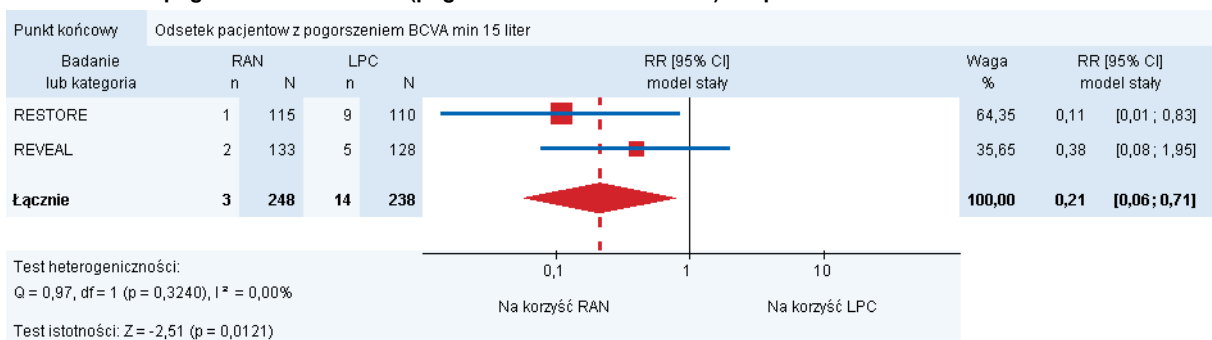
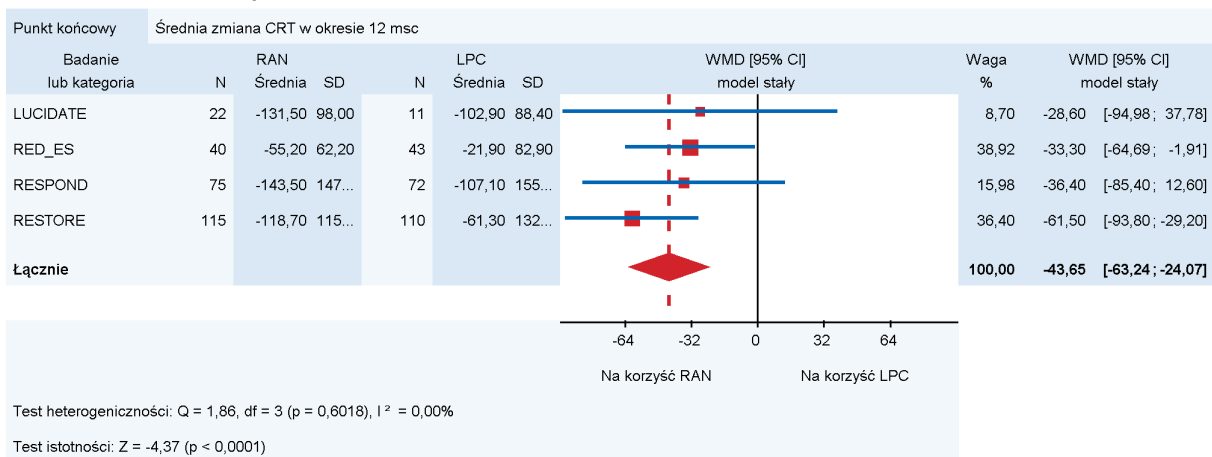
Średnia zmiana wartości BCVA na końcu badania dla porównania RAN vs LPC [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w populacji pacjentów z rozlanym DME

**Wykres 7.**

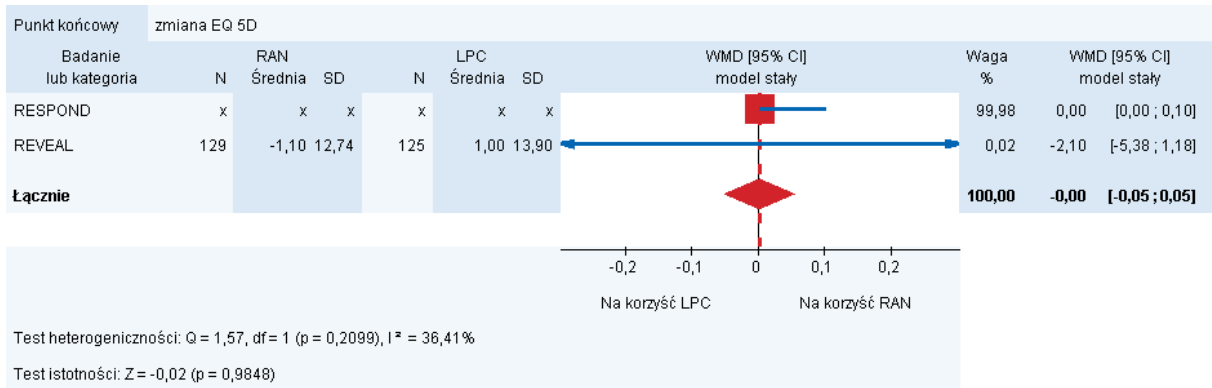
Uśredniona zmiana BCVA dla odczytów dokonywanych od 1. do 12. miesiąca badania względem wartości wyjściowej dla porównania RAN vs LPC [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w populacji pacjentów bez makulopatii niedokrwiennej



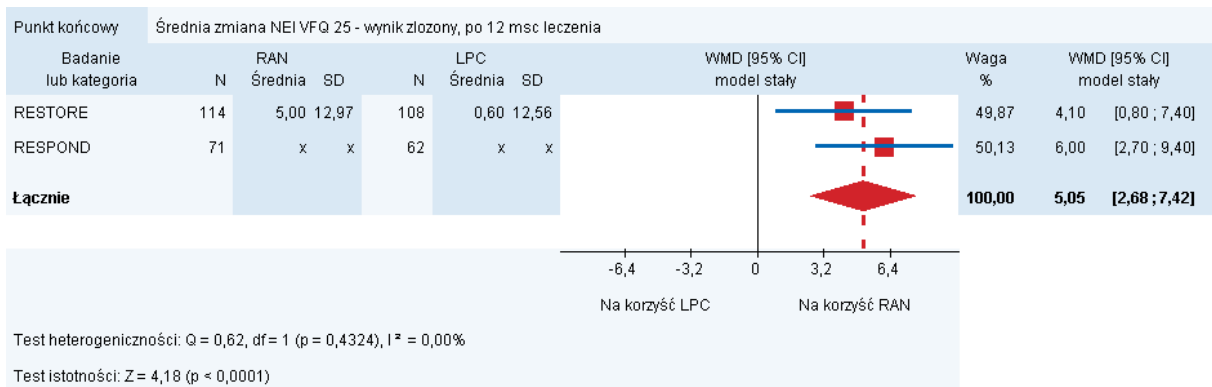
Wykres 8.**Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o ≥ 5 liter) dla porównania RAN vs LPC na końcu badania****Wykres 9.****Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o ≥ 10 liter) dla porównania RAN vs LPC na końcu badania****Wykres 10.****Odsetek oczu z poprawą widzenia (poprawa BCVA o ≥ 15 liter) dla porównania RAN vs LPC na końcu badania**

Wykres 11.**Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia (pogorszenie BCVA o ≥ 10 liter) dla porównania RAN vs LPC na końcu badania****Wykres 12.****Odsetek oczu z pogorszeniem widzenia (pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter) dla porównania RAN vs LPC na końcu badania****Wykres 13.****Średnia zmiana CRT dla porównania RAN vs LPC na końcu badania**

Wykres 14.
Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D na końcu badania

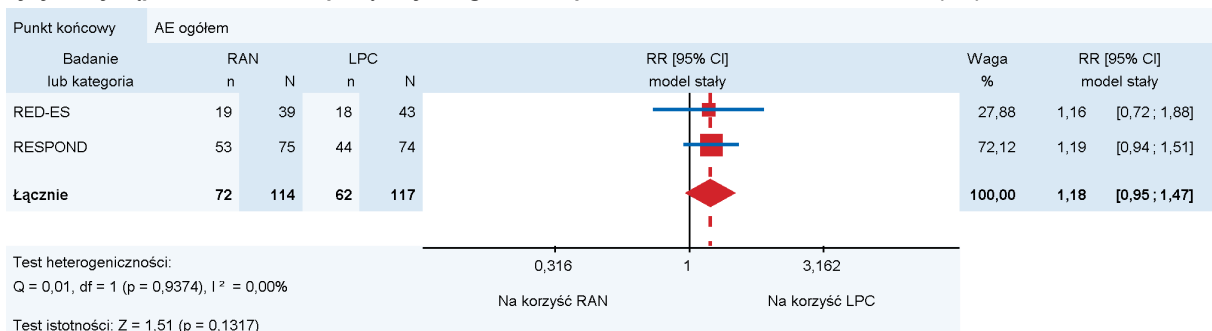


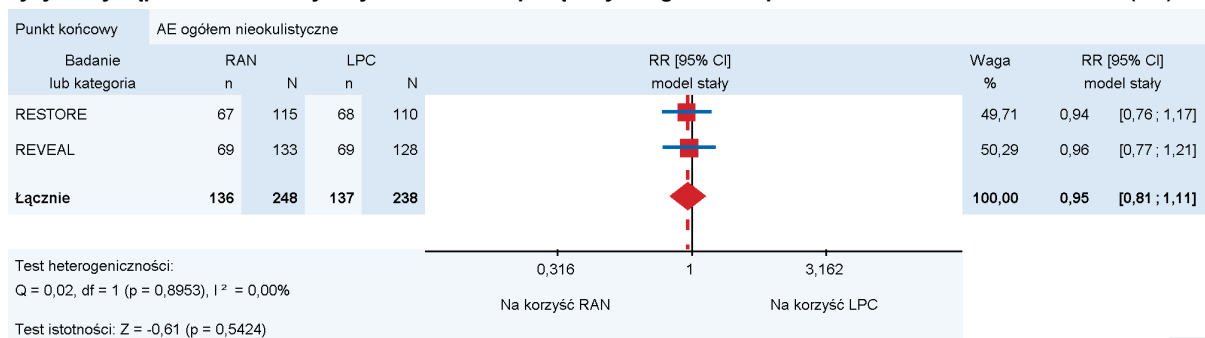
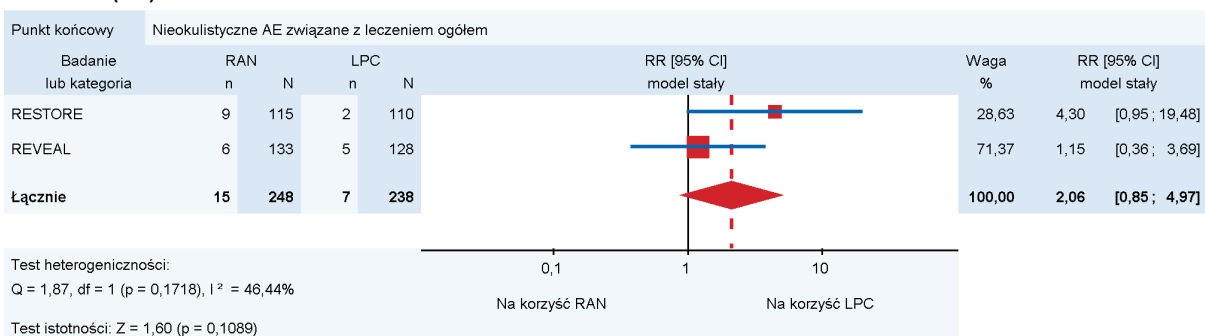
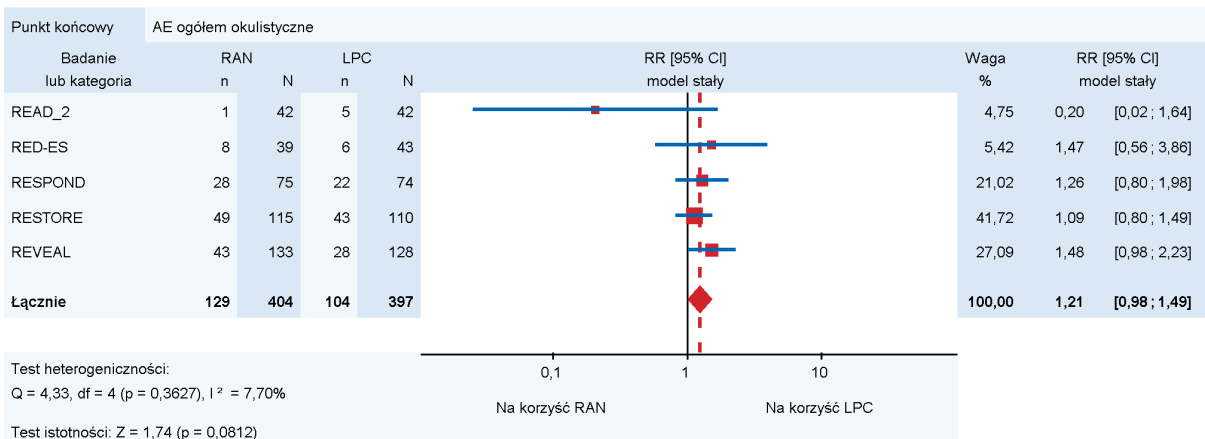
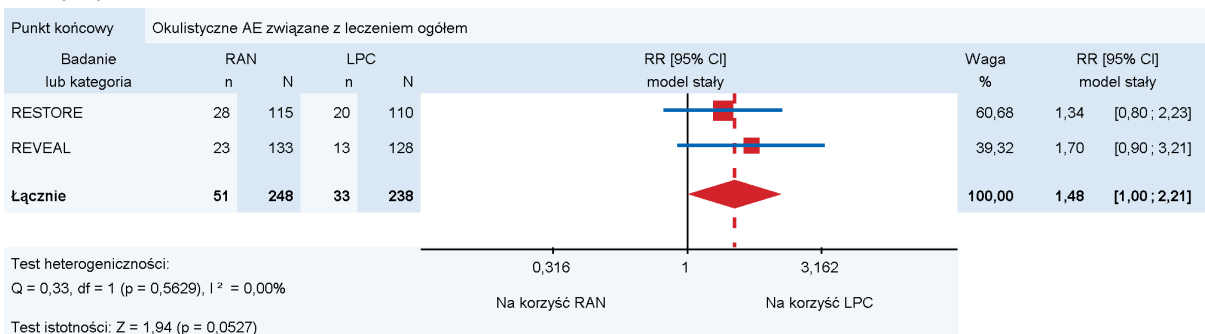
Wykres 15.
Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ25 na końcu badania - wynik złożony

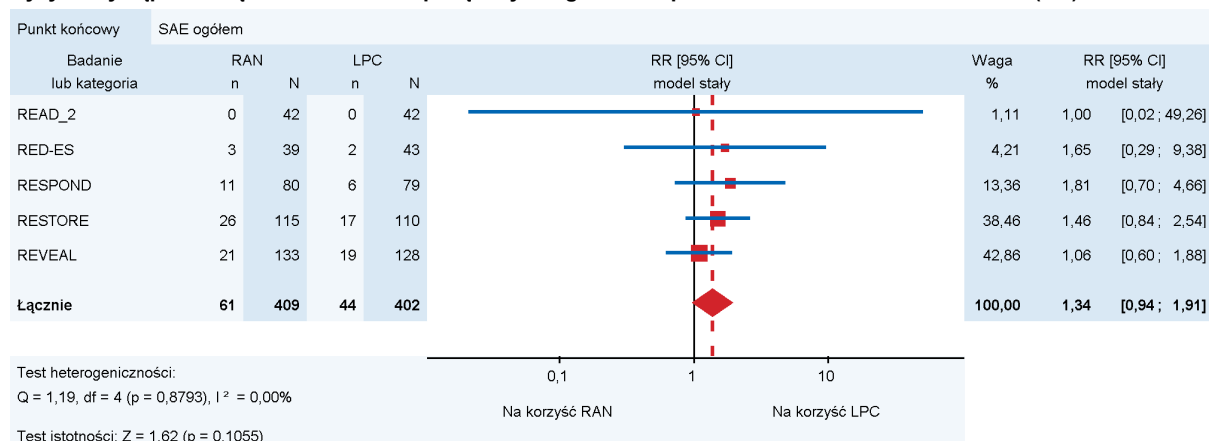
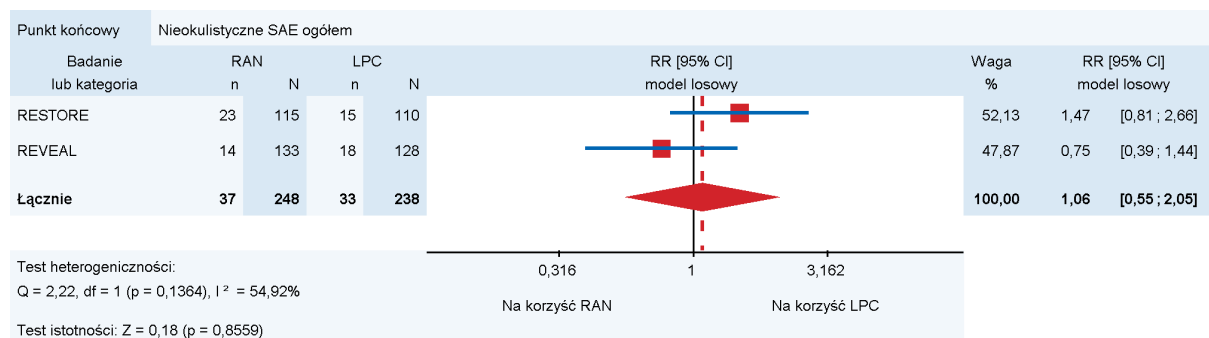
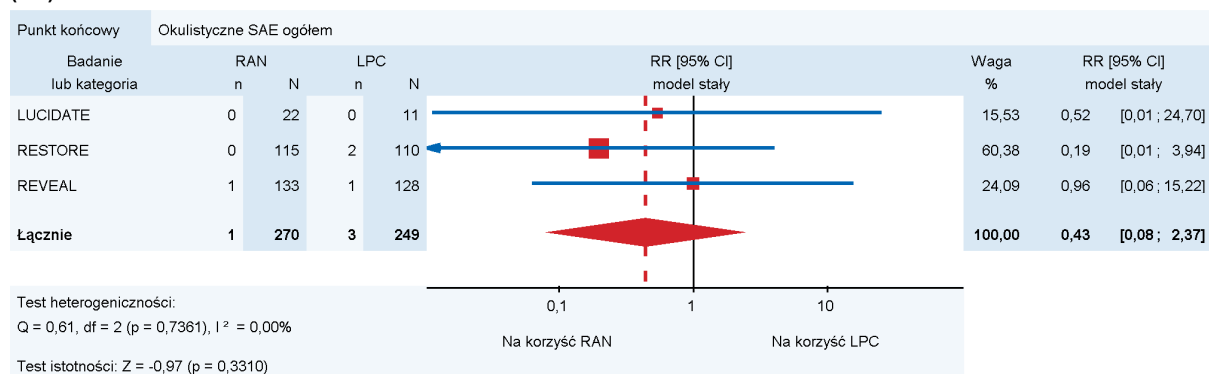


E.2. Bezpieczeństwo

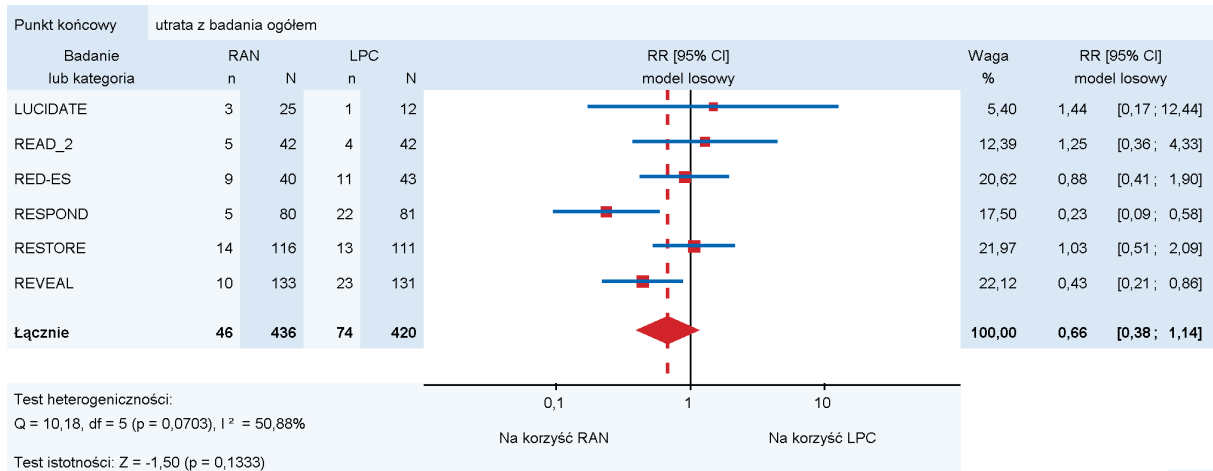
Wykres 16.
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)



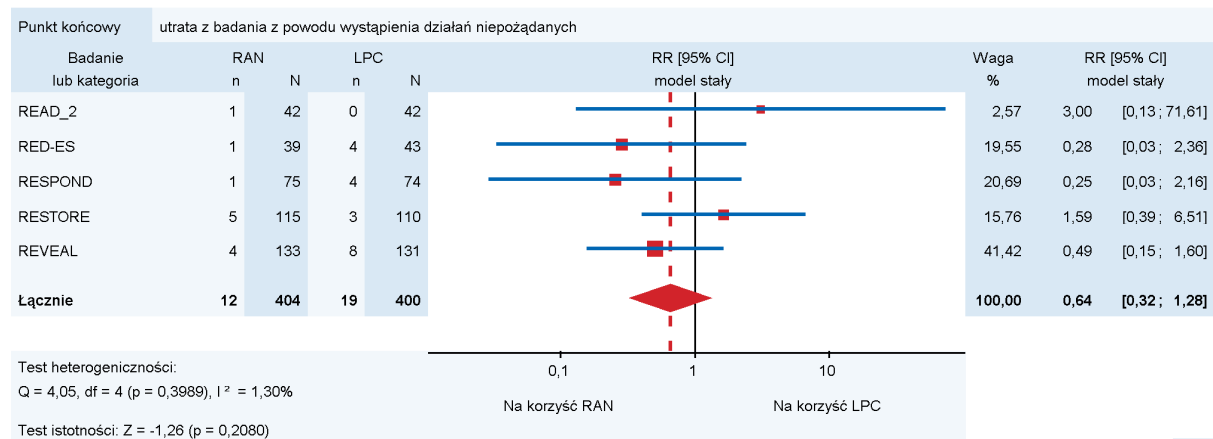
Wykres 17.**Ryzyko wystąpienia nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)****Wykres 18.****Ryzyko wystąpienia nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)****Wykres 19.****Ryzyko wystąpienia okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)****Wykres 20.****Ryzyko wystąpienia okulistycznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)**

Wykres 21.**Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)****Wykres 22.****Ryzyko wystąpienia nieokulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)****Wykres 23.****Ryzyko wystąpienia okulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)**

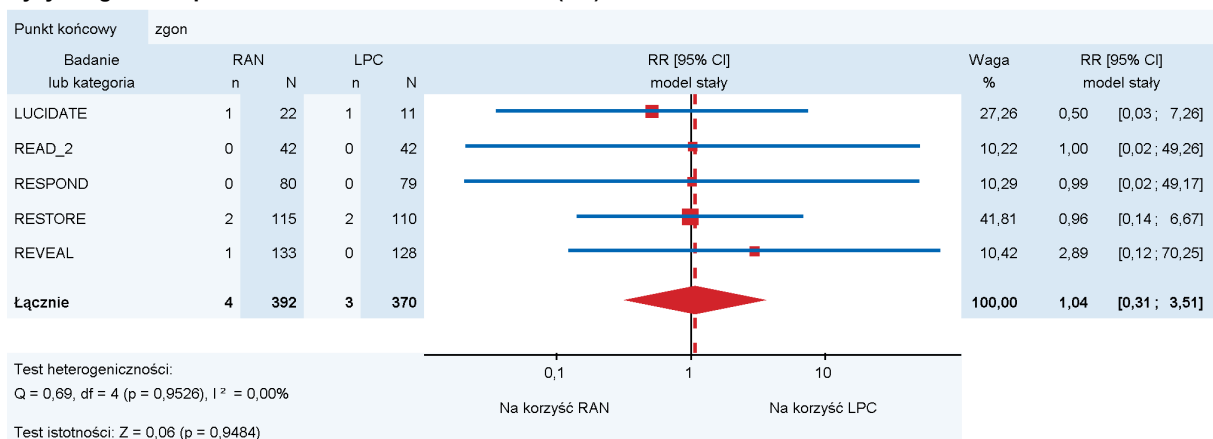
Wykres 24.
Ryzyko utraty z badania ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)



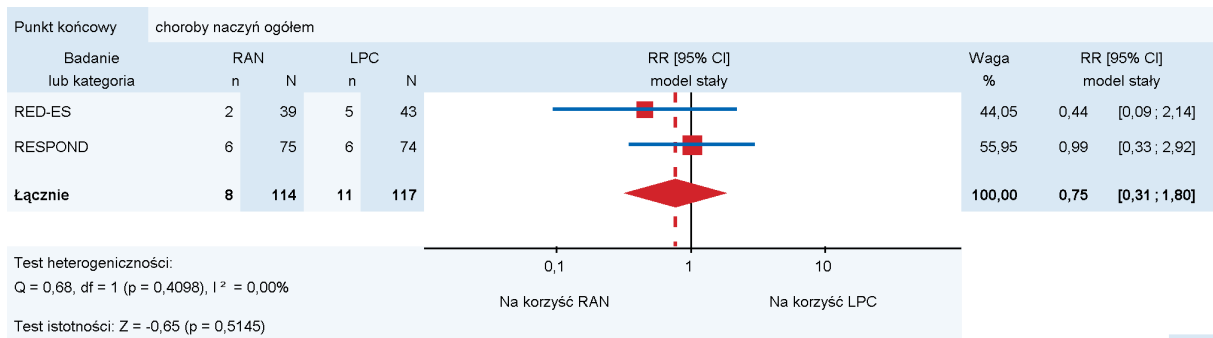
Wykres 25.
Ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)



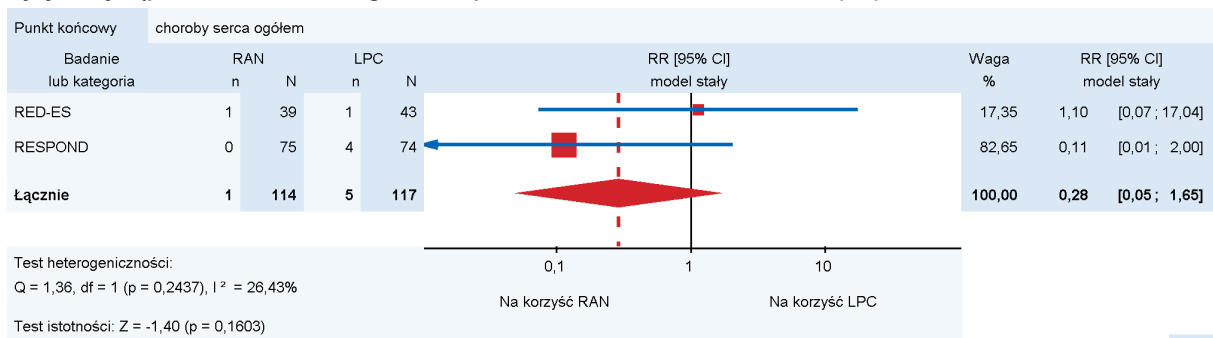
Wykres 26.
Ryzyko zgonu dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)



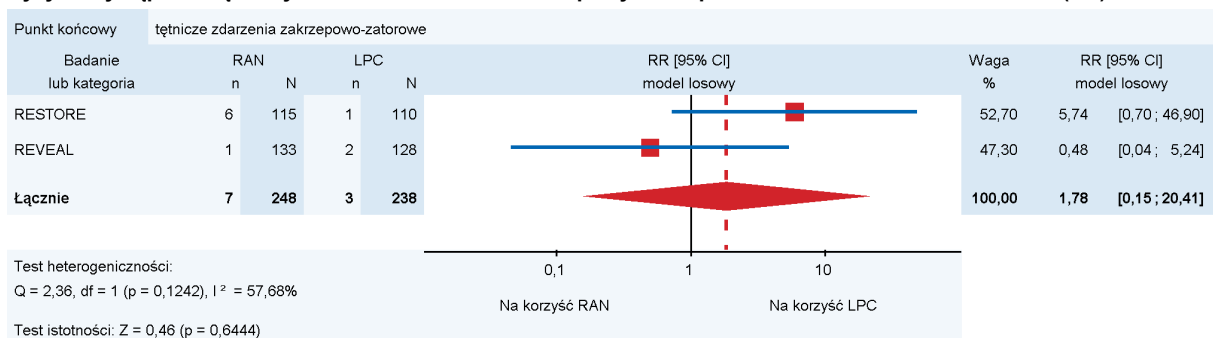
Wykres 27.
Ryzyko wystąpienia chorób naczyń ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)



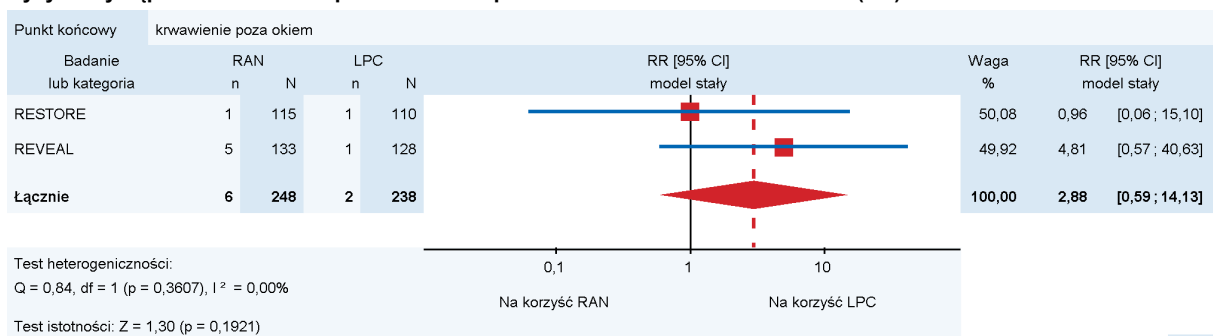
Wykres 28.
Ryzyko wystąpienia chorób serca ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)

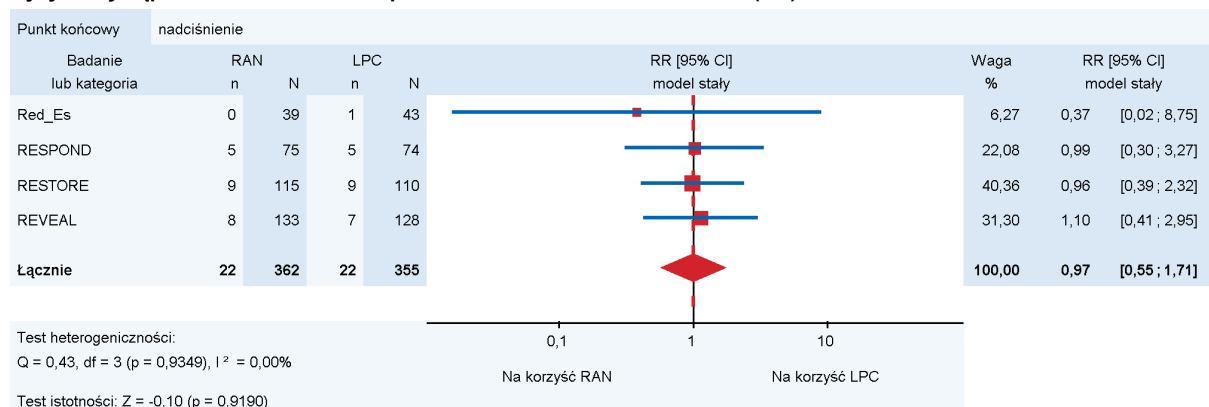
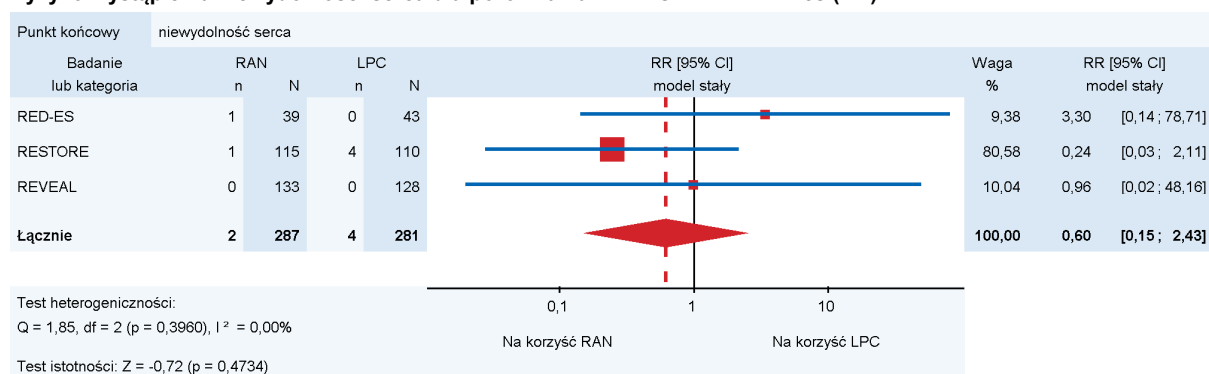
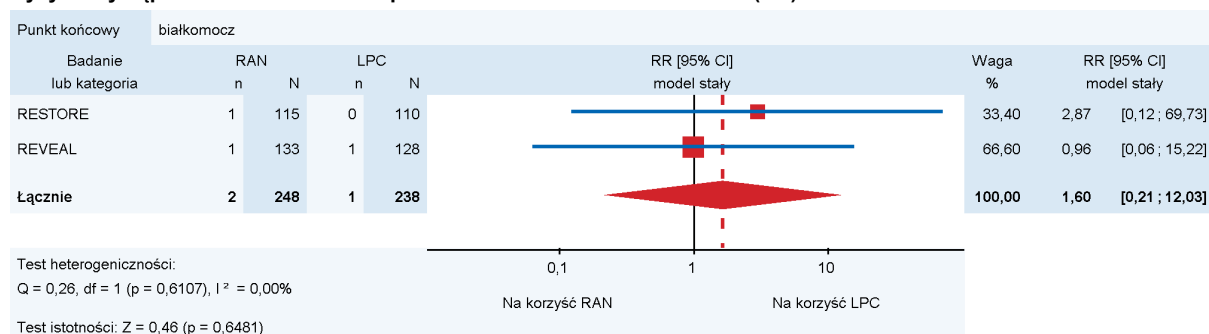
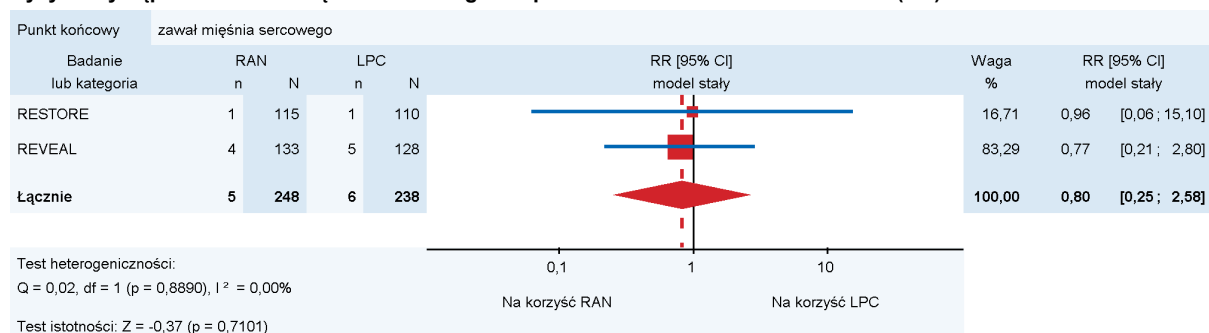


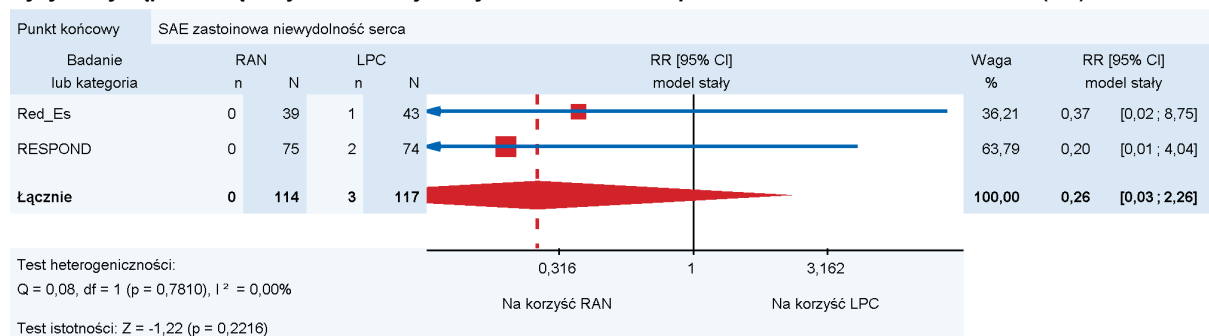
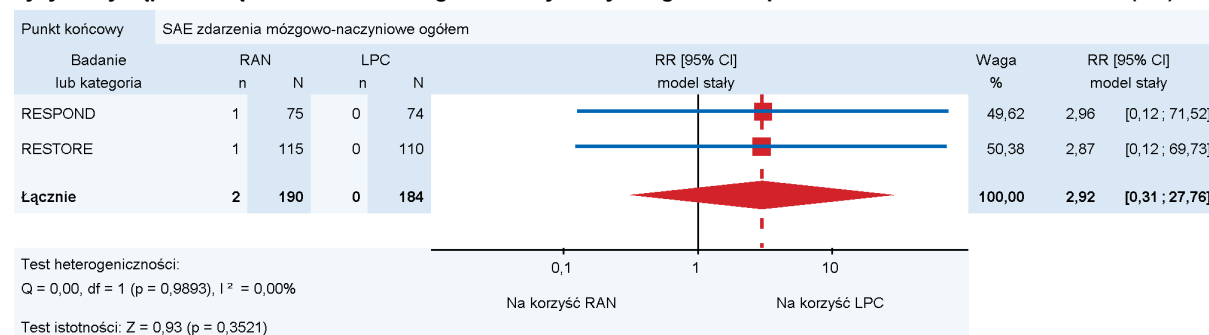
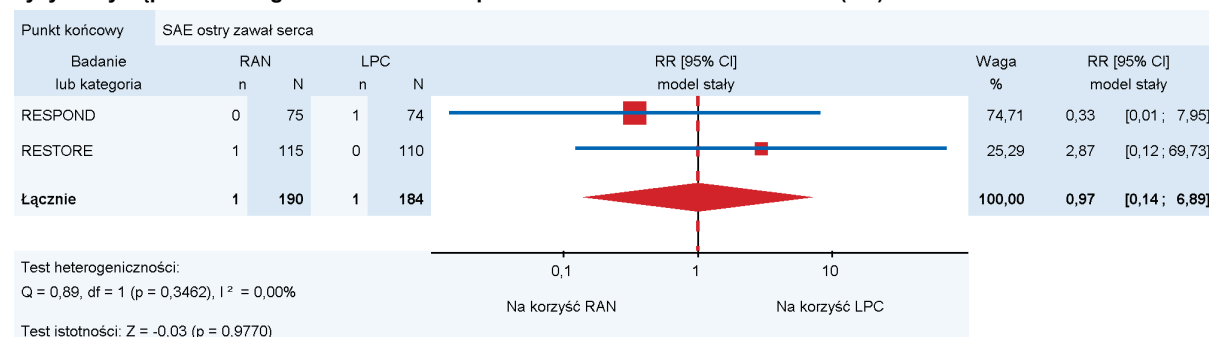
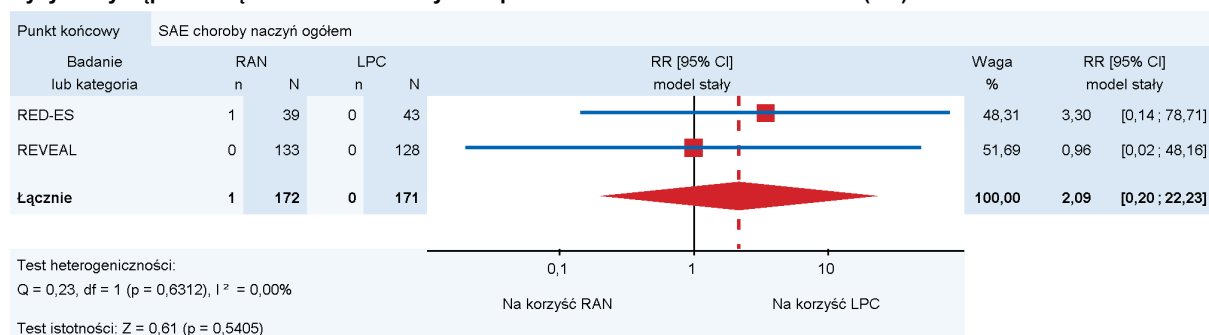
Wykres 29.
Ryzyko wystąpienia tętnicznych zdarzeń zatorowo-zakrzepowych dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)

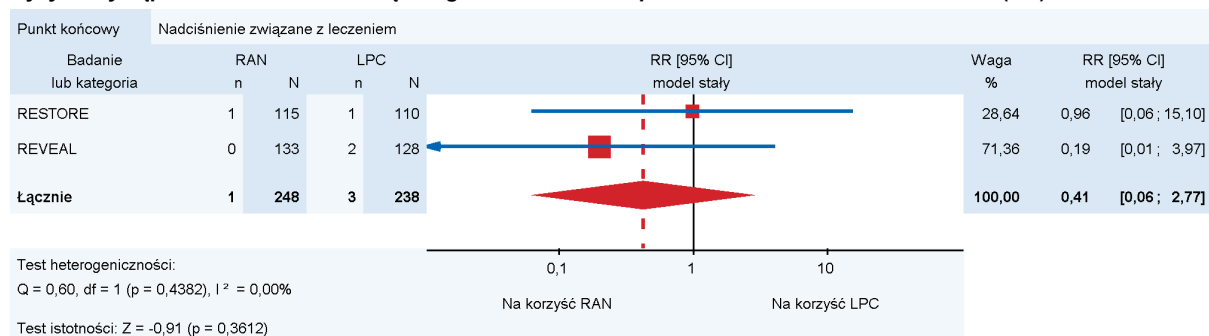
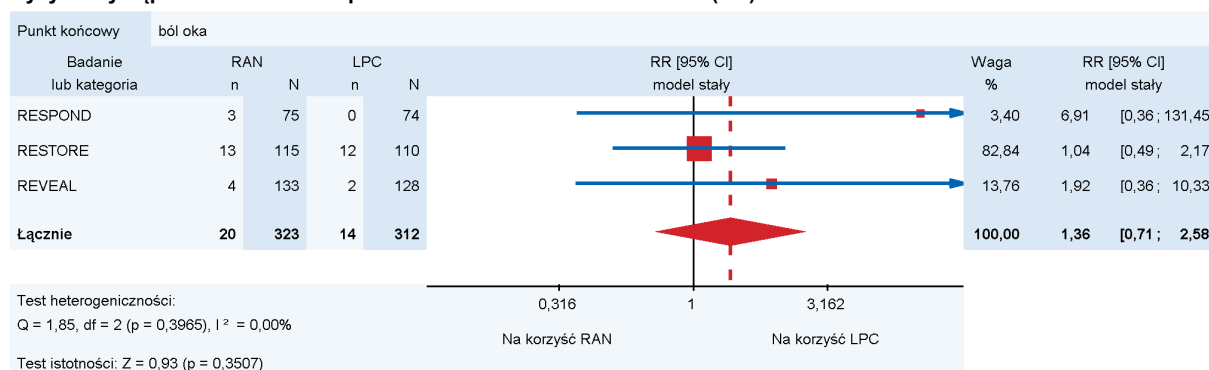
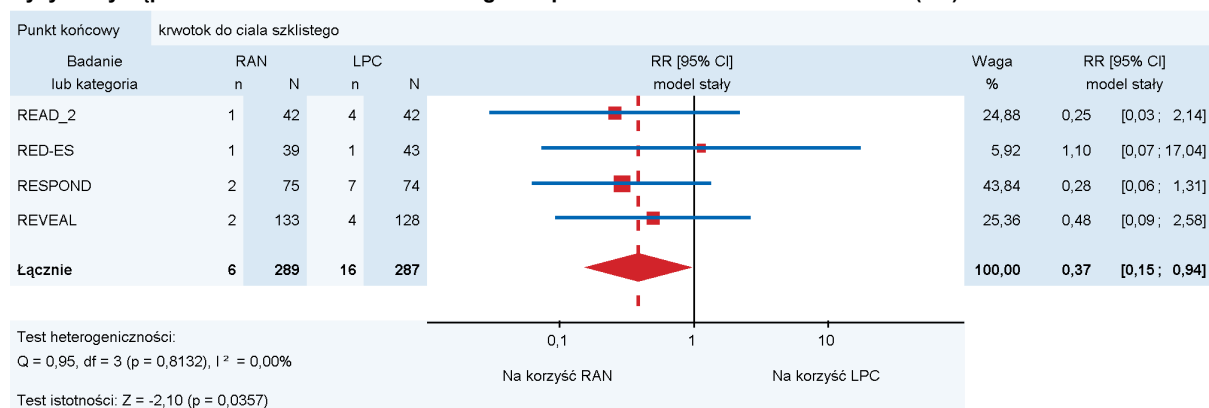
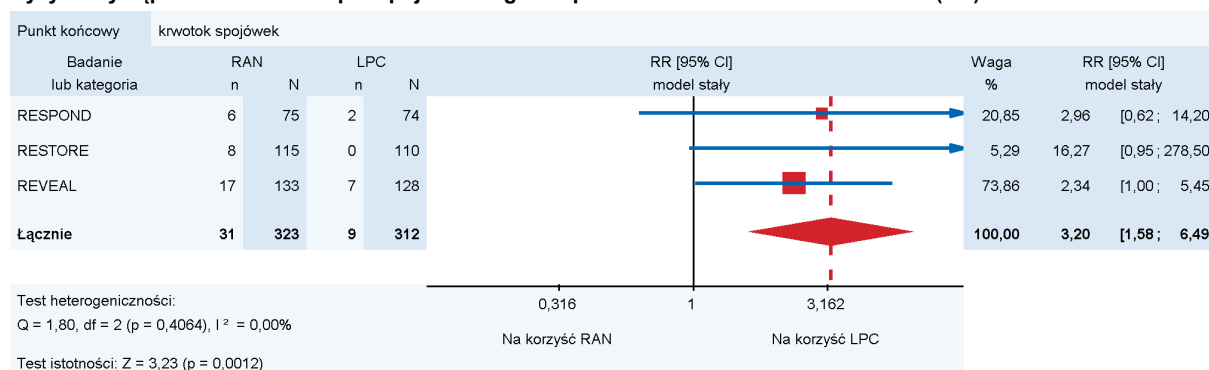


Wykres 30.
Ryzyko wystąpienia krwawienia poza okiem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)

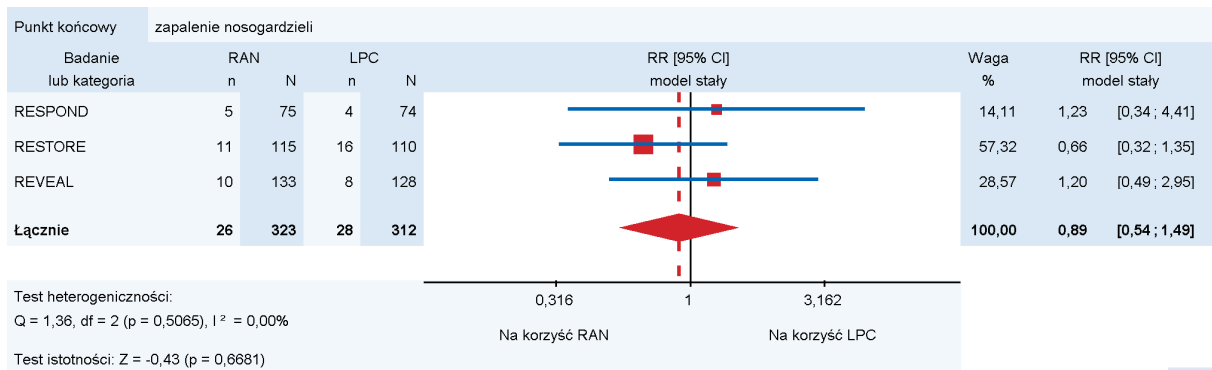


Wykres 31.**Ryzyko wystąpienia nadciśnienia dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)****Wykres 32.****Ryzyko wystąpienia niewydolności serca dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)****Wykres 33.****Ryzyko wystąpienia białkomoczu dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)****Wykres 34.****Ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)**

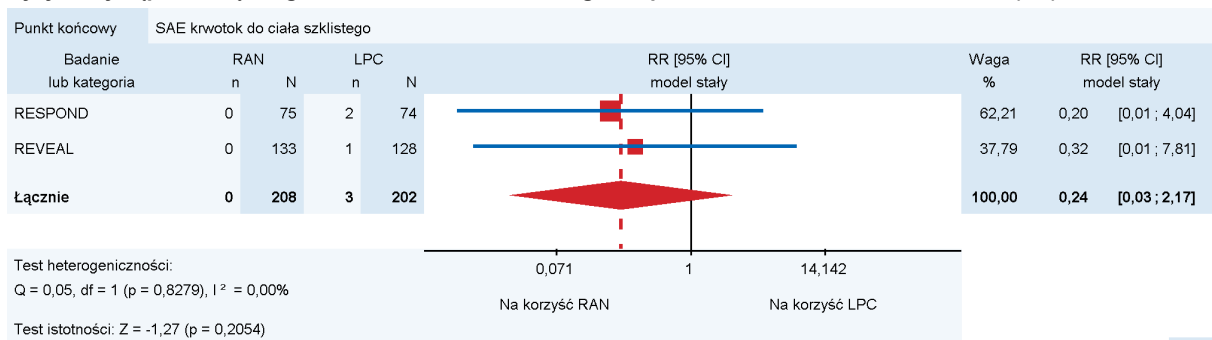
Wykres 35.**Ryzyko wystąpienia ciężkiej zastoinowej niewydolności serca dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)****Wykres 36.****Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń mózgowo-naczyniowych ogółem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)****Wykres 37.****Ryzyko wystąpienia ostrego zawału serca dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)****Wykres 38.****Ryzyko wystąpienia ciężkich chorób naczyń dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)**

Wykres 39.**Ryzyko wystąpienia nadciśnienia związanego z leczeniem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)****Wykres 40.****Ryzyko wystąpienia bólu oka dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)****Wykres 41.****Ryzyko wystąpienia krwawienia doszkliskowego dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)****Wykres 42.****Ryzyko wystąpienia krwawienia podspojówkowego dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)**

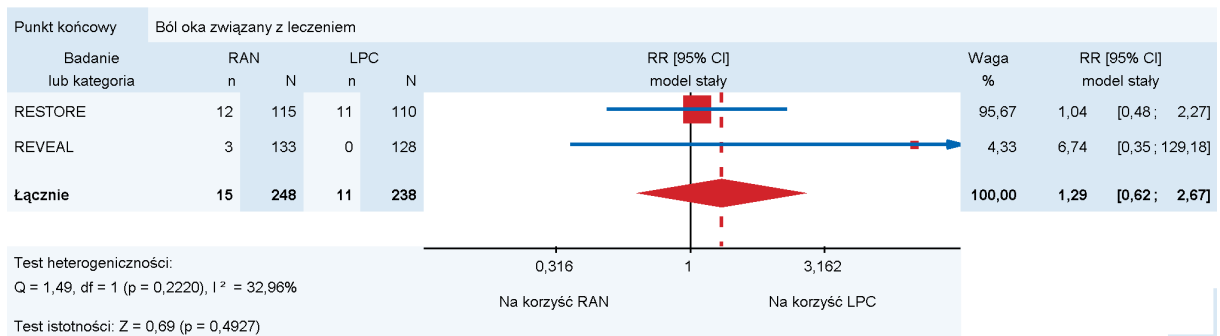
Wykres 43.
Ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardzieli dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)



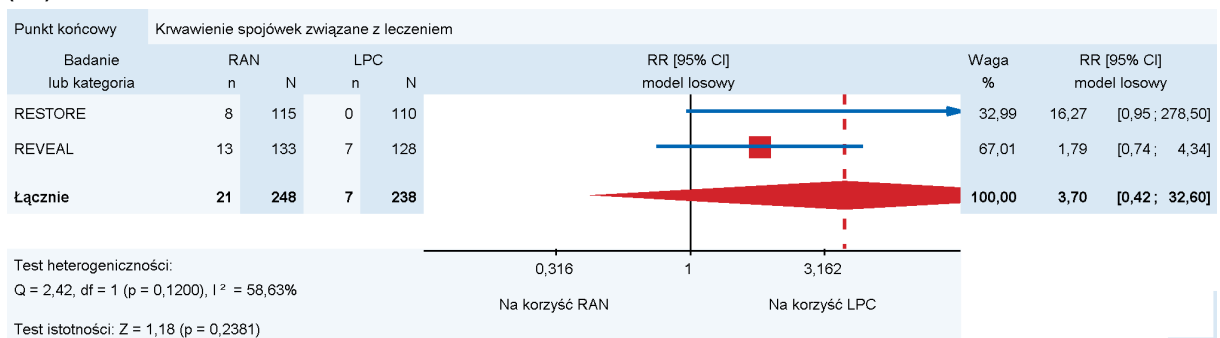
Wykres 44.
Ryzyko wystąpienia ciężkiego krwawienia doszkliskowego dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)



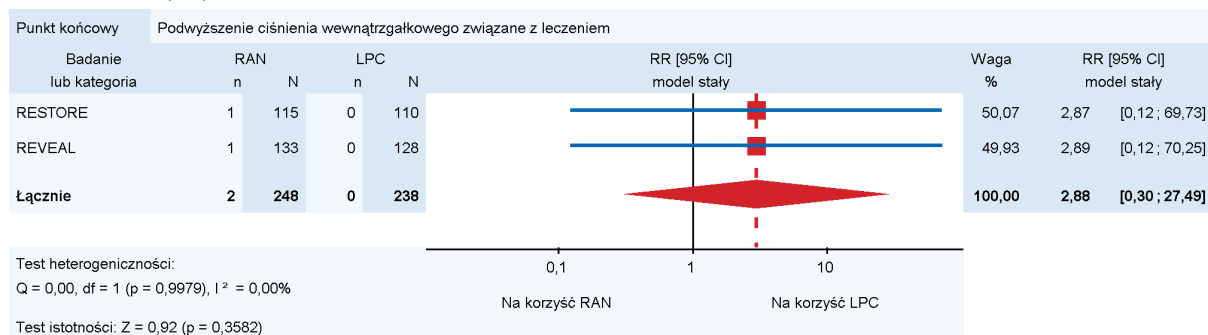
Wykres 45.
Ryzyko wystąpienia bólu oka związanego z leczeniem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)



Wykres 46.
Ryzyko wystąpienia krwawienia podspojówkowego związanego z leczeniem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)



Wykres 47.
Ryzyko wystąpienia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego związanego z leczeniem dla porównania RAN vs LPC w 12 mies (RR)



ANEKS F. BADANIA KLINICZNE W TOKU

Tabela 46.
Badania kliniczne w toku dla RAN w populacji DME

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
Clinicaltrials.gov					
NCT01476449 / Monthly Ranibizumab Versus Treat and Extend Ranibizumab for Diabetic Macular Edema	Typ: RCT Etap: Badanie zakończone	Dorośli pacjenci z DME	20	RAN (monthly vs T&E)	11.2011/ 09.2016/ Retina Vitreous Associates of Florida
NCT02349516/ A Randomized, Controlled Study of the Safety and Efficacy of Squalamine Lactate Eye Drops in Combination With Ranibizumab in Patients With Diabetic Macular Edema	Typ: RCT Etap: Wycofane przed rozpoczęciem rekrutacji	Dorośli pacjenci z DME	0	Squalamine Lactate Ophthalmic Solution+RAN	02.2015/ 09.2015/ Starr Muscle
NCT01253694/ Ranibizumab in Residual Diabetic Macular Edema Following Previous Intravitreal Bevacizumab Therapy	Typ: nRCT Etap: Wycofane przed rozpoczęciem rekrutacji	Dorośli z DME do 90 roku życia	0	RAN	03.2011/ 07.2012/ New England Retina Associates
NCT02127684/ Frequent Dosing Regimen of Lucentis for Subjects With Persistent Diabetic Macular Edema Despite Standard AntiVEGF Dosing	Typ: RCT Etap: Wycofane przed rozpoczęciem rekrutacji	Dorośli pacjenci z DME	0	RAN (różne schematy podawania)	Bd / 11.2015/ Maturi, Raj K., M.D., P.C.
NCT01112085/ Phase 2 Study of Microdoses of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema - the MINIMA 2 Study	Typ: RCT Etap: Badanie zakończone	Pacjenci pomiędzy 18 a 75 rokiem życia z DME	72	RAN (0.05mg vs 0.5mg)	04.2010/ 06.2014/ Especialistas en Retina Medica y Quirurgica Grupo de Investigacion
NCT00440609/ A Phase I/II Study Comparing the Treatment of Clinically Significant Diabetic Macular Edema (CSDME) With 0.5mg Ranibizumab, 1.0mg Ranibizumab and 2.0mg Ranibizumab	Typ: RCT Etap: Badanie zakończone	Dorośli pacjenci z CSDME	50	RAN (0.5mg →1.0mg vs 0.5mg → 2.0mg)	03.2007/ 12.2012/ Philip J. ferrone, M.D.
NCT02665689/ Influence of Diabetes Control on Treatment of Diabetic Macular Edema With Ranibizumab	Typ: RCT Etap: Badanie w toku (trwa rekrutacja pacjentów)	Dorośli pacjenci z DME	120	RAN	01.2016/ 06.2021/ Prof. Dr. Antonia M. Jousseen

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT02207712/ Noctura400 Treatment for Diabetic Retinopathy: Pilot Study to Demonstrate and Evaluate the Care Pathway for National Health Service (NHS) Adoption	Typ: RCT Etap: Badanie w toku (trwa rekrutacja pacjentów)	Pacjenci pomiędzy 18 a 99 rokiem życia z DME	240	Noctura 400 Eye Mask+RAN vs RAN	11.2014/ 06.2018/ PolyPhotonix Medical
NCT01982435/ Safety and Efficacy of Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Previously Treated With Intravitreal Bevacizumab: A Randomized Dual Arm Comparative Dosing Trial	Typ: RCT Etap: Badanie w toku (rekrutacja zakończona)	Dorośli pacjenci z DME poprzednio leczeni preparatem BEW	30	RAN (regular glyceemic control vs intensified glyceemic control)	12.2013/ 09.2018/ Justis Ehlers
NCT02055911/ Retinal Ganglion Cell Function After Repeated Intravitreal Ranibizumab in Diabetic Macular Edema	Typ: Jednoramienne Etap: Status rekrutacji badania jest nieznan; przewidziana data zakończenia badania została przekroczona; brak weryfikacji statusu od ponad 2 lat	Dorośli pacjenci z DME	30	RAN	03.2014/ 07.2015/ Federal University of São Paulo
NCT02050828/ A Phase 2, Randomized, Active-Controlled, Double-Masked, Multi-Center Study to Assess the Safety and Efficacy of Daily Subcutaneous AKB-9778 Administered for 3 Months, as Monotherapy or Adjunctive to Ranibizumab, in Subjects With Diabetic Macular Edema	Typ: RCT Etap: Badanie zakończone	Pacjenci pomiędzy 18 a 80 rokiem życia z DME	144	AKB-9778 vs AKB-9778+RAN	01.2014/ 04.2015/ Aerpio Therapeutics
NCT00387582/ Lucentis in the Treatment of Macular Edema - A Phase II, Single Center, Randomized Study to Evaluate the Efficacy of Ranibizumab Versus Focal Laser Treatment in Subjects With Diabetic Macular Edema	Typ: RCT Etap: Badanie zakończone	Dorośli pacjenci z DME	49	RAM vs Argon Laser	07.2006/ 02.2009/ Rocky Mountain Retina Consultants
NCT02366468/ A 12-months, Randomized, VA-assessor Blinded, Multicenter, Controlled Phase IV Trial to Investigate Noninferiority of Two Treatment Algorithms (Discretion of the Investigator vs. Pro re Nata) of 0.5 mg Ranibizumab in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macula Edema	Typ: RCT Etap: Badanie w toku (rekrutacja zakończona)	Dorośli pacjenci z DME	135	RAN (Discretion of the Investigator vs. Pro re Nata)	02.2015/ 06.2017/ Novartis Pharmaceuticals
NCT01223612/ Diabetic Macula Oedema. A Prospective Randomised Study Comparing the Detailed Functional and Anatomical Changes of Repeated Pan Anti-VEGF Therapy With Ranibizumab Versus Conventional Macular Laser Therapy.	Typ: RCT Etap: Badanie zakończone	Dorośli pacjenci z DME	37	RAN vs Modified ETDRS laser	10.2010/ 07.2012/ Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT02329132/ Change Oxygen Consumption Following Intravitreal Treatment of Lucentis (Ranibizumab) in Eyes With Diabetic Macular Edema	Typ: Case-Only Etap: Rekrutacja w toku	Dzieci, dorośli, seniorzy z DME	30	RAN	11.2015/ 12.2017/ Kagawa University
NCT02448446/ The Effect of Intravitreal Ranibizumab on Visual Acuity and Hard Exudate Resolution in the Treatment of Diabetic Macular Edema With Foveal Involving Edema and Lipid Exudates	Typ: RCT Etap: Rekrutacja w toku	Dorośli z DME (twarde wysięki)	30	RAN (Różne schematy podawania)	08.2015/ 07.2018/ South Coast Retina Center; Carson, McBeath, Boswell, Inc.
NCT01472510/ This study is designed to confirm that the investigational drug Ranibizumab given by injection into the eye is safe and effective to use in people with diabetic macular edema (DME).	Typ: RCT Etap: Badanie zakończone	Dorośli pacjenci z DME	20	RAN (Różne schematy podawania)	12.2011/ 01/2014/ Vitreo-Retinal Associates, PC
NCT00885794/ Microperimetry and High-Definition-OCT in Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (MORE-Study)	Typ: RCT Etap: Status rekrutacji badania jest nieznany; przewidziana data zakończenia badania została przekroczona; brak weryfikacji statusu od ponad 2 lat	Pacjenci powyżej 51 roku życia z DME	40	RAN (0.5mg vs 1.0mg)	05.2008/ 05.2012/ The Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery
NCT01845844/ Ranibizumab For Persistent Diabetic Macular Edema After Bevacizumab (ROTATE Trial)	Typ: RCT Etap: Status rekrutacji badania jest nieznany; przewidziana data zakończenia badania została przekroczona; brak weryfikacji statusu od ponad 2 lat	Dorośli pacjenci z DME poprzednio leczeni preparatem BEW	30	RAN	04.2013/ 01.2015/ Southeast Retina Center, Georgia
NCT02979665/ A Clinico-Pathological Study of the Structural and Functional Changes to the Retina Following Anti-VEGF Treatments for Diabetic Macular Edema	Typ: RCT Etap: Badania w toku (rekrutacja zakończona)	Dorośli pacjenci z DME	40	RAN	09.2012/ 08.2017/ Lawson Health Research Institute
NCT02059772/ Evaluation of an Additional Therapeutic Approach to Diabetic Macular Edema by Combining Standard Therapy (Intravitreal Injection of a VEGF-inhibitor) With Micropulse Diode Laser Treatment in a Randomized, Controlled Proof of Concept Study	Typ: RCT Etap: Badania w toku (rekrutacja zakończona)	Dorośli pacjenci z DME	25	RAN vs RAN+ LPC(micropulse diode laser)	04.2014/ 12.2017/ GWT-TUD GmbH

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT01934556/ A Phase I/II, Open Label, Multicenter, Randomized, Controlled Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Intravitreal Injections of 0.3 mg Ranibizumab Given Monthly Compared to a Treat and EXTend Protocol in Patients With Diabetic Macular Edema	Typ: RCT Etap: Badania w toku (rekrutacja zakończona)	Pacjenci pomiędzy 18 a 100 rokiem życia z DME	150	RAN vs RAN (T&E) vs RAN+LPC	11.2013/ 11.2016/ Palmetto Retina Center, LLC
NCT01824043/ Pilot Study Investigating the Use of Intravitreal Ranibizumab in the Treatment of Vitreous Hemorrhage in Proliferative Diabetic Retinopathy	Typ: Jednoramiennie Etap: Status rekrutacji badania jest nieznan; przewidziana data zakończenia badania została przekroczona; brak weryfikacji statusu od ponad 2 lat	Pacjenci pomiędzy 18 a 75 rokiem życia z DR oraz krwotokami do ciała szklistego	20	RAN	03.2013/ 12.2013/ Hospital Regional de São José - Dr. Homero de Miranda Gomes
NCT02032173/ A 24 Month Open-label, Multicenter, Phase IIIb Study of the Efficacy and Safety of Lucentis® (Ranibizumab 0,5mg) in Diabetic Patients With Visual Impairment Due to Macular Edema Evaluating a Spaced Out Follow-up After Intensive Loading Phase	Typ: Jednoramiennie Etap: Badanie zakończone	Dorośli pacjenci z DME	31	RAN	05.2014/ 01.2018/ Novartis Pharmaceuticals
NCT02262260/ A Randomized, Open-label Non-inferiority Study to Compare Safety and Efficacy of Labeled Versus Wait and Extend Regimen of Lucentis (Ranibizumab) in Turkish Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema.	Typ: RCT Etap: Rekrutacja w toku	Dorośli pacjenci z DME	104	RAN(monthly vs T&E)	12.2014/ 12.2016/ Novartis Pharmaceuticals
NCT01947881/ The purpose of this study is to identify Diabetic Macular Edema (DME) characteristics in eyes that show different response to treatment with anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) injections of Lucentis.	Typ: Kohortowe Etap: Badanie zakończone	Pacjenci powyżej 40 roku życia z DME	71	RAN	01.2014/ 10.2015/ Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image
NCT02834663/ Effects of Ranibizumab to Delay or Regression Non-proliferative Diabetic Retinopathy(NPDR) With DME Assessed by Microaneurysm Changes: A Pilot Study	Typ: Jednoramiennie Etap: Przed rozpoczęciem rekrutacji	Dorośli pacjenci z NPDR z DME	25	RAN	07.2016/ 12.2018/ Wonkwang University Hospital
NCT01823965/ Intravitreal Injections of Ranibizumab With Deferred Laser Grid Laser Photocoagulation for Treatment of Diabetic Macular Edema With Visual Impairment	Typ: Jednoramiennie Etap: Badanie zakończone	Pacjenci pomiędzy 18 a 79 rokiem życia z DME	35	RAN+LPC	10.2011/ 07.2014/ Poitiers University Hospital

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT02107131/ Evaluation of ReAding Speed, Contrast Sensitivity, and Work Productivity in Working Individuals With Diabetic Macular Edema Following Treatment With Intravitreal Ranibizumab	Typ: Jednoramiennie Etap: Badania w toku (rekrutacja zakończona)	Dorośli pacjenci z DME	40	RAN	05.2014/ 12.2017/ California Retina Consultants
NCT02140411/ Chilean Interventional Open Label Pilot Study, to Assess the Efficacy and Safety of Lucentis® (Ranibizumab Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema.	Typ: Jednoramiennie Etap: Badanie w toku (rekrutacja zakończona)	Dorośli pacjenci z DME	21	RAN	04.2015/ 01.2017/ Novartis Pharmaceuticals
NCT01638858/ A Prospective, Non-randomized, Monocenter, Cohort Study of Evaluate the Effects of 0.5mg Intracocular Ranibizumab (Lucentis)Injections on Retinal Function in Patients With Diabetic Macular Edema (DME) During Twelve Months	Typ: Jednoramiennie Etap: Badanie zakończone	Dorośli pacjenci z DME	25	RAN	10.2011/ 07.2014/ University of Luebeck
NCT01552408/ A Phase I/II, Randomized, Study for Diabetic Macular Edema Using 0.3mg Ranibizumab Combined With Targeted PRP Monthly for 4 Months,Then PRN vs. 0.3mg Ranibizumab 4 Months Monotherapy, Then as Needed(DME-AntiVEgf) DAVE	Typ: RCT Etap: Badanie w toku (rekrutacja zakończona)	Dorośli pacjenci z DME	40	RAN vs RAN + LPC	03.2012/ 07.2017/ David M. Brown, M.D.
NCT01771081/ POLARIS: A Non-interventional Study in Patients With Diabetic Macular Edema (DME) With Central Involvement to Assess the Effectiveness of Existing Anti-vascular Endothelial Growth Factor (Anti-VEGF) Treatment Regimens	Typ: RCT Etap: Badanie zakończone	Dzieci, dorośli oraz seniorzy z DME	911	RAN i inne anty-VEGF	04.2013/ 01.2015/ Bayer
NCT02259088/ A 12-month, Randomized, Double-masked, Multicenter, Laser-controlled Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of 0.5 mg Ranibizumab Dosed PRN in Subjects With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema in Chinese Patiens	Typ: RCT Etap: Badanie w toku (rekrutacja zakończona)	Dorośli pacjenci z DME	381	RAN vs LPC	11.2014/ 01.2017/ Novartis Pharmaceuticals
NCT00994799/ Comparison of the Effect of Intravitreal Ranibizumab Injections Compared to Macular Grid-pattern Laser Therapy for the Symptomatic Treatment of Diabetic Macular Edema (a Randomized, Controlled, Phase III Trial)	Typ: Kohortowe Etap: Status rekrutacji badania jest nieznany; przewidziana data zakończenia badania została przekroczone; brak weryfikacji statusu od ponad 2 lat	Dorośli pacjenci z DME	50	RAN vs LPC (macular laser)	07.2009/ 02.2011/ Szeged University

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT01077401/ R anibizumab for Edema of the Macula in Diabetes: Protocol 3 With High Dose - the READ 3 Study	Typ: RCT Etap: Status rekrutacji badania jest nieznan; przewidziana data zakończenia badania została przekroczona; brak weryfikacji statusu od ponad 2 lat	Dorośli pacjenci z DME	92	RAN (0.5mg vs 2.0mg)	02.2010/ 03.2013/ Johns Hopkins University
NCT01315275/ An Open-label, Multicenter, Phase IV Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab 0.5mg in Diabetic Patients Presenting a Visual Impairment Due to Macular Edema in Current Medical Practice	Typ: Jednoramienne Etap: Badanie zakończone	Dorośli pacjenci z DME	394	RAN	02.2011/ 08.2012/ Novartis Pharmaceuticals
NCT03056092/ Cytokine and Visual Outcome Variations in Eyes Receiving a Variable Dosing Ranibizumab Treatment: The COVERT Study	Typ: Jednoramienne Etap: Przed rozpoczęciem rekrutacji	Dorośli pacjenci z DME	168	RAN	02.2017/ 02.2020/ St. Michael's Hospital, Toronto
NCT02933905/ Influence of the Vitreomacular Interface on the Progression of the Diabetic Macular Edema After Anti-VEGF Injection	Typ: Kohortowe Etap: Badanie zakończone	Pacjenci pomiędzy 18 a 90 rokiem życia z DME	38	RAN	01.2014/ 06.2016/ Fundació Institut Germans Trias i Pujol
NCT01908816/ An Open-label Extended Clinical Protocol of Ranibizumab to Evaluate Safety and Efficacy in Rare VEGF Driven Ocular Diseases.	Typ: Jednoramienne Etap: Badanie zakończone	Dorośli pacjenci z DR	272	RAN	09.2013/ 05.2016/ Novartis Pharmaceuticals
EudraCT					
2013-003056-21/ Evaluation of an additional therapeutic approach to diabetic macular edema by combining standard therapy (intravitreal injection of a VEGF-inhibitor) with micropulse diode laser treatment in a randomized, controlled proof of concept study	Typ: RCT Etap: Badanie zostało przerwane	Dorośli pacjenci z DME	50	RAN vs RAN+LPC	03.2014/- /GWT-TUD GmbH
2011-004613-17/ The effect of intravitreal injections of Lucentis (ranibizumab) on retinal function in diabetic patients with diabetic macular edema and visual impairment	Typ: nRCT Etap: Badanie w toku	Dorośli pacjenci z DME	20	RAN	12.2011/ bd / Inst of Ophthalmology Lund University hospital
2011-002731-26/ An open-label, multi-center, expanded access program of ranibizumab in patients with visual impairment due to diabetic macular edema for whom no suitable therapeutic alternatives exist.	Typ: bd Etap: Badanie zakończone	Dorośli pacjenci z DME	700	RAN	08/2011/ bd / NOVARTIS FARMA

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
2008-006879-71/ Tratamiento del edema de macula diabético clinicamente significativo con Ranibizumab (LUCENTIS) intravitreo. TREATMENT OF DIABETIC CLINICALLY SIGNIFICANT MACULAR EDEMA WITH INTRAVITREOUS RANIBIZUMAB (LUCENTIS)	Typ: nRCT Etap: Badanie w toku	Dorośli pacjenci z DME	20	RAN	05.2009/ bd / HOSPITAL SAN PEDRO

ANEKS G. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH

G.1. Skuteczność

Tabela 47.
Definicja punktu końcowego: zmiana BCVA

Badanie	Definicja PK
LUCIDATE	Pomiary BCVA przeprowadzono zgodnie ze standardowymi protokołami w kontrolowanych warunkach oświetlenia.
READ-2	Pomiar BCVA był przeprowadzony przez certyfikowanego egzaminatora na podstawie protokołu ETRDS. Wyniki przeliczono na skalę Snellen. Wartość BCVA równa 20/40 według protokołu Snellen jest uznawana za doskonały wynik (wystarczająco dobry do czytania oraz prowadzenia pojazdu). Z kolei BCVA \leq 20/200 jest słabym wynikiem uznawanym za ślepotę.
RED-ES	Metoda pomiaru BCVA jak w badaniu RESPOND. Pomiary wykonano po 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11 oraz 12 miesiącach.
RESPOND	Zmierzono średnią zmianę BCVA po okresie 12 miesięcy leczenia (I-rzędowy PK) oraz po 3, 6,9 miesiącach leczenia (IIPK). BCVA zostało zmierzone na podstawie protokołu ETRDS z odległości 4m. Zakres BCVA (EDTRS) to od 0 do 100 liter. Dodatnia zmiana BCVA od baseline oznacza poprawę wyniku.
RESTORE	Metoda pomiaru BCVA jak w badaniu RESPOND. Wartość uzyskana z uśrednienia wartości parametru w kolejnych miesiącach obserwacji (<i>mean average change</i>) względem <i>baseline</i> (I-rzędowy PK) lub różnica na koniec okresu obserwacji.
REVEAL	BCVA w badaniu zostało ocenione podczas każdej wizyty korzystając z wykresów testowych oceniających ostrość wzroku podobnych do ETRDS. Pomiary dokonywano z odległości 4m. Ostrość wzroku została oceniona przez wykwalifikowany personel w celu ujednoliconej oceny BCVA. Wartość uzyskana z uśrednienia wartości parametru w kolejnych miesiącach obserwacji (<i>mean average change</i>) względem <i>baseline</i> (I-rzędowy PK).
Turkoglu 2015	BCVA zostało zmierzone z odległości 4m i 40 cm przy użyciu tablic ETRDS. Ostrość widzenia została zanotowana jako liczba poprawnie odczytanych liter: od 0(20/250) do 70(20/10) dla widzenia na odległość oraz od 0 do 75(20/15) dla widzenia z bliska.

Tabela 48.
Definicja punktu końcowego: Centralna grubość siatkówki (CRT)

Badanie	Definicja PK
LUCIDATE	W celu pomiarów CRT przeprowadzono skany OCT według wcześniej zdefiniowanych protokołów. Korzystając ze zautomatyzowanych pomiarów.
READ-2	<p>Skany OCT we wszystkich ośrodkach badawczych zostały wykonane przez wykwalifikowany personel przy użyciu sprzętu StratusOCT (Carl Zeiss Meditec; Dublin; CA) z wykorzystaniem protokołu szybkiego skanowania plamki. Na ten protokół składa się 6 skanów wycentrowanych na punkcie fiksacji rozmieszczonych co 30 stopni dookoła obwodu okręgu.</p> <p>Średnią z 21 pomiarów wzdłuż <u>centralnego 1mm</u> każdego z 6 skanów (w sumie 126 pomiarów) wykorzystano do pomiaru FTH.</p> <p>Redukcja FTH: Obliczono różnicę normalnej wartości FTH (212μm) od zmierzonej wartości (center subfield thickness) w celu określenia EFTH dla każdego z pacjentów; Po osiągnięciu pierwszorzędnego punktu końcowego; w grupie 1 pacjenci z FTH\geq250μm kontynuowali leczenie RAN; w grupie 2; pacjenci z FTH\geq250μm mogli kontynuować leczenie LPC lub przejść na RAN.</p> <p>Parametr określony przez autorów badania jako FTH (Foveal thickness). Zgodnie z podaną <u>definicją uznano</u>, że ten PK jest zbieżny z oceną centralnej grubości siatkówki.</p>

Badanie	Definicja PK
RED-ES	Metoda mierzenia CRT taka jak w badaniu RESPOND. Pomiary po 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 miesiącach.
RESPOND	Zmianę CRT od baseline zmierzono w 3, 6, 9 i 12 miesiącu. Wartość CRT wyznaczano diagnostyczną metodą obrazującą OCT przy użyciu interferometrii o niskiej koherencji w celu utworzenia przekrojów struktur tylnego odcinka oka. Przed rozpoczęciem badania wykonano OCT w celu oceny CRT, stwierdzenia obecności płynu w plamce żółtej oraz oceny obrazu w celu monitorowania postępu choroby / skuteczności leczenia oraz określenia potrzeby rozpoczęcia/ przerwania leczenia RAN.
RESTORE	Metoda pomiaru jak w badaniu RESPOND
REVEAL	<p>Pomiary OCT przeprowadzono podczas każdej wizyty w trakcie badania. Większość centrów badawczych korzystało ze sprzętu Stratus OCT 3 (Carl Zeiss Meditech) jako standardową maszynę do pomiaru OCT jednak niektóre ośrodki korzystały ze sprzętu typu spectral-domain OCT. W celu zapewnienia standardowej oceny oraz wysokiej wiarygodności wyników wszystkie wyniki zostały ocenione przez centrum National Healthcare Group Eye Institute and FIRC w Singapurze oraz niezależnie dla wybranych obrazów OCT przez BPRC na podstawie konsultacji z Japońskim organem zdrowia.</p> <p>Grubość siatkówki została oceniona przy użyciu A-skanów wzdłuż każdego z sześciu B-skanów.</p> <p>Punktem końcowym była średnia zmiana w CRST (zdefiniowane jako centralna grubość siatkówki powierzchni 1mm średnicy na środku dołka) od baseline w czasie.</p>
Turkoglu 2015	CRT zmierzono metodą OCT. Brak dokładnych informacji na temat protokołu.

G.2. Bezpieczeństwo

Tabela 49.
Definicja punktów końcowych w ocenie bezpieczeństwa

Badanie	Definicja PK
LUCIDATE	Badanie zostało nadzorowane przez niezależną komisję informacji i monitorowania bezpieczeństwa. Wcześniej zdefiniowana ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w 48 tygodniu: 4 tygodnie po ostatniej możliwej iniekcji RAN lub 12 tygodni po ostatniej możliwej kuracji LPC. Parametry bezpieczeństwa uwzględniały zgłaszane okulistyczne i nieokulistyczne AE.
READ-2	Badanie zostało nadzorowane przez niezależną komisję informacji i monitorowania bezpieczeństwa, składającej się z 2 specjalistów siatkówki z doświadczeniem w badaniach klinicznych. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona podczas każdej wizyty, w regularnych odstępach.
RED-ES	Nie opisano metodologii
RESPOND	Bezpieczeństwo zostało ocenione na podstawie częstości występowania oraz nasilenia AE, bez podziału na okulistyczne i nieokulistyczne AE; Korzystano z MedDRA wersja 15.1.
RESTORE	Bezpieczeństwo oceniano na podstawie częstości występowania AE oraz SAE w ciągu 12 miesięcy. Oceny dokonano na podstawie badań okulistycznych i pomiarów ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz zmian życiowych i parametrów laboratoryjnych w okresie 12-miesięcznej oceny.
REVEAL	Bezpieczeństwo oceniano na podstawie analizy częstości występowania AE i SAE, wyników badań, IOP, zmian życiowych i badań laboratoryjnych w 12-miesięcznym okresie oceny. Wszystkie AE okulistyczne i nieokulistyczne zostały zarejestrowane, w tym informacje dotyczące ich związku z badanym lekiem lub iniekcją do oka. Korzystano z MedDRA, nie podano wersji ; próg powyżej którego notowano AE to 5%; Wszystkie SAE okulistyczne i nieokulistyczne zostały zarejestrowane, w tym informacje dotyczące ich związku z badanym lekiem lub iniekcją do oka.
Turkoglu 2015	Nie opisano metodologii

G.3. Skale do oceny jakości życia

G.3.1. NEI 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. 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. [55]

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.

Skala VFQ-25 została zwalidowana w badaniu Lloyd et al. [56] W tabeli poniżej (Tabela 50) przedstawiono wartości MID dla poszczególnych domen skali oraz punktu złożonego. [56]

Tabela 50.
Wartości MID dla zmiany jakości życia wg kwestionariusza VFQ-25

Domena VFQ-25	MID
Zdrowie ogólne	10,95
Widzenie ogólne	8,80
Ból gałki ocznej	10,53
Widzenie do bliży	10,24
Widzenie do dali	11,07
Życie towarzyskie	9,87
Zdrowie psychiczne	10,56
Trudności w wykonywaniu zadań	14,40
Zależność od innych osób	12,49

Domena VFQ-25	MID
Prowadzenie pojazdów	9,44
Widzenie barwne	10,22
Widzenie peryferyjne	12,12
Wynik złożony VFQ-25	6,13

G.3.2. EQ-5D

Kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D jest tzw. kwestionariuszem ogólnym, dedykowanym osobom >12 roku życia. [57]

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

- sprawność fizyczna,
- samodzielna opieka,
- codzienna aktywność (związaną z pracą, nauką, obowiązkami domowymi, rodziną lub wypoczynkiem),
- ból lub dyskomfort,
- lęk lub depresja. [58]

Pacjenci dokonują również oceny na wizualnej skali analogowej (*visual analogue scale*, VAS), na której wynik 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, jaki pacjent może sobie wyobrazić a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. Pacjent jest proszony o zaznaczenie znakiem „X” deklarowanej wartości na przedstawionej w kwestionariuszu podziałce. [58]

Na podstawie uzyskanych danych obliczany jest sumaryczny wynik tzw. EQ-index. Wyższy wynik w skali EQ-5D oznacza lepszą jakość życia. [59]

G.3.3. TTO

Kwestionariusz TTO (*Time trade-off Questionnaire*) reprezentuje jakość życia pacjentów w danej chwili jako wartość, która waha się pomiędzy 0 (najgorszy możliwy stan zdrowia lub śmierć) a 1 (najlepszy możliwy stan zdrowia). W pierwszym kroku pacjent proszony jest o oszacowanie oczekiwanej przez siebie pozostałej długości życia. Następnie pacjent analizuje hipotetyczne sytuacje: istnieje niezawodna technologia, która całkowicie przywraca wzrok, przy czym skraca długość życia pacjenta. W kolejnym kroku pacjent zostaje zapytany o to ile pozostałej długości życia, jeśli w ogóle, byłby skłonny oddać w zamian za wykorzystanie tej technologii. Pacjent zadowolony ze swojego stanu widzenia, nie będzie skłonny do oddania żadnej części swojego pozostałego czasu życia w celu poprawy wzroku. [58] Skala została zwalidowana w badaniu Sharma et al. [60] Nie znaleziono danych dotyczących MID.

ANEKS H. FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ

H.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 51.
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. randomized controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i>)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (<i>ang. clinical controlled trial, CCT</i>)
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test ^a
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test ^b
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

b) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

H.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 52.
Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 53.
Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>); • System komputerowy (<i>computer random number generator</i>); • Rzut monetą (<i>coin tossing</i>); • Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>); • Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • Minimalizacja*. <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
Kryteria wskazujące na wysokie	W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
ryzyko błędów selekcji.	<p>wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; <p>Jakikolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.</p>
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).
ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU	
Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania; • Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania; • Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obciążony jest błędem wykonania.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania; • W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.
ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI	
Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.	
Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania; • Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
	<ul style="list-style-type: none"> • Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji; • W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.
NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	
Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.	
Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak utraty z badania; • Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem; • Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne; • W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; • W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; • Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych); • W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; • W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; • W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji; • Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów utraty.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <p>Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania); W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.</p>
RAPORTOWANIE WYNIKÓW	
Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.	
Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole; • Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych; • Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole; • Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych; • Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie; • Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów raportowania.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

Kryteria oceny ryzyka błędów w skali RoB	
INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ Błędy nieuwzględnione powyżej.	
Kryteria określające niskie ryzyko błędów.	Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.	Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.: <ul style="list-style-type: none"> • Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań; • Potencjalne ryzyko sfałszowania badań; • Inne.
Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów.	Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak: <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów; • Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.

H.3. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

Tabela 54.
Kryteria oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

Kryteria oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR	Odpowiedź
<p>1. Czy założenia przeglądu były przedstawione „a priori”?</p> <p>Pytanie badawcze i kryteria włączenia powinny być ustalone przed przeprowadzeniem przeglądu. Ważne: Aby zaznaczyć „tak” w dokumencie musi znaleźć się odwołanie do protokołu, zatwierdzenie poprawności etycznej lub wcześniej opisane/opublikowane cele badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tak • Nie • Trudno powiedzieć • Nie dotyczy
<p>2. Czy wybór badań do przeglądu i ekstrakcja danych były przeprowadzane przez dwóch niezależnych analityków?</p> <p>Wyniki badań powinny być ekstrahowane przez co najmniej 2 niezależnych analityków, a wszystkie niezgodności powinny być ustalone za pomocą konsensusu. Ważne: 2 osoby powinny przeprowadzać selekcję badań, 2 osoby powinny przeprowadzać ekstrakcję wyników, ostateczny wynik powinien być ustalony na drodze konsensusu lub na zasadzie sprawdzenia poprawności przez drugiego analityka</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tak • Nie • Trudno powiedzieć • Nie dotyczy
<p>3. Czy przeprowadzono obszerne przeszukanie literatury?</p> <p>Przeszukanie co najmniej dwóch elektronicznych źródeł danych. W treści przeglądu powinny być zawarte nazwy użytych baz danych (np. Central, EMBASE, MEDLINE) oraz daty przeszukań (rok). Należy też podać słowa kluczowe / definicje MESH oraz, jeśli to możliwe, pełną strategię wyszukiwania. Przeszukanie powinno być uzupełnione o aktualne dane, przeglądy, podręczniki, specjalistyczne rejestry, stanowiska ekspertów w danej dziedzinie, oraz poprzez przegląd referencji w odnalezionych badaniach. Ważne: Jeśli co najmniej 2 bazy danych zostały użyte do wyszukiwania, plus jedno źródło dodatkowe, zaznacz „tak” (Cochrane register/Central liczą się jako 2 bazy, „szara literatura” liczy się jako źródło dodatkowe).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tak • Nie • Trudno powiedzieć • Nie dotyczy
<p>4. Czy status publikacji był brany pod uwagę jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni określić, czy przeszukanie było przeprowadzone niezależnie od statusu publikacji i czy jakiegokolwiek prace były wykluczane z powodu statusu lub języka w jakim była pisana. Ważne: Jeżeli w przeglądzie podkreślono, że przeszukiwano także „szarą” lub niepublikowaną literaturę, zaznacz „tak”</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tak • Nie • Trudno powiedzieć • Nie dotyczy
<p>5. Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?</p> <p>Autorzy powinni przedstawić listę wszystkich badań włączonych i wykluczonych. Ważne: Akceptowalne jest umieszczenie badań wykluczonych w referencjach. Jeżeli dostęp do listy badań przedstawiono w formie linku do strony internetowej, ale odnośnik nie działa – zaznacz „nie”.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tak • Nie • Trudno powiedzieć • Nie dotyczy
<p>6. Czy przedstawiono charakterystyki włączonych badań?</p> <p>Charakterystyki powinny być przedstawione w formie zbiorczej (np. w tabeli) i zawierać informacje na temat</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tak • Nie • Trudno

Kryteria oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR	Odpowiedź
<p>uczestników badania, interwencji i wyników. Charakterystyki wszystkich włączonych badań powinny zawierać zakres istotnych informacji np. wiek pacjenta, rasę, płeć, istotne dane społeczno-ekonomiczne, stan choroby, jej czas trwania i nasilenie, a także informacje o chorobach współistniejących.</p> <p>Ważne: Format charakterystyk inny niż tabela jest akceptowalny, o ile wszystkie istotne informacje są zawarte.</p>	<p>powiedzieć</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie dotyczy
<p>7. Czy jakość włączonych badań została oceniona i udokumentowana?</p> <p>Metody oceny badań powinny być przedstawione „a priori”.</p> <p>Ważne: Do oceny badań można użyć narzędzi oceny jakości takich jak skala Jadad, oszacowanie ryzyka błędu, analiza wrażliwości itd. lub opisu jakości poszczególnych elementów badania. Rezultat należy podać dla każdego badania osobno (opisanie jako „wysoka” lub „niska” jakość jest akceptowalne).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tak • Nie • Trudno powiedzieć • Nie dotyczy
<p>8. Czy jakość metodologiczna włączonych badań została wzięta pod uwagę przy formułowaniu wniosków z przeglądu?</p> <p>We wnioskach należy wziąć pod uwagę jakość metodologiczną badań; ocena jakości powinna też być wyraźnie podkreślona przy formułowaniu zaleceń.</p> <p>Ważne: Akceptowalne jest zdanie „Należy ostrożnie interpretować uzyskanie wyników w związku z niską jakością włączonych badań”. Nie można zaznaczyć „tak”, jeżeli w pytaniu 7 zaznaczono „nie”.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tak • Nie • Trudno powiedzieć • Nie dotyczy
<p>9. Czy metody użyte w celu uzyskania łącznych wyników badań są odpowiednie?</p> <p>Dla wyników skumulowanych należy wykonać test, w celu oszacowania homogeniczności badań (np. test zgodności Chi-kwadrat dla homogeniczności, I²). Jeżeli istnieje heterogeniczność, należy użyć modelu z efektem zmiennym (<i>random-effect model</i>) i/lub rozważyć kliniczną stosowność kumulacji wyników.</p> <p>Ważne: Zaznacz „tak” jeśli heterogeniczność jest wspomniana lub opisana (np. jeśli znajduje się informacja że, wyniki nie mogą być kumulowane ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tak • Nie • Trudno powiedzieć • Nie dotyczy
<p>10. Czy w przeglądzie znalazła się ocena prawdopodobieństwa błędu?</p> <p>Ocena błędu publikacji powinna być przedstawiona zarówno w formie graficznej (np. wykres lejkowy; <i>funnel plot</i>) i/lub wynik testu statystycznego (np. test regresji Eggera, Hedgesa-Olkena).</p> <p>Ważne: Jeżeli w przeglądzie nie zawarto testu statystycznego lub wykresu lejkowego, zaznacz „nie”. Jeśli autorzy podkreślili, że błąd publikacji nie może być oceniony z powodu małej liczby włączonych badań (<10), zaznacz „tak”.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tak • Nie • Trudno powiedzieć • Nie dotyczy
<p>11. Czy w przeglądzie wspomniano o konflikcie interesów?</p> <p>Autorzy powinni jasno określić potencjalne źródła finansowania, zarówno odnoszące się do ocenianego przeglądu jak i do poszczególnych badań włączonych do przeglądu.</p> <p>Ważne: Jeżeli autorzy wskazują źródło finansowania / wsparcia dla przeglądu systematycznego oraz dla wszystkich włączonych badań, zaznacz „tak”.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tak • Nie • Trudno powiedzieć • Nie dotyczy

ANEKS I. FORMULARZE DO EKSTRAKCJI DANYCH Z BADANIA

I.1. Formularz do charakterystyki badań

Tabela 55.
Formularz do charakterystyki badania

Kryteria włączenia		
12.		
Kryteria wykluczenia		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK:		
Pozostałe PK:		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	RAN	LPC
Liczba pacjentów		
Wiek w latach, średnia (SD)		
Odsetek mężczyzn (%)		
Postać DME	rozlane (%)	
	ogniskowe (%)	
	brak danych (%)	
Czas trwania DME w latach, średnia (SD)		
HbA1c [%], średnia (SD)		
Odsetek osób z HbA1c > 8% (%)		
BCVA [liczba liter], średnia (SD)		
Grubość siatkówki w polu centralnym (CRT) [µm], średnia (SD)		
Odsetek pacjentów wcześniej nieleczonych anty-VEGF (%)		
Odsetek pacjentów wcześniej niepoddanych LPC (%)		
Interwencja i komparator		
Schemat badania		
Interwencje		
Kointerwencje		
Okres leczenia / obserwacji		
Metodyka		

Typ i podtyp badania wg AOTMIT

Metoda randomizacji

Zaślepienie

Utrata z badania n (%)

Testowana hipoteza wyjściowa

Metoda analizy wyników

Ukrycie kodu randomizacji

Lokalizacja badania

Sponsor badania

I.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznychTabela 56.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

I.3. Formularz do oceny danych ciągłychTabela 57.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Ob [tyg.]	X		Y		Wartość p
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	

Wartość p dla porównania dwóch interwencji.