

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 2.0



BEOVU (BROLUCIZUMAB) W LECZENIU WYSIĘKOWEJ POSTACI ZWYRODNIENIA PLAMKI ŻÓLTEJ ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM



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

Wersję 1.0 dokumentu zakończono 30 kwietnia 2020 r.

Wersja 2.0 powstała w odpowiedzi na pismo AOTMiT OT.4331.37.2020.MR_PK.13 i wynikała z konieczności uzupełnienia analiz o zaktualizowane dane dotyczące bezpieczeństwa brolucizumabu (data uzupełnienia danych 5 listopada 2020 r.)

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

Kontrola obliczeń: [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.

Ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP.....	12
1.1. Cel analizy klinicznej.....	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	12
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	14
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	14
2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej	14
2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	17
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	17
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	18
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	18
2.4. Selekcja badań klinicznych	19
2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych	19
2.5.1. Badania pierwotne	19
2.5.2. Opracowania wtórne	20
2.6. Ekstrakcja danych	20
2.7. Analiza statystyczna.....	20
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	22
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	22
3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	24
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	30
4.1. Porównanie BRO względem AFL	30
4.1.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku	30
4.1.2. Aktywność choroby	34
4.1.3. Dawkowanie.....	35
4.1.4. Parametry anatomiczne oka	37
4.1.5. Jakość życia.....	43
4.1.6. Bezpieczeństwo	44
5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	50

6. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	54
7. WNIOSKI KOŃCOWE	56
7.1. Skuteczność kliniczna	56
7.2. Bezpieczeństwo	57
8. OGRANICZENIA.....	59
9. Dyskusja	61
10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....	64
25. BIBLIOGRAFIA	65
26. SPIS TABEL	67
27. SPIS WYKRESÓW	69
28. SPIS RYSUNKÓW	70
ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA	71
A.1. Strategia wyszukiwania badań.....	71
A.1.1. Przeszukanie baz bibliograficzno-abstraktowych.....	71
A.1.2. Dodatkowe źródła danych.....	74
A.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	74
ANEKS B. SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH.....	78
ANEKS C. SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ	86
C.1. Badania pierwotne	86
C.2. Opracowania wtórne	95
ANEKS D. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	96
D.1. Porównanie BRO względem AFL	96
D.1.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku	96
D.1.2. Aktywność choroby	99
D.1.3. Dawkowanie.....	100
D.1.4. Parametry anatomiczne oka	100
D.1.5. Bezpieczeństwo	103
D.2. Wyniki fazy przedłużonej badania HAWK (CRTH2582301E1).....	109
D.2.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku	109
D.2.2. Grubość siatkówki	109
ANEKS E. WYKRESY METAANALIZ.....	110
ANEKS F. BADANIA KLINICZNE W TOKU	111

ANEKS G.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....	112
G.1.	Skale do oceny jakości życia	113
G.1.1.	NEI VFQ-25	113
ANEKS H.	FORMULARZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ	114
H.1.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	114
H.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)	115
H.3.	Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR	120
H.3.1.	FORMULARZ AMSTAR II.....	120
H.3.2.	PRZYKŁADOWA OCENA AMSTAR II	123
ANEKS I.	FORMULARZE DO EKSTRAKCJI DANYCH Z BADANIA.....	124
I.1.	Formularz do charakterystyki badań.....	124
I.2.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	125
I.3.	Formularz do oceny danych ciągłych.....	125

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AFL	Aflibercept
AMD	Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (<i>Age-related macular degeneration</i>)
Angio-OCT	Angiografia oka przy pomocy optycznej tomografii koherencyjnej (<i>Optical Coherence Tomography Angiography</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCVA	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (<i>Best Corrected Visual Acuity</i>)
BRO	Brolucizumab
BVC	Bewacyzumab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CNV	Neowaskularyzacja naczyniówkowa (<i>Choroidal neovascularization</i>)
CRT	Centralna grubość siatkówki (<i>Central Retinal Thickness</i>)
CST	Grubość siatkówki w polu centralnym (<i>Central Subfield Thickness</i>)
ETDRS	Badanie kliniczne dotyczące wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej (<i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i>)
FU	Okres <i>follow-up</i>
IRF	Płyn śródsiatkówkowy (<i>Intraretinal Fluid</i>)
IRT	Interaktywny system odpowiedzi (<i>Interactive Response Technology</i>)
LOCF	Metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (<i>Last Observation Carried Forward</i>)

MD	Różnica średnich wartości (<i>Mean Difference</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NE	Nie do oszacowania
NEI VFQ-25	Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z zaburzeniami 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 pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. (<i>Number Needed To Treat</i>)
OCT	Optyczna tomografia koherencyjna (<i>Optical Coherence Tomography</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i>)
PRN	Dawkowanie według zapotrzebowania (<i>Pro Re Nata</i>)
q12w	Schemat dawkowania co 12 tygodni (<i>every 12 weeks</i>)
q8w	Schemat dawkowania co 8 tygodni (<i>every 8 weeks</i>)
RAN	Ranibizumab
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RPE	Nabłonek barwnikowy siatkówki (<i>Retinal Pigment Epithelium</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RWD	Badanie efektywności rzeczywistej (<i>Real-World Data</i>)

SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SRF	Płyn podsiatkówkowy (<i>Subretinal Fluid</i>)
sub-RPEF	Płyn pod nabłonkiem barwnikowym (<i>sub-Retinal Pigment Epithelium Fluid</i>)
TREX	Schemat dawkowania „lecz i wydłużaj odstępy między dawkami” (<i>Treat and Extend</i>)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
wAMD	Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (<i>Wet Age-Related Macular Degeneration</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnic (<i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa brolucizumabu (BRO) w terapii wysiękowej (neowaskularnej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD).

■ 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, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych (RCT), umożliwiających bezpośrednio porównanie skuteczności i bezpieczeństwa BRO względem AFL. Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. W ramach niniejszej analizy poszukiwano również przeglądów systematycznych umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BRO względem AFL w analizowanej populacji, a także badań porównawczych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1159 pozycji, z czego, w wyniku wieloetapowej selekcji, kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 3 badania RCT bezpośrednio porównujące BRO z AFL. Odnaleziono ponadto 1 przegląd systematyczny uwzględniający ocenianą interwencję, nie odnaleziono natomiast badań porównawczych oceniających efektywność rzeczywistą BRO względem AFL.

Wszystkie odnalezione badania RCT prowadzono w układzie grup równoległych, w reżimie podwójnego zaślepienia. Populację badaną w odnalezionych pracach stanowili pacjenci z wAMD, którzy nie stosowali wcześniej terapii anty-VEGF i byli w wieku ≥ 50 lat, z aktywnym obszarem CNV w następstwie AMD zajmującym $>50\%$ powierzchni zmiany chorobowej w badanym oku. Ponadto pacjenci kwalifikujący się do badań musieli mieć BCVA mieszczącą się w zakresie 78–23 liter w skali ETDRS. W badaniach HAWK i HARRIER (badania III fazy) po 3-miesięcznej fazie wstępnej (nasycającej) BRO (6 mg) podawany był co 12 tygodni lub co 8 tygodni (w zależności od oceny aktywności choroby), z kolei iniekcje AFL (2 mg) następowały co 8 tygodni przez cały okres badania. Z kolei w badaniu OSPREY (badanie II fazy) po 3-miesięcznej fazie wstępnej w grupie stosującej BRO (6 mg) pacjenci otrzymali 3 iniekcje w odstępie co 8 tygodni (q8w), a następnie przeszli do podawania BRO co 12 tygodni (q12w); w grupie AFL (2 mg) iniekcje wykonywano co 8 tygodni przez cały okres badania. Łącznie w badaniach uczestniczyło 774 pacjentów przydzielonych losowo do grupy BRO oraz 774 do grupy AFL. W badaniach HAWK i HARRIER wyniki zostały przedstawione po 48 oraz 96 tygodniach obserwacji, zaś w pracy OSPREY po 56 tygodniach. Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowej po 48 tygodniach (HAWK i HARRIER) lub po 12 tygodniach (OSPREY). Wszystkie badania zostały zaprojektowane w celu wykazania, że BRO jest nie gorszy od AFL w odniesieniu do średniej zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (analiza *non-inferiority*, z marginesem wynoszącym -4 litery dla dolnej

granicy 95%CI w badaniach HAWK/HARRIER i -5 liter w OSPREY), dodatkowo w jednej z prac (HAWK) w przypadku wykazania *non-inferiority* założono przeprowadzenie analizy testującej przewagę BRO nad AFL w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych oceniających parametry anatomiczne oka. Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich badaniach zostało ocenione na niskie.

■ Wyniki analizy skuteczności

Metaanaliza wyników badań wykazała, że BRO charakteryzuje się zbliżoną skutecznością w stosunku do AFL w odniesieniu do parametrów funkcjonalnych (ostrości wzroku), w tym do:

- średniej zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), mierzonej liczbą liter odczytanych w skali ETDRS, zarówno po 48 (WMD = -0,49 [-1,75; 0,76]), jak i 96 tygodniach terapii (WMD = 0,01 [-1,46; 1,49]);
- odsetka pacjentów uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 15 liter w skali ETDRS (RR = 1,14 [0,84; 1,54] i RR = 1,08 [0,80; 1,47] odpowiednio po 48 i 96 tygodniach);
- odsetka pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter w skali ETDRS (RR = 0,97 [0,63; 1,52] i RR = 1,00 [0,70; 1,43] odpowiednio po 48 i 96 tygodniach).

Terapia BRO przyczyniała się natomiast do uzyskania istotnej statystycznie przewagi nad AFL odnoszącej się do parametrów anatomicznych oka świadczących o aktywności choroby, w szczególności do:

- obecności płynu śródsiatkówkowego (IRF) i/lub podsiatkówkowego (SRF) (RR = 0,64 [0,56; 0,73] i RR = 0,65 [0,55; 0,76]), w tym obecności SRF (RR = 0,50 [0,41; 0,61] i RR = 0,50 [0,40; 0,63] po 48 i 96 tygodniach terapii);
- obecności płynu pod nabłonkiem barwnikowej siatkówki (sub-RPEF) (RR = 0,61 [0,48; 0,77] i RR = 0,75 [0,59; 0,94] po 48 i 96 tygodniach terapii);
- zmniejszenia obrzęku siatkówki wyrażonego znamiennej statystycznie redukcją grubości siatkówki w polu centralnym (CST) (WMD = -39,23 [-52,06; -26,39] i WMD = -28,34 [-44,30; -12,38] po 48 i 96 tygodniach terapii).

Jednocześnie metaanaliza wyników wykazała, że średnia liczba iniekcji doszkliskowych była istotnie statystycznie mniejsza w przypadku podania BRO niż AFL w 96-tygodniowym okresie obserwacji (WMD = -1,20 [-1,48; -0,92]).

Metaanaliza wyników wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRO i AFL w odniesieniu do wielkości zmiany neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV). Nie obserwowano również znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza NEI VFQ-25.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRO i AFL w 96-tygodniowym horyzoncie czasowym w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych:
 - ogółem (RR = 1,00 [0,97; 1,04],
 - okulistycznych (RR = 1,05 [0,95; 1,15]), w tym związanych z leczeniem (RR = 1,05 [0,87; 1,27]) i związanych z procedurą podania leku (RR = 1,01 [0,82; 1,25]),
 - nieokulistycznych (RR = 0,99 [0,94; 1,05]), w tym związanych z leczeniem (RR = 1,00 [0,45; 2,21]) i związanych z lekiem (RR = 1,50 [0,42; 5,29]),

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 0,86 [0,72; 1,02]).

BRO w porównaniu z AFL w istotny statystycznie sposób zwiększał natomiast ryzyko: ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych (RR = 2,27 [1,13; 4,58]), jednocześnie zmniejszając ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń o charakterze nieokulistycznym (RR = 0,79 [0,65; 0,95]). Zdarzenia niepożądane, które w opinii badacza mogły być związane z lekiem, występowały istotnie częściej w grupie otrzymującej BRO w porównaniu z grupą leczoną AFL (RR = 1,54 [1,02; 2,33]).

Ponadto z terapią BRO w porównaniu z AFL może wiązać się zwiększone ryzyko:

- mętów w ciele szklistym (RR = 1,76 [1,04; 2,98]);
- zapalenia wewnątrzgałkowego ogółem (RR = 5,33 [2,24; 12,66]);
- zapalenia błony naczyniowej oka (RR = 10,98 [1,42; 84,87]);
- przedarcia nabłonka barwnikowego (RR = 2,50 [1,11; 5,63]).

Należy przy tym dodać, że zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów badań, większość zdarzeń miało charakter łagodny do umiarkowanego i poddawało się leczeniu miejscowymi kortykosteroidami lub lekami przeciwzapalnymi, a zdarzenia o charakterze ciężkim raportowano bardzo rzadko.

Jednocześnie terapia BRO w stosunku do AFL przyczynia się do zmniejszenia ryzyka zaćmy (RR = 0,55 [0,36; 0,85]) i raportowanych łącznie zaćmy lub zmętnienia soczewki (RR = 0,61 [0,43; 0,88]).

Obserwowane różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami (BRO vs AFL) nie prowadziły jednak do zwiększonego ryzyka przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zarówno tych ocenianych:

- ogółem (RR = 1,45 [0,85; 2,48]), jak i
- o charakterze okulistycznym (RR = 1,31 [0,69; 2,49]).

Dane przeanalizowane w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wskazują, że raportowane zdarzenia z codziennej praktyki klinicznej, nie odbiegają charakterem ani częstością od tych opisanych w ramach badań klinicznych. Wskazuje się jednak na możliwość wystąpienia rzadkich zdarzeń niepożądanych, tj. zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożności naczyń siatkówki, które mogą prowadzić do poważnej utraty wzroku. Ogólny profil bezpieczeństwa leku pozostaje akceptowalny.

■ Wnioski końcowe

BRO jest terapią o udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów z wAMD. W analizie klinicznej wykazano, że terapia BRO jest nie gorsza od AFL w odniesieniu do parametrów wzrokowych, w szczególności dotyczących poprawy najlepszej skorygowanej ostrości wzroku. Jednocześnie wykazano, że terapia BRO przyczynia się do znamiennej statystycznie poprawy parametrów anatomicznych leczonego oka w stosunku do terapii AFL, umożliwiając bardziej efektywną resorpcję płynu w obrębie siatkówki, co w długoterminowej perspektywie może przekładać się na poprawę/utrzymanie ostrości wzroku. Powyższe wyniki zostały uzyskane przy znamienne rzadszej częstości iniekcji BRO w stosunku do AFL. BRO w zarejestrowanej dawce posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Beovu (brolucizumabu, BRO) w terapii wysiękowej (neowaskularnej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań; Tabela 1). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Tabela 1.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Populacja
<p>Pacjenci z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (ICD-10 H35.3).</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia uwzględnionymi w projekcie programu lekowego, populacja docelowa obejmuje pacjentów spełniających łącznie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzonej w OCT i angiografii fluoresceinowej lub w badaniu angio-OCT; • wiek powyżej 45. roku życia; • wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego); • najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS); • brak dominującego zaniku geograficznego; • brak dominującego wylewu krwi; • przed rozpoczęciem leczenia brak istotnego, trwałego uszkodzenia struktury dołka zdefiniowane jako obecne zwióknienie lub atrofia w dołku a bo istotna przewlekła tarczowata blizna.

Interwencja

BRO w dawce 6 mg (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe w schemacie zgodnym z projektem programu lekowego.

Schemat dawkowania obejmuje fazę początkową, w której BRO podaje się w jednym wstrzyknięciu co 4 tygodnie (miesiąc) przez trzy kolejne miesiące. Następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 12 tygodni.

Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku może zostać skrócony do 8 tygodni u pacjentów z aktywnością choroby. Lekarz prowadzący może ponownie wydłużyć odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami, uzależniając swoją decyzję od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych.

Po pierwszych 12 miesiącach leczenia BRO odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć lub skrócić – kolejne dawki podaje się w przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych lub anatomicznych.

Komparatory

Aflibercet (AFL) 2 mg (0,05 ml) w postaci iniekcji doszkliskowej podawany w odstępach miesięcznych (przez 3 kolejne miesiące) następnie co 2 miesiące. Po pierwszych 12 miesiącach leczenia AFL odstęp pomiędzy dawkami może być wydłużony lub skrócony (kolejne dawki podaje się w przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych lub anatomicznych) – dawkowanie zgodne z obowiązującym programem lekowym B.70.

Punkty końcowe

Skuteczność (dane zbierane po roku i na koniec okresu obserwacji)

- ostrość wzroku:
 - zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości *baseline*,
 - odsetek pacjentów z poprawą BCVA o ≥ 15 liter względem *baseline*,
 - odsetek pacjentów z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter względem *baseline*,
- odsetek pacjentów leczonych w schemacie co 12 tygodni (q12w),
- średnia liczba dawek leku,
- aktywność choroby*,
- parametry anatomiczne oka:
 - obecność płynu śródsiatkówkowego (IRF),
 - obecność płynu podsiatkówkowego (SRF),
 - obecność płynu pod nabłonkiem pigmentowym siatkówki (subRPEF)
 - zmiana grubości centralnej siatkówki,
 - zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV)
- jakość życia

* W przypadku oceny aktywności choroby uwzględnione zostaną wyniki na zakończenie fazy wstępnej.

Bezpieczeństwo (dane zbierane na koniec okresu obserwacji)

- zdarzenia niepożądane ogółem (AE): okulistyczne, nieokulistyczne,
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAE): okulistyczne, nieokulistyczne,
- utrata z badania z powodu AE,
- wybrane rodzaje zdarzeń niepożądanych:
 - krwotok spojówkowy, zmniejszona ostrość widzenia, ból oka, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, męty w ciele szklistym, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oka, świąd oka, zaćma,
- zdarzenia niepożądane szczególnie zainteresowania:
 - zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z doszkliskowym podaniem anti-VEGF: zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaćma urazowa, zapalenie wewnątrzgałkowe (zapalenie błony naczyniowej oka, tęczówki, ciała szklistego), odwarstwienie siatkówki, przedarciowe odwarstwienie siatkówki, przedarcie nabłonka barwnego, niedrożność tętnicy siatkówki;
 - tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe ogółem,
 - krwotoki niedotyczące oczu ogółem,
- zgon.

Metodyka badań

- Randomizowane badania kliniczne
- Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej
- Przeglądy systematyczne

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 istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

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

Pacjenci z wysiękową (neowaskularną) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem (ICD-10 H35.3).

Zgodnie z kryteriami włączenia uwzględnionymi w projekcie programu lekowego, populacja docelowa obejmuje pacjentów spełniających łącznie poniższe kryteria:

- obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzonej w OCT i angiografii fluoresceinowej lub w badaniu angio-OCT;
- wiek powyżej 45. roku życia;
- wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego);
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);

- brak dominującego zaniku geograficznego;
- brak dominującego wylewu krwi;
- przed rozpoczęciem leczenia brak istotnego, trwałego uszkodzenia struktury dołka zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna.

Ze względu na bardzo skonkretyzowane kryteria proponowane w programie lekowym w ramach analizy klinicznej dokonano pewnych uproszczeń, aby zwiększyć czułość wyszukiwania. Podczas kwalifikacji badań do dalszej analizy włączano prace, w których populację stanowili dorośli pacjenci (≥ 45 r.ż.) z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej niezależnie od parametrów anatomicznych i wyjściowego BCVA.

Interwencja

BRO w dawce 6 mg (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe w schemacie zgodnym z projektem programu lekowego.

Schemat dawkowania obejmuje fazę początkową, w której BRO podaje się w jednym wstrzyknięciu co 4 tygodnie (miesiąc) przez trzy kolejne miesiące. Następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 12 tygodni.

Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku może zostać skrócony do 8 tygodni u pacjentów z aktywnością choroby. Lekarz prowadzący może ponownie wydłużyć odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami, uzależniając swoją decyzję od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych.

Po pierwszych 12 miesiącach leczenia BRO odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć lub skrócić – kolejne dawki podaje się w przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych lub anatomicznych.

Z uwagi, iż na etapie analizy problemu decyzyjnego w zidentyfikowanych badaniach schemat BRO zakładał stosowanie leku w dawce 6 mg (0,05) w schemacie, w którym po podaniu 3 pierwszych dawek (podawanych w odstępach co 4 tygodnie), kolejne wstrzyknięcia leku następowały co 12 lub 8 tygodni, w zależności od oceny aktywności choroby, bez możliwości stosowania bardziej elastycznego schematu po 12 miesiącach terapii, badania te zostały uwzględnione w analizie. Dawkowanie to jest zgodne z zapisami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.

Komparatory

Aflibercet (AFL) 2 mg (0,05 ml) w postaci iniekcji doszkliskowej podawany w odstępach miesięcznych (przez 3 kolejne miesiące) następnie co 2 miesiące. Po pierwszych 12 miesiącach leczenia AFL odstęp pomiędzy dawkami może być wydłużony lub skrócony (kolejne dawki podaje się w przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych lub anatomicznych).

Schemat dawkowania AFL zgodny z zapisami programu lekowego B.70.: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” [3].

Z uwagi, iż na etapie analizy problemu decyzyjnego we wszystkich zidentyfikowanych badaniach umożliwiających bezpośrednie porównanie BRO z AFL, schemat dawkowania AFL zakładał sztywne odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami (co 8 tyg.) oraz mając na uwadze fakt, że wyniki porównania bezpośredniego są najbardziej wiarygodnym źródłem informacji o relatywnej skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych interwencji, do niniejszej analizy włączano również badania, w których schemat dawkowania AFL po 3 kolejnych wstrzyknięciach (w odstępach miesięcznych) podawany był co 2 miesiące (również po pierwszych 12 miesiącach terapii).

Punkty końcowe

Skuteczność (dane zbierane po roku i na koniec okresu obserwacji)

- ostrość wzroku:
 - zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości *baseline*,
 - odsetek pacjentów z poprawą BCVA o ≥ 15 liter względem *baseline*,
 - odsetek pacjentów z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter względem *baseline*,
- odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie co 12 tygodni (q12w),
- średnia liczba dawek leku,
- aktywność choroby*,
- parametry anatomiczne oka:
 - obecność płynu śródsiatkówkowego (IRF),
 - obecność płynu podsiatkówkowego (SRF),
 - obecność płynu pod nabłonkiem pigmentowym siatkówki (subRPEF)
 - zmiana grubości centralnej siatkówki,
 - zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV),
- jakość życia.

* W przypadku oceny aktywności choroby uwzględnione zostaną wyniki na zakończenie fazy wstępnej.

Bezpieczeństwo (dane zbierane na koniec okresu obserwacji)

- zdarzenia niepożądane ogółem (AE): okulistyczne, nieokulistyczne,
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAE): okulistyczne, nieokulistyczne,
- utrata z badania z powodu AE,
- wybrane okulistyczne zdarzenia niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia:
 - krwotok spojówkowy, zmniejszona ostrość widzenia, ból oka, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, męty w ciele szklistym, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oka, świąd oka, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaćma,
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania:

- zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z doszklistkowym podaniem anty-VEGF: zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaćma urazowa, zapalenie wewnątrzgałkowe (zapalenie błony naczyniowej oka, tęczówki, ciała szklistego), odwarstwienie siatkówki, przedarcie odwarstwienie siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego, niedrożność tętnicy siatkówki;
- tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe ogółem,
- krwotoki niedotyczące oczu ogółem,
- zgon.

Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez, bezpośrednio porównujące BRO względem AFL

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 BRO względem komparatora (AFL) 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 lub angielskim,
- badania, w których podano co najmniej 3 dawki leku (faza nasycająca),
- badania, w których wyniki raportowano po co najmniej 6 mies.,

2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:

- w których wyniki uzyskane u 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 TREX).

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów 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.

W przypadku przeszukania doniesień naukowych dla BRO nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię obejmującą wszystkie rodzaje badań, w tym przeglądy systematyczne oraz badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce kliniczne. Zaś w przypadku komparatora zawężono przeszukiwanie do słów kluczowych odnoszących się do randomizowanych badań klinicznych.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk [REDAKTOWANE]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka [REDAKTOWANE]. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

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

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Library)
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony raportujące wyniki badań klinicznych, w tym strony producenta (FDA, EMA, Novartis).

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano: 7. lutego 2020 r. (aktualizacja 29. kwietnia 2020 r.). Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie A.1.

2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDACTED]. 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. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów tych samych dwóch analityków decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. 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 [REDACTED].

2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

2.5.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najłagodniej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków [REDAKTOWANE], a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu (Aneks H.2.).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność grup, płeć, wiek, średni wynik BCVA, centralna grubość siatkówki, wielkość obszaru CNV, typ CNV, obecność płynu),
- 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 I.1.

2.5.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [5]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie H.3.

2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk [REDAKTOWANE] wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Aneks I.2, I.3). Ten sam analityk był odpowiedzialny za obliczenia do metaanalizy. Kontrola ekstrakcji i obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka [REDAKTOWANE].

2.7. 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 po roku obserwacji oraz na koniec okresu obserwacji względem wartości wyjściowej. 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 różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD), a pochodzące z metaanaliz – 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),
- program do odczytywania danych z wykresu (CurveSnap v. 1.1).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1159 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 64 pozycje. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 3 badania eksperymentalne dla porównania BRO vs AFL opisane w 14 publikacjach (Tabela 2). Jedną z tych publikacji stanowił przegląd systematyczny EUnetHTA, którego wyniki zaprezentowano dodatkowo w Rozdz. 6.

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

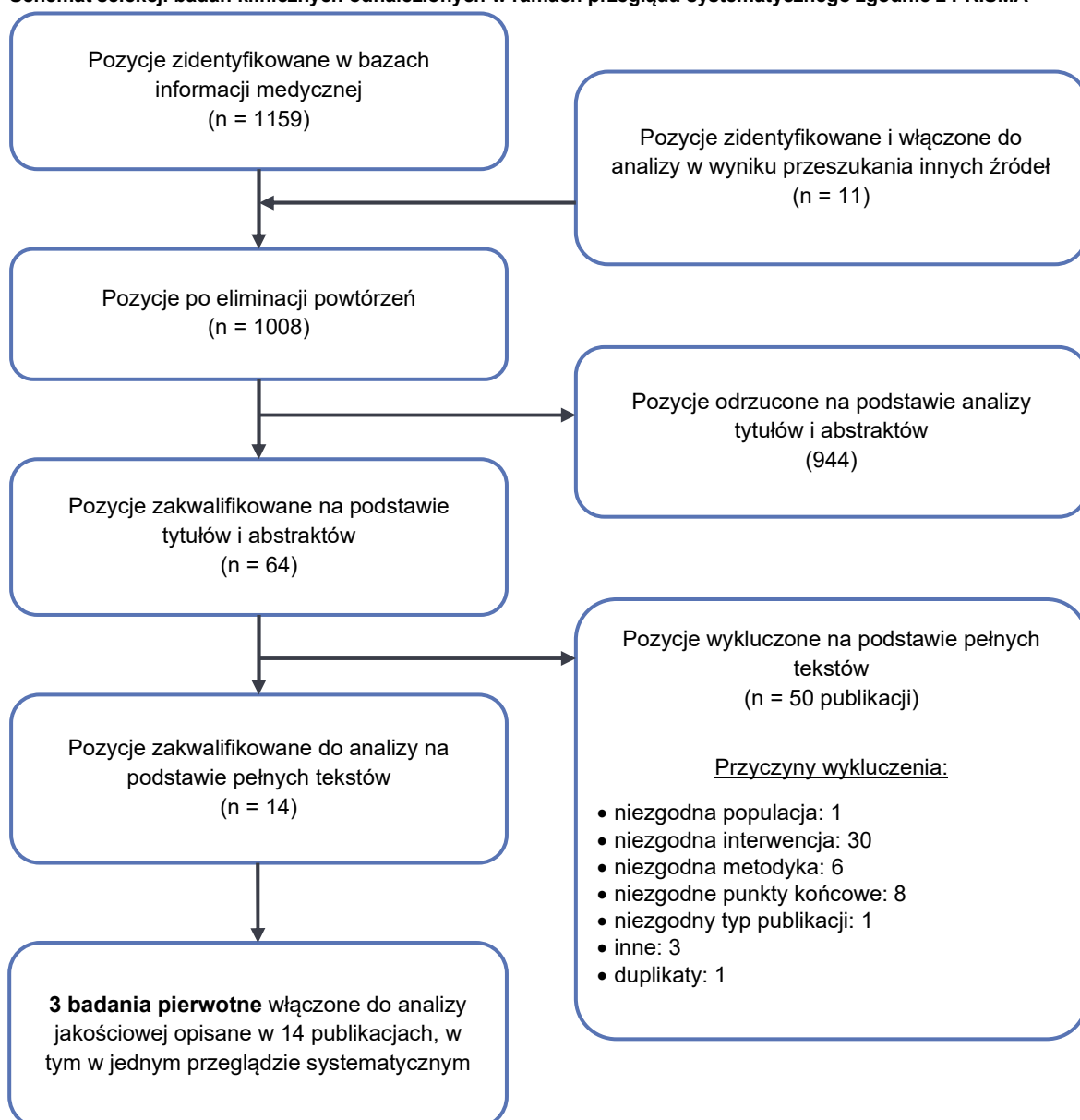
Dnia 29. kwietnia 2020 roku przeprowadzono doszukanie aktualizacyjne, w wyniku którego nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy. Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1).

Tabela 2.
Badania pierwotne włączone do analizy

Badania włączone	Interwencja	Publikacja	Szczegóły	Ref.
HAWK / HARRIER	BRO vs AFL	Dugel 2019	Publikacja główna	[6]
		Singh 2019	Abstrakt konferencyjny	[7]
		Raport FDA	Przegląd badań klinicznych dla BRO na potrzeby rejestracji leku	[8]
		Raport EMA	Przegląd badań klinicznych dla BRO na potrzeby rejestracji leku	[9]
		ChPL FDA (Beovu)	Charakterystyka produktu Beovu	[10]
		Clinical Trials (NCT02307682)	Raport z badania HAWK opublikowany na stronie <i>clinicaltrials.gov</i>	[11]
		Clinical Trials (NCT02434328)	Raport z badania HARRIER opublikowany na stronie <i>clinicaltrials.gov</i>	[12]
		Protokół z badania HAWK	Protokół RTH258-C001	[13]
		Protokół z badania HARRIER	Protokół RTH258-C002	[14]
		Przegląd EUnetHTA	Przegląd oparty na analizach zawartych w dokumentacji opracowanej przez podmiot odpowiedzialny na potrzeby rejestracji leku	[15]
HAWK (extension study)	BRO	Raport FDA	Przegląd badań klinicznych dla BRO na potrzeby rejestracji leku	[8]

Badania włączone	Interwencja	Publikacja	Szczegóły	Ref.
		Raport ze strony Novartis	Raport z badania CRTH258A2301E1	[16]
		Dugel 2017	Publikacja główna	[17]
OSPREY	BRO vs AFL	Clinical Trials (NCT01796964)	Raport z badania OSPREY opublikowany na stronie <i>clinicaltrials.gov</i>	[18]
		Raport ze strony Novartis	Raport z badania C-12-006	[19]

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 3 badania porównawcze oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BRO względem AFL (HAWK, HARRIER i OSPREY).

HAWK (NCT02307682) i **HARRIER (NCT02434328)** stanowią podobnie zaprojektowane randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badania III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, których celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa BRO względem AFL w leczeniu pacjentów z wAMD, którzy nie stosowali wcześniej terapii anty-VEGF. Zgodnie z kryteriami włączenia do badań kwalifikowano pacjentów w wieku co najmniej 50 lat, z aktywnymi obszarami neowaskularyzacji w następstwie AMD obejmującymi pole centralne (obszar o średnicy 1 mm od dołka środkowego w badaniu obrazowym) zajmującymi >50% powierzchni zmiany chorobowej w badanym oku. Ponadto pacjenci kwalifikujący się do badań musieli mieć BCVA mieszczącą się w zakresie 78–23 liter w skali ETDRS. Do badań nie włączano pacjentów ze zwióknieniem i zanikiem geograficznym obejmującym obszar pola centralnego.

W pracy HAWK w wyniku randomizacji przeprowadzonej w stosunku 1:1:1 pacjenci zostali przydzieleni do jednego z trzech ramion badania:

- BRO 3 mg q12w/q8w,
- BRO 6 mg q12w/q8w,
- AFL 2 mg q8w.

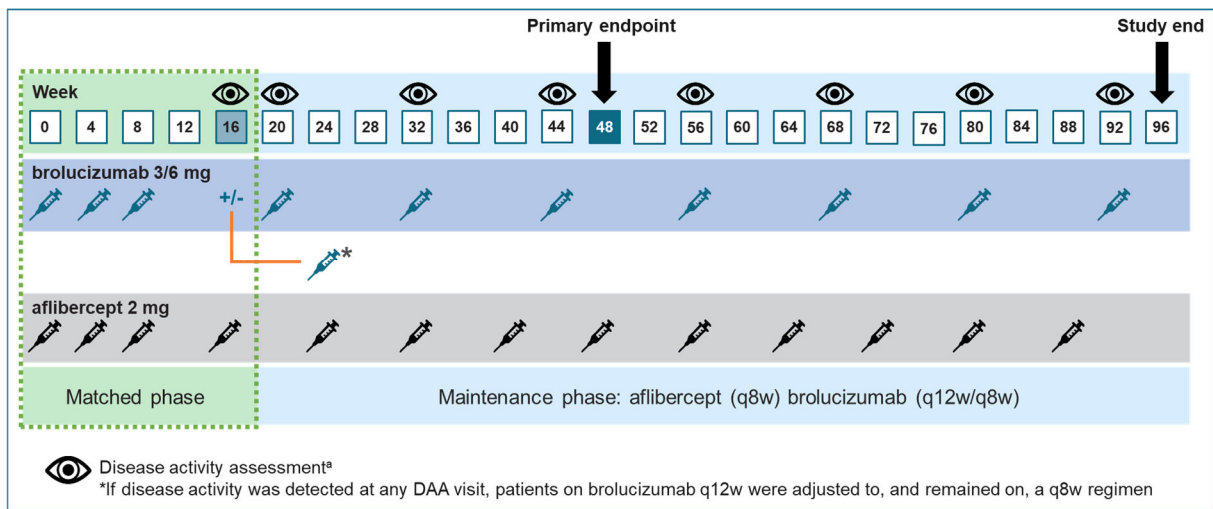
W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla zarejestrowanej dawki BRO, tj. 6 mg q12w/q8w.

Z kolei w pracy HARRIER pacjenci zostali przydzieleni w sposób losowy (w stosunku 1:1) do jednej z dwóch grup:

- BRO 6 mg q12w/q8w,
- AFL 2 mg q8w.

Badaniu podlegało tylko jedno oko chorego. Wszyscy uczestnicy badania otrzymali początkowo 3 dawki nasycające BRO lub AFL w iniekcji doszkliskowej w odstępie 4-tygodniowym zgodnie z przydzieloną interwencją. Po tym czasie BRO stosowano co 12 lub co 8 tygodni (q12w/q8w). Po zakończeniu fazy nasycenia, w celu oceny zasadności stosowania BRO w schemacie q12w dokonano oceny aktywności choroby w 16. i 20. tygodniu terapii. U pacjentów, u których nie obserwowano tej aktywności kolejna iniekcja podawana była co 12 tyg. (q12w), z kolei w przypadku stwierdzenia aktywności, BRO podawany był częściej, tj. w schemacie q8w. Pacjenci, u których podjęto decyzję o stosowaniu schematu q8w pozostawali na nim do końca badania. W badaniu HAWK kolejne oceny aktywności choroby następowały podczas każdej wizyty, na której podawana była iniekcja BRO w schemacie q12w. Z kolei w pracy HARRIER aktywność choroby była oceniana dodatkowo po 8 tygodniach od podania BRO q12w. AFL był podawany w sztywnym schemacie q8w przez cały okres badania (Rysunek 2). Na każdej z tych wizyt pacjenci mogli być zakwalifikowani do częstszego podawania leku w przypadku wykrycia aktywności choroby.

Rysunek 2.
Schemat badania HAWK i HARRIER



W badaniu HARRIER przeprowadzono dodatkową ocenę aktywności choroby w tygodniach: 28, 40, 52, 64, 76 i 88.

W obu badaniach kod randomizacji został wygenerowany komputerowo, a ukrycie kodu alokacji było zachowane. Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie. Zaślepieniu podlegali uczestnicy badania, osoby oceniające efekty leczenia, personel sponsora, analitycy danych. Osoba wykonująca iniekcję doszkliskową nie podlegała zaślepieniu. Z uwagi na różnice w długości przerw pomiędzy kolejnymi iniekcjami w zależności od zastosowanego schematu (q12w/q8w vs q8w), aby zachować jednakowe odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku i tym samym zachować zaślepienie, od 16. tygodnia podawano iniekcję pozorowaną.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w obu badaniach była zmiana BCVA w 48. tygodniu terapii względem wartości początkowej. Dodatkowo oceniano także inne parametry funkcjonalne i anatomiczne oraz bezpieczeństwo podawanych iniekcji. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że BRO jest nie gorszy niż AFL (*noninferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędownego oraz kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. W celu wykazania *noninferiority*, dolna granica przedziału ufności w odniesieniu do zmiany BCVA (95% CI) musiała być większa niż -4 litery. Dodatkowo, w badaniu HAWK, w przypadku wykazania *noninferiority*, zakładano przeprowadzenie analizy ukierunkowanej na wykazanie przewagi (*superiority*) BRO nad AFL w odniesieniu do redukcji grubości siatkówki w polu centralnym (CST), obecności IRF i/lub SRF oraz aktywności choroby w 16. tygodniu. Analizę pierwszorzędownych punktów końcowych i kluczowych drugorzędowych przeprowadzono w populacji uwzględniającej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (mITT). W analizie stosowano metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF, *last observation carried forward*). Dokonano również dodatkowych analiz w populacji *per-protocol* stanowiącej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, dla których nie zanotowano większych odstępstw od protokołu w trakcie badania, które w ocenie badacza mogłyby wpływać na ocenę skuteczności w 48. tygodniu badania.

Do badań zrandomizowano odpowiednio 1082 pacjentów w badaniu HAWK oraz 743 pacjentów w badaniu HARRIER. Populacje obu badań były porównywalne pod kątem charakterystyki wyjściowej pacjentów (Tabela 4). Okres obserwacji wynosił 96 tygodni, pierwszorzędowy punkt końcowy analizowany był po 48 tygodniach terapii.

Dodatkowo pacjenci z badania HAWK (z ośrodków ze Stanów Zjednoczonych) mogli uczestniczyć w 24-tygodniowej przedłużonej podwójnie zaślepionej fazie badania, której celem było zebranie danych o bezpieczeństwie i skuteczności BRO w dawce 6 mg przeznaczonego do komercjalizacji. Pacjenci stosujący AFL w podstawowej fazie badania kontynuowali terapię AFL, z kolei chorzy otrzymujący BRO w dawce 3 lub 6 mg kontynuowali dalsze leczenie w dawce 6 mg. W badaniu uczestniczyło 45 pacjentów z grupy otrzymującej BRO 6 mg w podstawowej fazie badania oraz 62 pacjentów z grupy BRO 3 mg i 43 leczonych AFL.

Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane) w badaniach, oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych domenach (Tabela 3). Szczegółową ocenę wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks C), zaś szczegółowe dane dotyczące charakterystyki przedstawiono w aneksie (Aneks B).

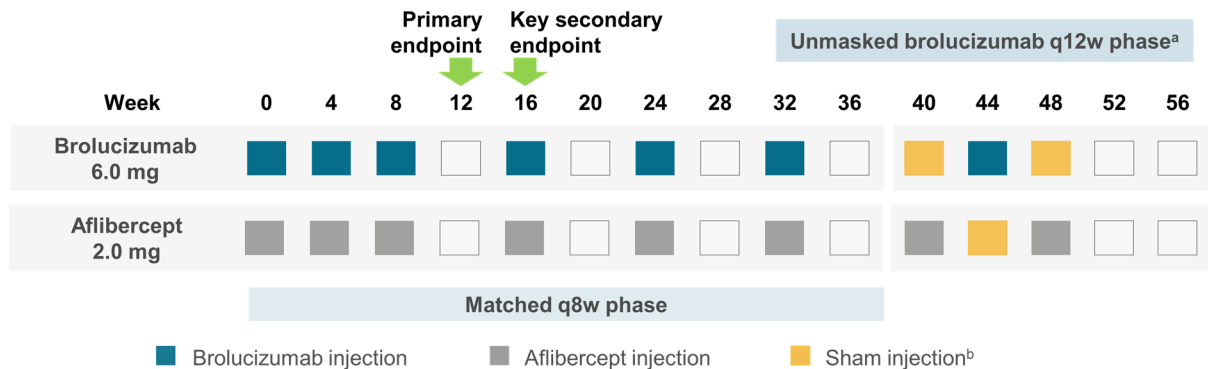
OSPREY (NCT01796964) to badanie II fazy zaprojektowane jako randomizowana, podwójnie zaślepiona, wieloośrodkowa próba kliniczna w układzie grup równoległych, której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRO w dawce 6 mg względem AFL w dawce 2 mg u pacjentów z wAMD, którzy nie stosowali wcześniej terapii anty-VEGF. Kryteria włączenia do badania OSPREY były zbliżone do kryteriów z badań HAWK i HARRIER. Zgodnie z nimi do badania kwalifikowano pacjentów w wieku co najmniej 50 lat, z aktywnymi obszarami CNV w następstwie AMD zajmującymi >50% powierzchni zmiany chorobowej w badanym oku. Ponadto pacjenci kwalifikujący się do badania musieli mieć BCVA mieszczącą się w zakresie 78–23 liter w skali ETDRS. Do badań nie włączano pacjentów ze zwłóknieniem i zanikiem geograficznym obejmującym centralną część dołka.

W wyniku randomizacji przeprowadzonej w stosunku 1:1 pacjenci zostali przydzieleni do odpowiednich ramion badania:

- BRO 6 mg q8/q12w,
- AFL 2 mg q8w.

Badaniu podlegało tylko jedno oko chorego. Wszyscy uczestnicy badania otrzymali początkowo 3 dawki nasycające BRO lub AFL w odstępach 4-tygodniowych zgodnie z przydzieloną interwencją. Następnie w grupie AFL iniekcje wykonywano co 8 tygodni przez cały okres badania, natomiast w grupie stosującej BRO pacjenci otrzymali 3 iniekcje co 8 tygodni (q8w), następnie co 12 tygodni (q12w) (Rysunek 3), przy czym w protokole badania przewidziano pewne odstępowstwa (patrz niżej).

Rysunek 3.
Schemat badania OSPREY



a) Lekarze dokonujący oceny BCVA oraz technicy fotograficzni pozostawali zaślepieni.

b) Od 40. tyg. badacze mogli podawać iniekcję pozorowaną, z tego względu począwszy od 40. tyg. zaślepienie mogło być niepełne.

Kod randomizacji został wygenerowany komputerowo przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi, tym samym ukrycie kodu alokacji było zachowane. Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie. Zaślepieniu podlegali uczestnicy badania, osoby oceniające efekty leczenia, personel sponsora, analitycy danych. Z uwagi, iż od 40. tygodnia występowały różnice w długości przerw pomiędzy kolejnymi iniekcjami w zależności od zastosowanego schematu (q12w/q8w vs q8w), aby zachować jednakowe odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku i tym samym zachować zaślepienie, podawano iniekcję pozorowaną. Mimo zaplanowanego sztywnego terminarza podawania leków, w protokole przewidziano pewne odstępowania - na wizycie kontrolnej, na której nie planowano iniekcji, zaślepiiony lekarz mógł podjąć decyzję o podaniu aktywnego leczenia, jeśli w jego opinii było to konieczne (po potwierdzeniu ze sponsorem). Podobnie w przypadku podania iniekcji pozorowanej, lekarz mógł pojąć decyzję o podaniu aktywnego leczenia, jeśli w jego opinii było to medycznie uzasadnione. Z tego względu, od 40. tygodnia badania, osoba wykonująca iniekcję doszkliskową i jednocześnie dokonująca oceny bezpieczeństwa po iniekcji mogła być świadoma tego, który z leków był podawany. Ocena skuteczności (BCVA) była dokonywana przez zaślepionego badacza przez cały okres badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana BCVA względem wartości początkowej oceniana w 12. tygodniu terapii. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana BCVA względem wartości początkowej w 16. tygodniu. Ocena w 12. i 16. tygodniu dotyczyła schematu podawania BRO q8w. Dodatkowo oceniano także inne parametry funkcjonalne i anatomiczne oraz bezpieczeństwo podawanych iniekcji. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że BRO jest nie gorszy niż AFL (*noninferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędowego oraz kluczowego drugorzędowego punktu końcowego. Margines dla hipotezy *noninferiority* wynosił -5 liter dla dolnego marginesu 95%CI (test jednostronny przy $\alpha = 0,1$). Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji uwzględniającej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, dla których dostępne były wartości początkowe BCVA i ≥ 1 wynik w trakcie terapii (mITT). Brakujące dane imputowano metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF, *last observation carried forward*). Ocenę skuteczności BRO w schemacie q12w (po zmianie schematu podawania BRO – wydłużeniu

odstępu z q8w na q12w) przeprowadzono u pacjentów, dla których dostępne były dane w 32., 44. i 56. tygodniu badania.

Do badania zrandomizowano 90 pacjentów, jednak jeden z pacjentów z grupy AFL nie otrzymał leczenia, w związku z czym wyniki analizowano w odniesieniu do 89 pacjentów. Dodatkowo, z uwagi iż jeden z pacjentów zrandomizowanych do grupy BRO, w skutek pomyłki, otrzymywał AFL przez cały okres badania wyniki analizowano dla 44 pacjentów w grupie BRO i 45 w grupie AFL, co zgodne jest metodologicznie z założeniami analizy *non-inferiority*. Populacje w obu grupach badania były porównywalne pod kątem charakterystyki wyjściowej pacjentów odnoszącej się do parametrów funkcjonalnych i anatomicznych (Tabela 4). Okres obserwacji wynosił 56 tygodni.

Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane) w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych domenach (Tabela 3). Szczegółową ocenę wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks C) zaś szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania przedstawiono w aneksie (Aneks B).

Tabela 3.
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					Podsumowanie
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
HAWK	N	N	N	N	N	N
HARRIER	N	N	N	N	N	N
OSPREY	N	N	N	N	N	N

W – wysokie; **N** – niskie;
 Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;
 Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;
 Domena 3: Kompletność danych;
 Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;
 Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku.

Tabela 4.
Wyjściowa charakterystyka populacji badań HAWK, HARRIER, OSPREY

	HAWK		HARRIER		OSPREY	
Faza badania	III		III		II	
Okres obserwacji [tyg.]	96		96		56	
Cecha populacji	BRO 6 mg	AFL 2 mg	BRO 6 mg	AFL 2 mg	BRO 6 mg	AFL 2 mg
Liczba pacjentów	360	360	370	369	44	45
Wiek w latach, średnia (SD)	77 (9)	76 (9)	75 (9)	76 (8)	79 (10)	77 (9)
BCVA, średnia liczba liter (SD)	60,8 (13,7)	60,0 (13,9)	61,5 (12,6)	60,8 (12,9)	54,1 (13,9)	55,6 (12,3)
CST, średnia [μ m] (SD)	463,1 (166,6)	457,9 (146,4)	473,6 (171,4)	465,3 (151,2)	490,1 (149,2)	495,7 (144,6)
Obszar objęty CNV, średnia [mm^2] (SD)	4,6 (4,1)	4,4 (3,7) ^b	2,6 (2,8)	2,9 (4,0)	bd	bd
Schemat leczenia	3 comiesięczne dawki nasycające BRO lub AFL w iniekcji doszklistkowej (w zależności od przydzielonej interwencji), następnie:					
	q12w/q8w ^a	q8w	q12w/q8w ^a	q8w	3 dawki q8w, później q12w	q8w
Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane	Niskie		Niskie		Niskie	

a) Schemat q12w stosowano u pacjentów bez aktywności choroby w 16 tyg., q8w w przypadku pacjentów z aktywną chorobą w 16. tygodniu. Pacjenci, którzy byli leczeni w schemacie q8w pozostawali na nim do końca badania. Pacjenci leczeni q12w, mogli przejść na schemat q8w w przypadku stwierdzenia aktywności choroby na kolejnych wizytach kontrolnych.

b) Dane dostępne dla 359 pacjentów.

4. Wyniki analizy klinicznej

4.1. Porównanie BRO względem AFL

4.1.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

Metaanaliza wyników wykazała, że terapia BRO pozwala na uzyskanie nie gorszej poprawy BCVA (mierzonej liczbą dodatkowo przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w stosunku do AFL. Wyniki po zastosowaniu obu terapii były zbliżone zarówno po pierwszym roku (WMD = -0,49 [-1,75; 0,76]), jak i po dłuższym 2-letnim okresie obserwacji (WMD = 0,01 [-1,46; 1,49]) (Tabela 5; Wykres 1; Wykres 2; Aneks D.1.1.1).

W analizowanych badaniach w przypadku zastosowania schematu q12w (BRO) ocena BCVA była przeprowadzana 1 miesiąc po podaniu leku, z kolei u pacjentów stosujących schemat q8w (BRO lub AFL), ocenę przeprowadzano 2 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu. W celu uwzględnienia tych różnic kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniach była średnia zmiana BCVA w okresie 36–48. tygodni w stosunku do wartości wyjściowej. Uzyskany wynik metaanalizy dla porównania BRO i AFL był zbliżony do wyniku dla pierwszorzędnego punktu końcowego, potwierdzając tym samym stwierdzenie, że BRO jest nie gorszy od AFL w odniesieniu do poprawy BCVA (Tabela 5; Wykres 3; Aneks D.1.1.1).

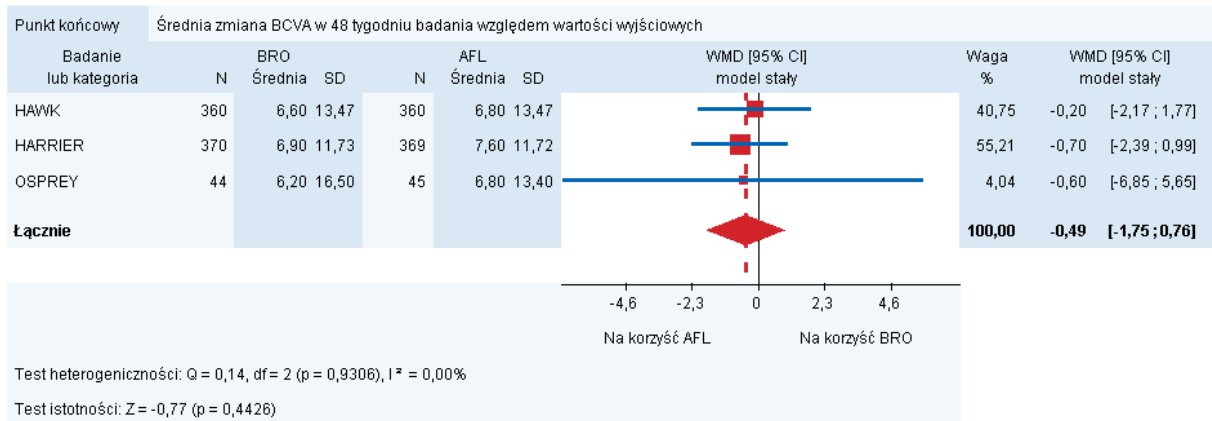
Tabela 5. Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs AFL – populacja ogólna

Okres obserwacji	N badań	BRO		AFL		BRO vs AFL	p/Th [I ² % (p)]
		Nb	Średnia (SE)	Nk	Średnia (SE)	MD/WMD [95% CI]	
Analiza <i>mITT</i>							
48 tygodni	3	774	-	774	-	WMD = -0,49 [-1,75; 0,76]	0% (0,93)
36–48 tygodni	2	730	-	729	-	WMD = -0,69 [-1,92; 0,53]	0% (0,34)
56 tygodni	1	44	4,9 (2,70)	45	7,3 (2,00)	MD = -2,40 [-8,98; 4,18]	bd
96 tygodni	2	730	-	729	-	WMD = 0,01 [-1,46; 1,49]	0% (0,47)
Analiza <i>per-protocol</i> (LOCF) dla I rzędowego punktu końcowego							
48 tygodni	2	679	-	653	-	WMD = -0,55 [-1,89; 0,78]	0% (0,66)

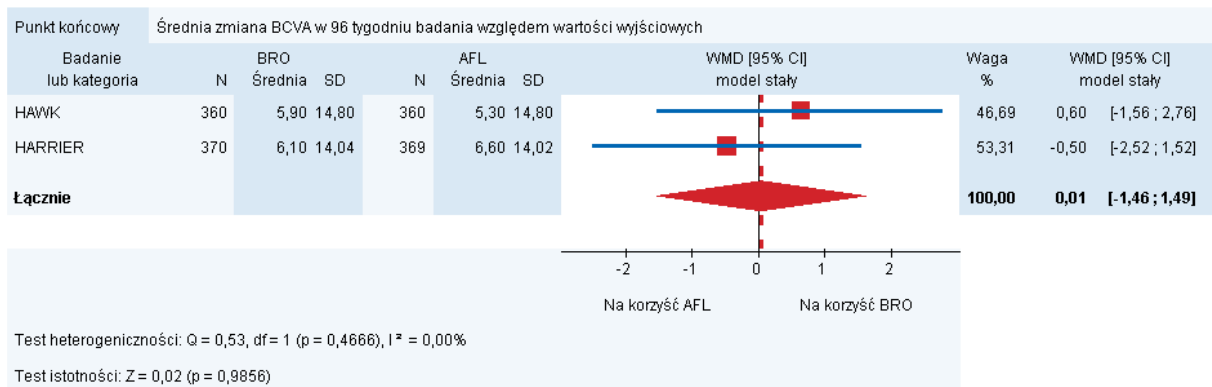
a) W przypadku metaanalizy podawano wynik testu heterogeniczności, w przypadku badania pierwotnego wartość p podaną przez autorów badania.

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść BRO, kolorem żółtym brak IS różnic pomiędzy BRO vs AFL, zaś kolorem czerwonym IS wyniki na korzyść AFL.

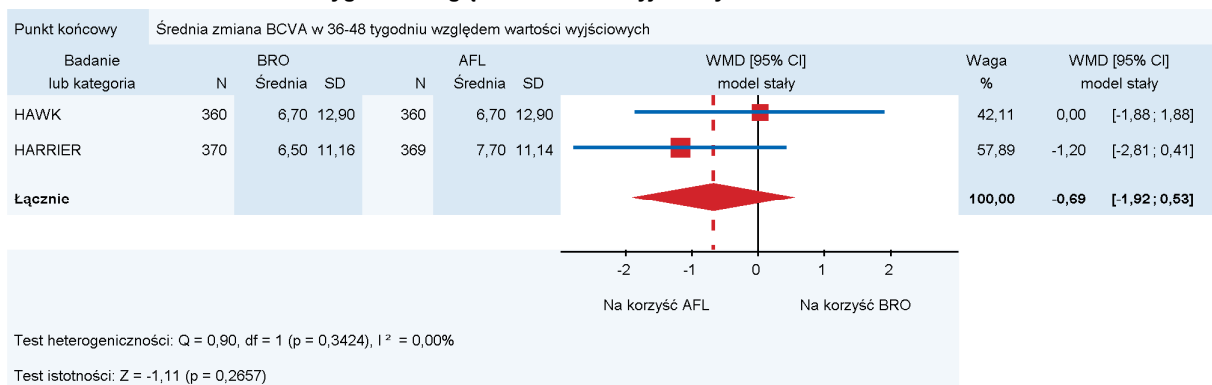
Wykres 1.
Średnia zmiana BCVA w 48 tygodniu badania względem wartości wyjściowych



Wykres 2.
Średnia zmiana BCVA w 96 tygodniu badania względem wartości wyjściowych



Wykres 3.
Średnia zmiana BCVA w 36–48 tygodniu względem wartości wyjściowych

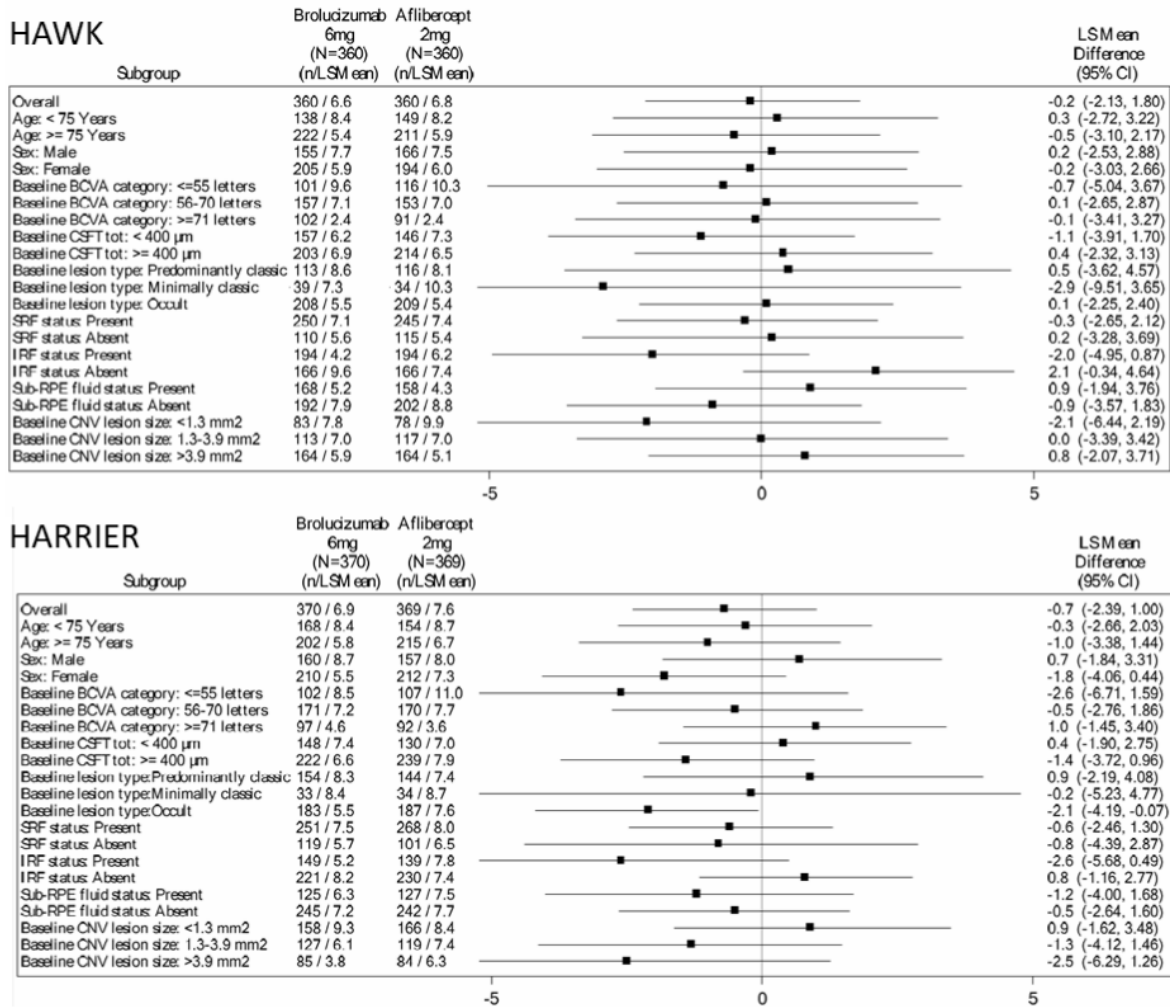


Analiza warstwowa wykazała, że obserwowana zależność była zachowana we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym u pacjentów w wieku <75 lat i ≥ 75 lat oraz ze średnią wyjściową BCVA ≤ 55 , 55–71 i ≥ 71 liter (Wykres 4; Aneks D.1.1.2).

Wyniki fazy przedłużonej do badania HAWK wskazują, że BRO w dodatkowej 24-tygodniowej obserwacji przyczynia się do nieznacznej poprawy BCVA w stosunku do wartości obserwowanej na początku fazy przedłużonej badania (Aneks D.2.1).

Wykres 4.

Wyniki analizy w podgrupach dla pierwszorzędnego punktu końcowego (zmiana BCVA względem baseline po 48 tygodniach) [15]



Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę BCVA o ≥ 15 liter [20, 21], nie różnił się w sposób istotny statystycznie w grupie stosującej BRO w stosunku do grupy AFL, zarówno po krótszej 48-tygodniowej obserwacji (RR = 1,14 [0,84; 1,54]), jak i w dłuższym 96-tygodniowym okresie obserwacji (RR = 1,08 [0,80; 1,47]). Podobnie odsetek pacjentów z istotnym pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter był zbliżony w obu analizowanych grupach (RR = 0,97 [0,63; 1,52] i RR = 1,00 [0,70; 1,43] odpowiednio dla 48- i 96-tygodniowego okresu obserwacji) (Tabela 6; Wykres 5; Wykres 6; Wykres 7; Wykres 8; Aneks D.1.1.1).

Tabela 6.
Poprawa / pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs ALF

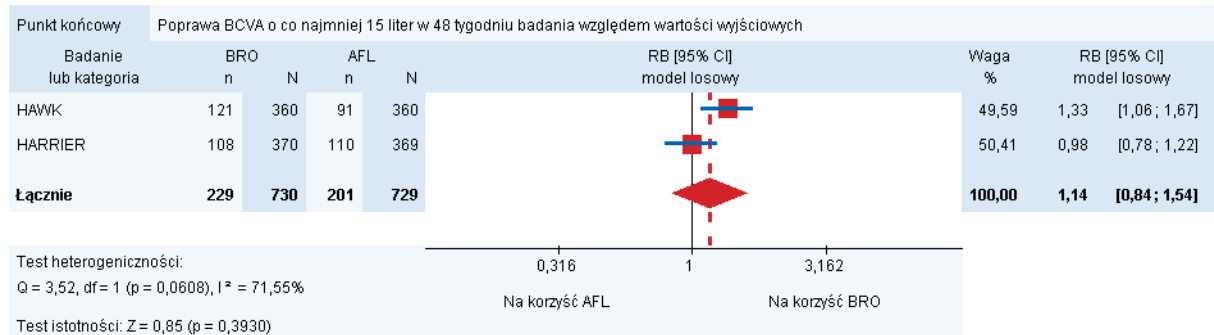
Okres obserwacji	N badań	BRO		AFL		BRO vs AFL		Th [I ² % (p)]
		n/N	%	n/N	%	RR [95%CI]	RD [95%CI]	
Poprawa BCVA o ≥ 15 liter								
48 tygodni	2	229/730	31,4	201/729	27,6	1,14 [0,84; 1,54]	0,04 [-0,05; 0,13]	72% (0,06)

Okres obserwacji	N badań	BRO		AFL		BRO vs AFL		
		n/N	%	n/N	%	RR [95%CI]	RD [95%CI]	Th [I ² % (p)]
96 tygodni	2	231/730	31,6	213/729	29,2	1,08 [0,80; 1,47]	0,02 [-0,07; 0,12]	74% (0,05)
Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter								
48 tygodni	2	37/730	5,1	38/729	5,2	0,97 [0,63; 1,52]	-0,003 [-0,03; 0,02]	0% (0,39)
96 tygodni	2	55/730	7,5	55/729	7,5	1,00 [0,70; 1,43]	-0,0003 [-0,03; 0,03]	0% (0,69)

Kolorem **zielonym** oznaczono IS wyniki na korzyść BRO, kolorem **żółtym** brak IS różnic pomiędzy BRO vs AFL, zaś kolorem **czerwonym** IS wyniki na korzyść AFL.

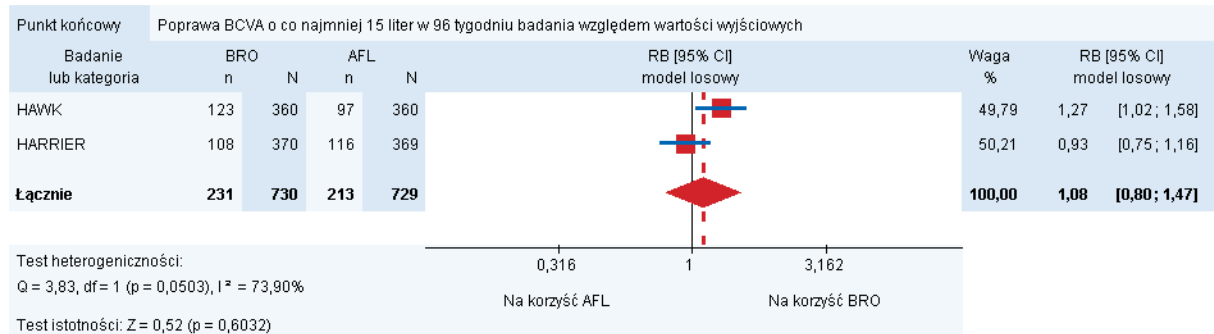
Wykres 5.

Poprawa BCVA o co najmniej 15 liter w 48 tygodniu badania względem wartości wyjściowych



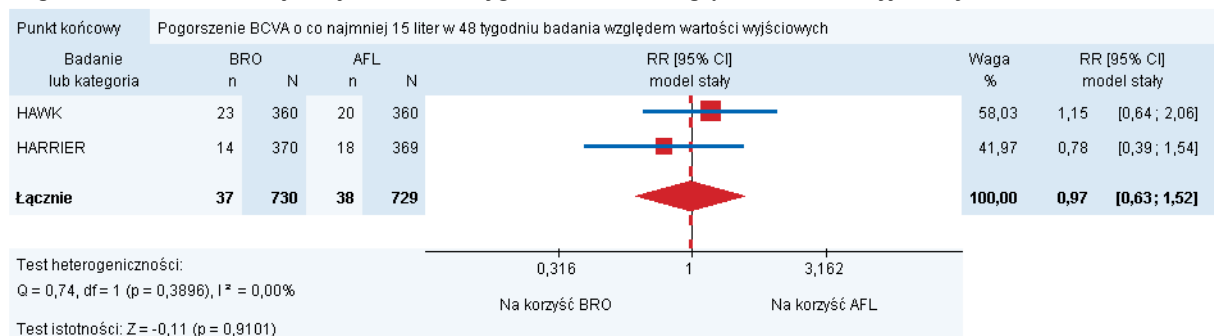
Wykres 6.

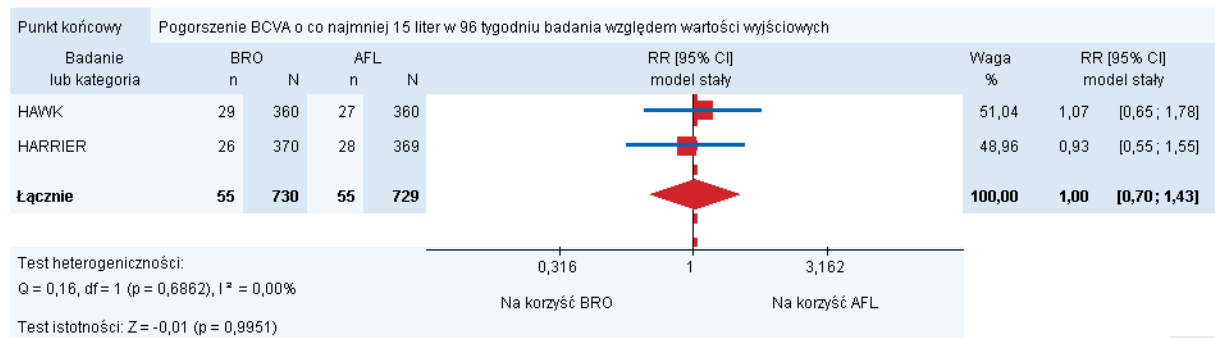
Poprawa BCVA o co najmniej 15 liter w 96 tygodniu badania względem wartości wyjściowych



Wykres 7.

Pogorszenie BCVA o co najmniej 15 liter w 48 tygodniu badania względem wartości wyjściowych



Wykres 8.**Pogorszenie BCVA o co najmniej 15 liter w 96 tygodniu badania względem wartości wyjściowych****4.1.2. Aktywność choroby**

Ocena punktu końcowego dotyczącego aktywności choroby zaplanowana była w 16. tygodniu badania, tj. na zakończenie fazy wstępnej (8 tyg. po otrzymaniu ostatniej z 3 dawek nasycających). Aktywność choroby w 16. tygodniu oceniana była przez lekarza podlegającego zaślepieniu, a zdefiniowana była jako:

- pogorszenie BCVA o ≥ 5 liter w stosunku do wartości wyjściowej;
- pogorszenie BCVA o ≥ 3 litery i zwiększenie CST o $\geq 75 \mu\text{m}$ w stosunku do 12. tygodnia obserwacji;
- pogorszenie BCVA o ≥ 5 liter związane z aktywnością wAMD w stosunku do 12. tygodnia obserwacji;
- wystąpienie nowych lub pogorszenie obecnych cyst śródsiatkówkowych lub IRF w stosunku do 12. tygodnia obserwacji.

Metaanaliza wyników wykazała, że istotnie mniej pacjentów leczonych BRO wykazuje aktywność choroby w badanym oku w stosunku do chorych otrzymujących AFL w 16. tygodniu obserwacji (RR = 0,70 [0,59; 0,83]; NNT = 10 [7; 19]) (Tabela 7; Wykres 9; Aneks D.1.2).

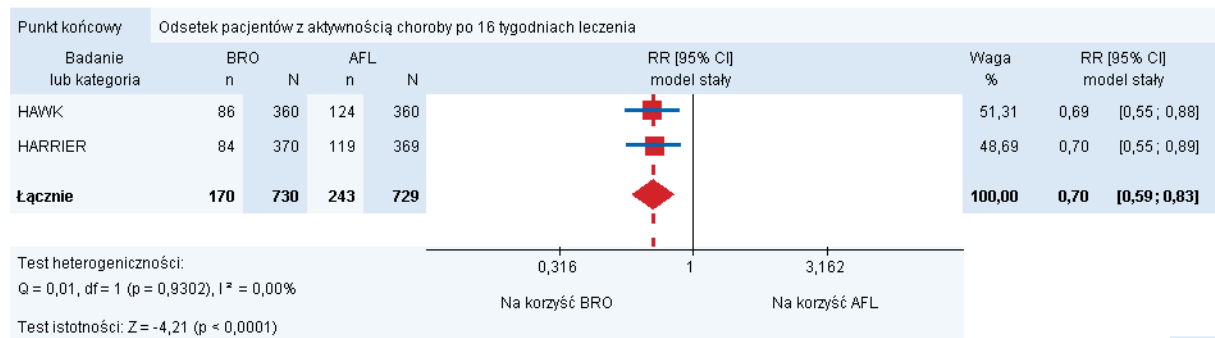
Tabela 7.**Odsetek pacjentów z aktywnością choroby po 16 tygodniach leczenia dla porównania BRO vs AFL**

Okres obserwacji	N badań	BRO		AFL		BRO vs AFL		
		n/N	%	n/N	%	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	Th [I ² % (p)]
16 tygodni	2	170/730	23,3	243/729	33,3	0,70 [0,59; 0,83]	10 [7; 19]	0% , (0,93)

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

Kolorem **zielonym** oznaczono IS wyniki na korzyść BRO, kolorem **żółtym** brak IS różnic pomiędzy BRO vs AFL, zaś kolorem **czerwonym** IS wyniki na korzyść AFL.

Wykres 9.
Odsetek pacjentów z aktywnością choroby po 16 tygodniach leczenia



4.1.3. Dawkowanie

4.1.3.1. Utrzymanie terapii BRO w schemacie dawkowania q12w

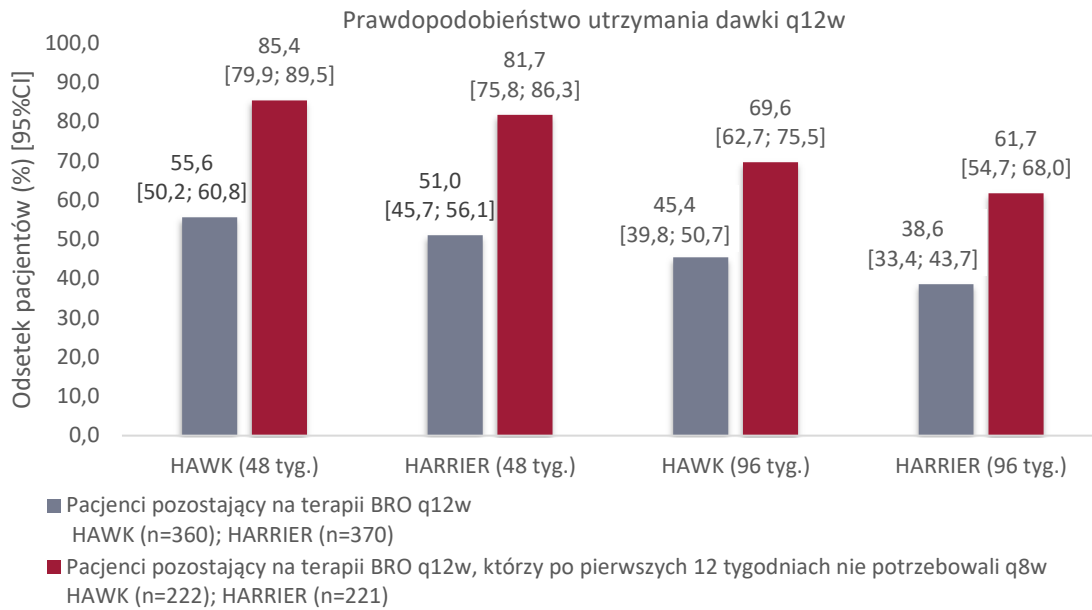
Po pierwszym roku terapii prawdopodobieństwo pozostania (estymacja Kaplana-Meiera) w dłuższym, 12-tygodniowym, schemacie dawkowania wynosiło 56% i 51% odpowiednio w badaniu HAWK i HARRIER. W 2-letnim okresie obserwacji prawdopodobieństwo pozostania na terapii BRO q12w wynosiło odpowiednio 45,4% i 38,6% (Wykres 10).

Ponadto – spośród pacjentów, u których po pierwszych 3 miesiącach nie było konieczne zastosowanie BRO w schemacie q8w – prawdopodobieństwo pozostania na dłuższym, 12-tygodniowym schemacie dawkowania po 1. roku terapii wynosiło ponad 80% a po dwóch latach ponad 60% (Wykres 10).

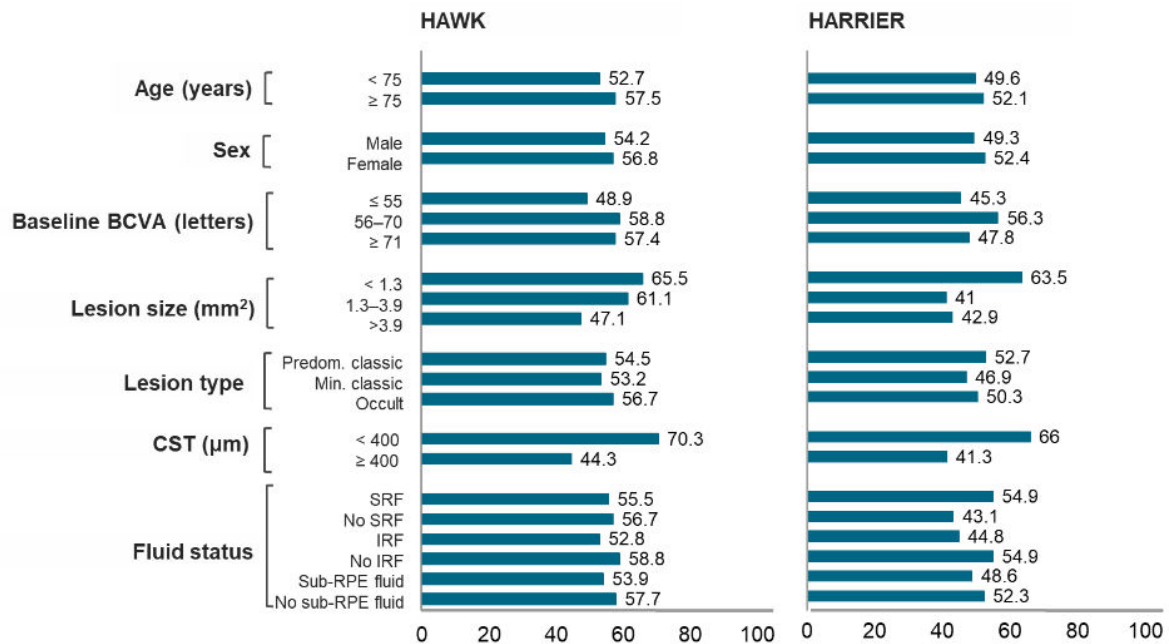
Wyniki te należy analizować mając w pamięci fakt, że protokół badawczy konserwatywnie nie zezwalał na powrót do schematu dawkowania q12w jeżeli pacjent, w przypadku wykrycia aktywności choroby, przeszedł na q8w. Ponowne wydłużenie czasu do następnego podania nie było możliwe nawet jeśli stan pacjenta z zastosowaniem częstszych podań uległ stabilizacji i/lub poprawie. Pozwala to sądzić, że w rzeczywistej praktyce klinicznej odsetek pacjentów, u których możliwe będzie zastosowanie schematu q12w, może być wyższy, gdyż częstość podawania uzależniona będzie od faktycznej potrzeby.

Wyniki analizy warstwowej wskazują, że utrzymanie reżimu q12w w 1. roku terapii nie zależy od charakterystyki wyjściowej pacjentów, niemniej jednak u chorych z niższą wyjściową CST (<400 µm) oraz niewielką rozległością zmiany CNV (<1,3 mm) obserwowano numerycznie największy odsetek pacjentów przyjmujących stale iniekcje kwartalne (Wykres 11).

Wykres 10.
Odsetek pacjentów pozostających na terapii BRO q12w (estymacje na podstawie krzywej Kaplan-Meiera)



Wykres 11.
Odsetek pacjentów pozostających na terapii BRO q12w do 48 tyg. w poszczególnych podgrupach (estymacje na podstawie krzywej Kaplan-Meiera) [15]



4.1.3.2. Średnia liczba iniekcji

W pierwszym roku terapii pacjentom leczonym BRO podano średnio 6,2 iniekcji leku, a w przypadku AFL 6,7 iniekcji.

Metaanaliza wyników wykazała, że po 2 latach terapii średnia liczba iniekcji doszkliskowych była istotnie statystycznie niższa w przypadku podania BRO niż AFL (WMD = -1,20 [-1,48; -0,92]) (Tabela 8; Aneks D.1.3.1).

Tabela 8.
Średnia liczba iniekcji leku dla porównania BRO vs AFL

Okres obserwacji	N badań	BRO		AFL		BRO vs AFL	p
		Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	WMD [95% CI]	
48 tygodni	2	730	6,2	729	6,7	-0,5	bd
96 tygodni	2	730	10,5 (2,6)	729	11,7 (2,8)	-1,20 [-1,48; -0,92]^a	bd

a) Obliczenia własne.

Kolorem **zielonym** oznaczono IS wyniki na korzyść BRO, kolorem **żółtym** brak IS różnic pomiędzy BRO vs AFL, zaś kolorem **czerwonym** IS wyniki na korzyść AFL.

4.1.4. Parametry anatomiczne oka

4.1.4.1. Grubość siatkówki

Metaanaliza wyników badań wykazała, że grubość siatkówki w polu centralnym (CST), a więc w obszarze o średnicy 1 mm od dołka środkowego, była istotnie statystycznie mniejsza u pacjentów leczonych BRO w stosunku do chorych otrzymujących AFL, co zgodne jest z celem terapeutycznym. Różnica ta była istotna statystycznie zarówno w krótszym, 48-tygodniowym (WMD = -39,23 μ m [-52,06; -26,39]), jak i dłuższym 96-tygodniowym okresie obserwacji (WMD = -28,34 μ m [-44,30; -12,38]) (Tabela 9; Wykres 12, Wykres 13, Aneks D.1.4.1).

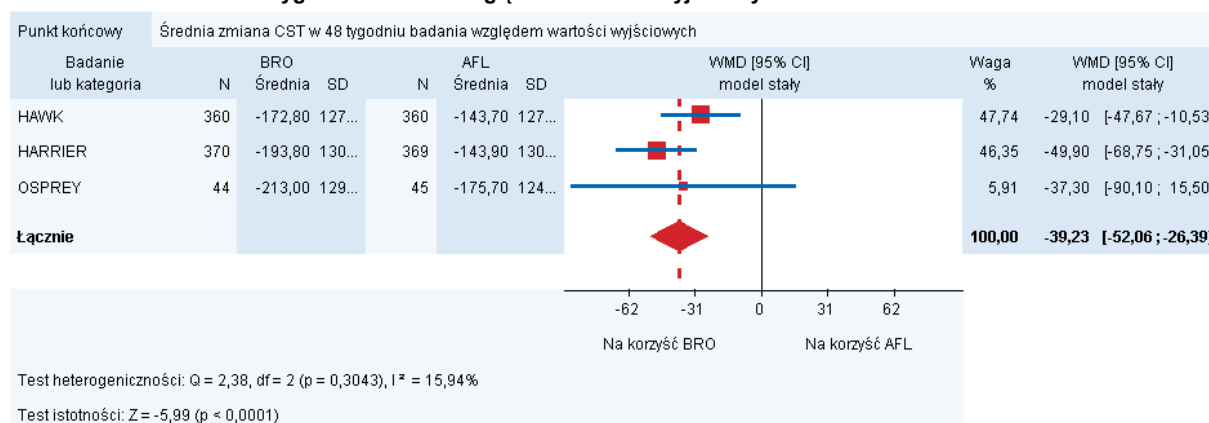
Tabela 9.
Średnia zmiana CST [μ m] względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs AFL

Okres obserwacji	N badań	BRO		AFL		BRO vs AFL	p/Th ^a [I ² % (p)]
		Nb	Średnia (SE)	Nk	Średnia (SE)	MD/WMD [95% CI]	
48 tygodni	3	774	-	774	-	WMD = -39,23 [-52,06; -26,39]	16% , p=0,30
56 tygodni	1	44	-196,8 (20,4)	45	-180,4 (18,1)	MD = -16,4 [-69,91; 37,11]	bd
96 tygodni	2	730	-	729	-	WMD = -28,34 [-44,30; -12,38]	0% , p=0,46

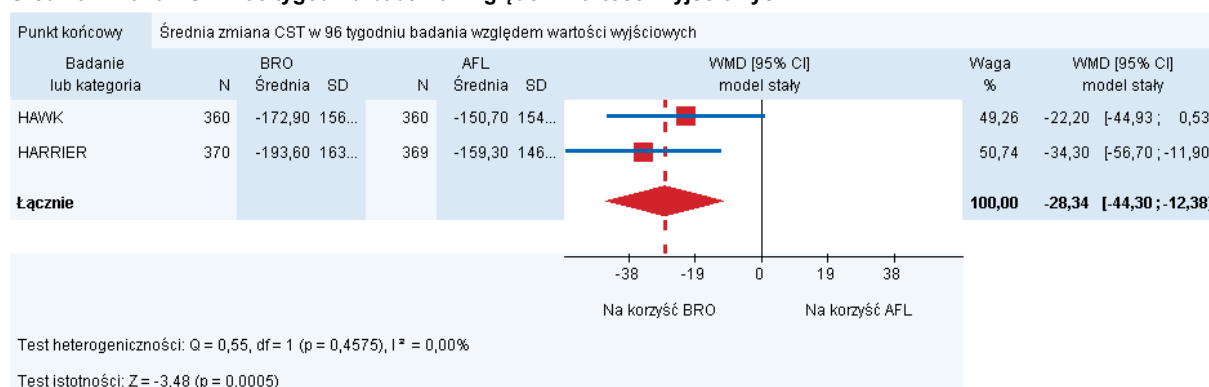
a) W przypadku metaanalizy podawano wynik testu heterogeniczności, w przypadku badania pierwotnego wartość p podaną przez autorów badania.

Kolorem **zielonym** oznaczono IS wyniki na korzyść BRO, kolorem **żółtym** brak IS różnic pomiędzy BRO vs AFL, zaś kolorem **czerwonym** IS wyniki na korzyść AFL.

Wykres 12.
Średnia zmiana CST w 48 tygodniu badania względem wartości wyjściowych



Wykres 13.
Średnia zmiana CST w 96 tygodniu badania względem wartości wyjściowych

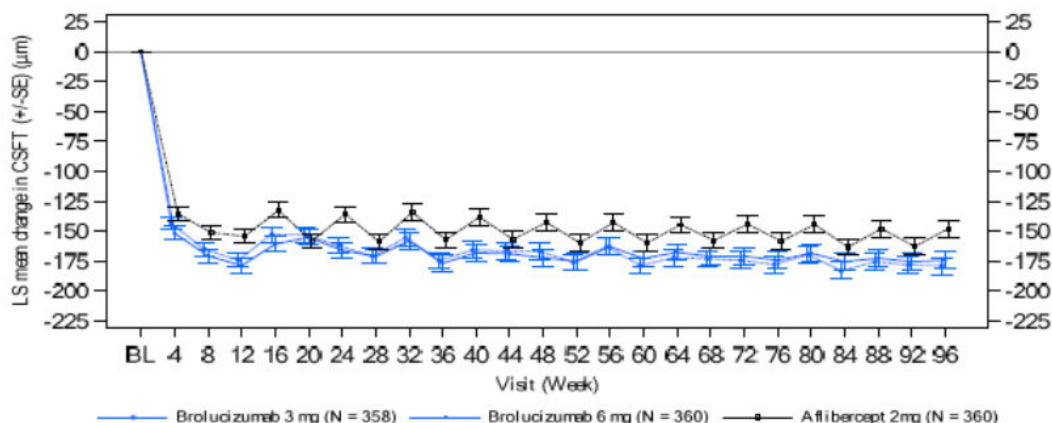


Analiza zmiany grubości siatkówki w czasie (Wykres 14) uwidacznia znaczne fluktuacje grubości w przypadku stosowania terapii AFL zależne od czasu podania leku, w przypadku BRO zmiana jest stabilna, a wahnięcia niewielkie, potwierdzając tym samym dłuższy czas działania preparatu.

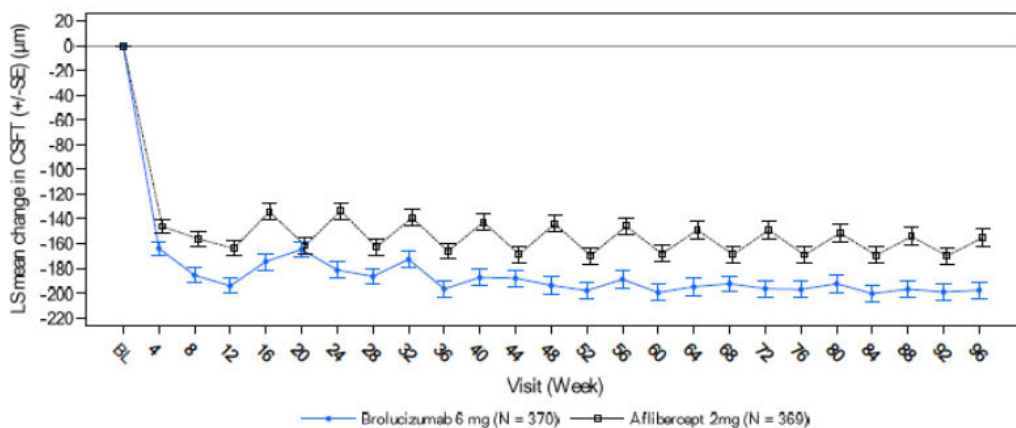
Redukcja CST w grupie otrzymującej BRO została zachowana w dodatkowym 24-tygodniowym okresie obserwacji w przedłużonej fazie badania HAWK i wynosiła $-24,6 \mu\text{m}$ względem wartości z początku fazy przedłużonej (Aneks D.2.1).

Wykres 14.
Średnia zmiana CST [μm] w czasie dla porównania BRO vs AFL w badaniach HAWK i HARRIER

a) HAWK study



b) HARRIER study



4.1.4.2. Obszar neowaskularyzacji

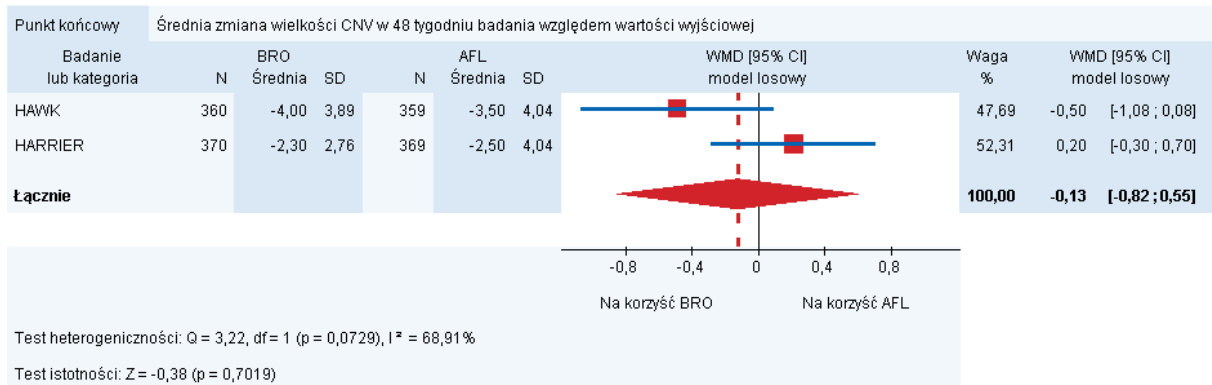
Metaanaliza wyników wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRO i AFL w odniesieniu do wielkości zmiany CNV zarówno w krótszym, 48-tygodniowym (WMD = $-0,13 \text{ mm}^2$ [-0,82; 0,55]), jak i dłuższym 96-tygodniowym okresie obserwacji (WMD = $-0,18 \text{ mm}^2$ [-0,96; 0,60]) (Tabela 10; Wykres 15, Wykres 16, Aneks D.1.4.2).

Tabela 10.
Średnia zmiana wielkości CNV [mm^2] względem wartości wyjściowej dla porównania BRO vs AFL

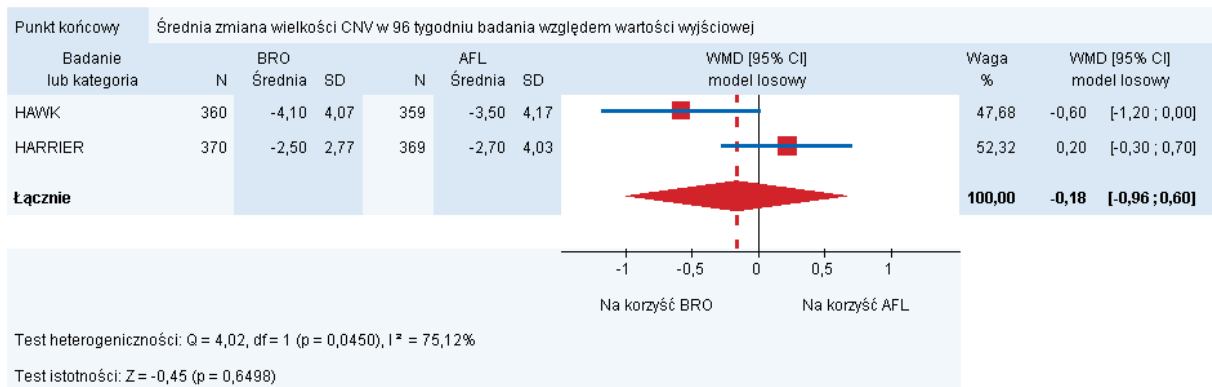
Okres obserwacji	N badań	BRO		AFL		BRO vs AFL	Th [I ² % (p)]
		Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	WMD [95% CI]	
48 tygodni	2	730	-	728	-	-0,13 [-0,82; 0,55]	69% , p=0,07
96 tygodni	2	730	-	728	-	-0,18 [-0,96; 0,60]	75% , p=0,04

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść BRO, kolorem żółtym brak IS różnic pomiędzy BRO vs AFL, zaś kolorem czerwonym IS wyniki na korzyść AFL.

Wykres 15.
Średnia zmiana CNV w 48 tygodniu badania względem wartości wyjściowych



Wykres 16.
Średnia zmiana CNV w 96 tygodniu badania względem wartości wyjściowych



4.1.4.3. Obecność płynu

Metaanaliza wyników wskazuje, że BRO w porównaniu z AFL przyczynia się do istotnego zmniejszenia ryzyka obecności płynu w obrębie siatkówki (IRF i/lub SRF) w leczonym oku, do czego dąży się podczas terapii wAMD. Zależność ta obserwowana była zarówno w krótszym, 48-tygodniowym ($RR = 0,64$ [0,56; 0,73]), jak i dłuższym 96-tygodniowym okresie obserwacji ($RR = 0,65$ [0,55; 0,76]) (Tabela 11; Wykres 17, Wykres 18, Aneks D.1.4.3).

Analiza wyników uwzględniająca szczegółową lokalizację płynu wskazuje, że BRO w porównaniu z AFL przyczynia się do istotnej statystycznie, 50-procentowej redukcji ryzyka obecności SRF niezależnie od długości okresu obserwacji ($RR = 0,50$ [0,41; 0,61] i $RR = 0,50$ [0,40; 0,63], odpowiednio po 48 i 96 tygodniach obserwacji). Z kolei w przypadku IRF nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (Tabela 11; Wykres 19 do Wykres 22; Aneks D.1.4.3).

Ponadto metaanaliza wyników wykazała, że BRO w porównaniu z AFL przyczynia się do istotnego, 39-procentowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia sub-RPEF po 48 tygodniach terapii ($RR = 0,61$ [0,48; 0,77]) oraz 25-procentowego zmniejszenia ryzyka po 96 tygodniach obserwacji ($RR = 0,75$ [0,59; 0,94]) (Tabela 11; Wykres 23, Wykres 24, Aneks D.1.4.3).

Tabela 11.
Odsetek pacjentów z obecnością IRF, SRF lub sub-RPEF dla porównania BRO vs AFL

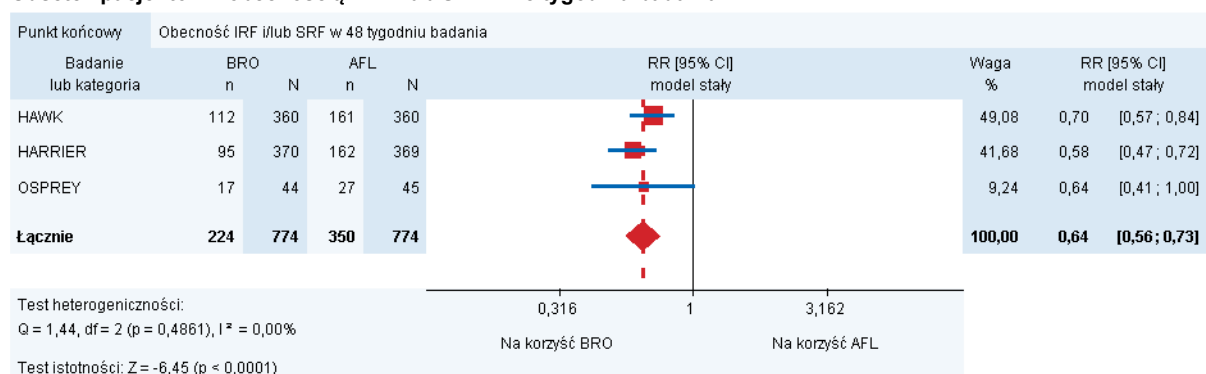
Okres obserwacji	N badań	BRO		AFL		BRO vs AFL		p/Th ^a [I ² % (p)]
		n/N	%	n/N	%	RR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	
IRF i/lub SRF								
48 tygodni	3	224/774	28,9	350/774	45,2	0,64 [0,56; 0,73]	NNT = 7 [5; 9]	0% , p=0,49
56 tygodni	1	29/44	65 ^b	30/45	66 ^b	0,99 [0,74; 1,33]	-0,01 [-0,20; 0,19]	bd
96 tygodni	2	177/730	24,2	274/729	37,6	0,65 [0,55; 0,76]	NNT = 8 [6; 12]	0% , p=0,98
SRF								
48 tygodni	3	124/774	16,0	246/774	31,8	0,50 [0,41; 0,61]	NNT = 7 [5; 9]	0% , p=0,71
56 tygodni	1	10/44	22 ^b	11/45	24 ^b	0,93 [0,44; 1,97]	-0,02 [-0,19; 0,16]	bd
96 tygodni	2	95/730	13,0	189/729	25,9	0,50 [0,40; 0,63]	NNT = 8 [7; 12]	0% , p=0,76
IRF								
48 tygodni	3	132/774	17,1	146/774	18,9	0,90 [0,73; 1,11]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0% , p=0,63
56 tygodni	1	26/44	58,0 ^b	21/45	46,0 ^b	1,27 [0,85; 1,88]	0,12 [-0,08; 0,33]	bd
96 tygodni	2	94/730	12,9	110/729	15,1	0,85 [0,66; 1,10]	-0,02 [-0,05; 0,02]	36% , p=0,21
Sub-RPEF								
48 tygodni	2	97/730	13,3	159/729	21,8	0,61 [0,48; 0,77]	NNT = 12 [9; 22]	0% , p=0,80
96 tygodni	2	101/730	13,8	135/729	18,5	0,75 [0,59; 0,94]	NNT = 23 [13; 132]	0% , p=0,85

a) W przypadku metaanalizy podawano wynik testu heterogeniczności, w przypadku badania pierwotnego wartość p podaną przez autorów badania.

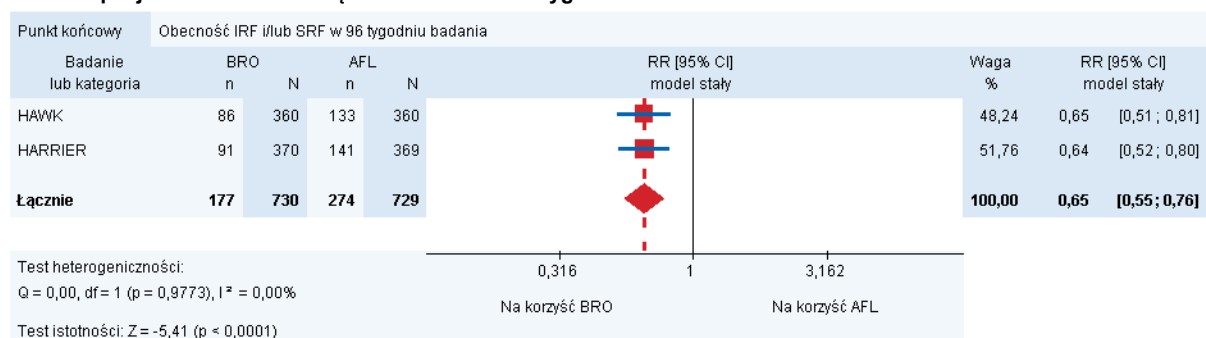
b) Wartość wyznaczona na podstawie wykresu.

Kolorem **zielonym** oznaczono IS wyniki na korzyść BRO, kolorem **żółtym** brak IS różnic pomiędzy BRO vs AFL, zaś kolorem **czerwonym** IS wyniki na korzyść AFL.

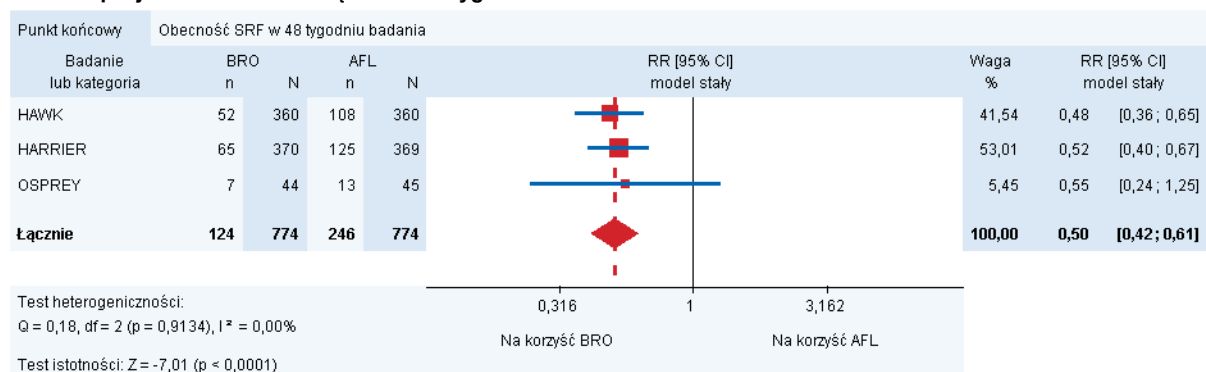
Wykres 17.
Odsetek pacjentów z obecnością IRF i/lub SRF w 48 tygodniu badania



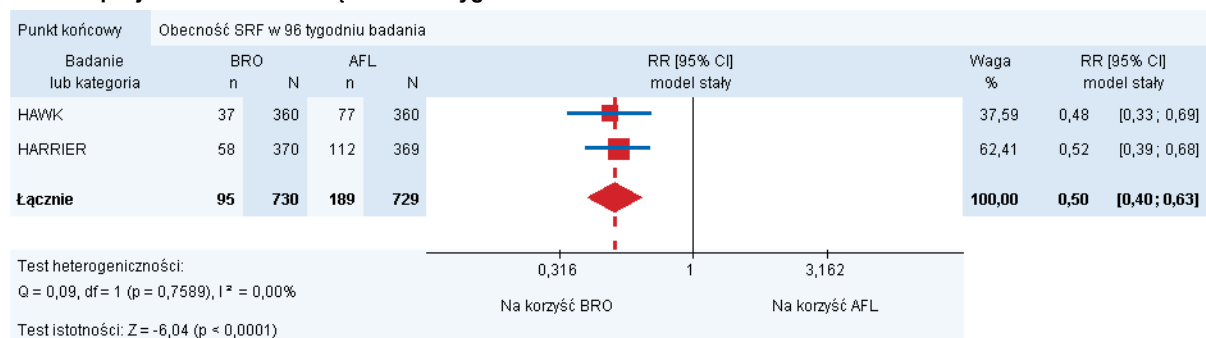
Wykres 18.
Odsetek pacjentów z obecnością IRF i/lub SRF w 96 tygodniu badania



Wykres 19.
Odsetek pacjentów z obecnością SRF w 48 tygodniu badania



Wykres 20.
Odsetek pacjentów z obecnością SRF w 96 tygodniu badania



Wykres 21.
Odsetek pacjentów z obecnością IRF w 48 tygodniu badania

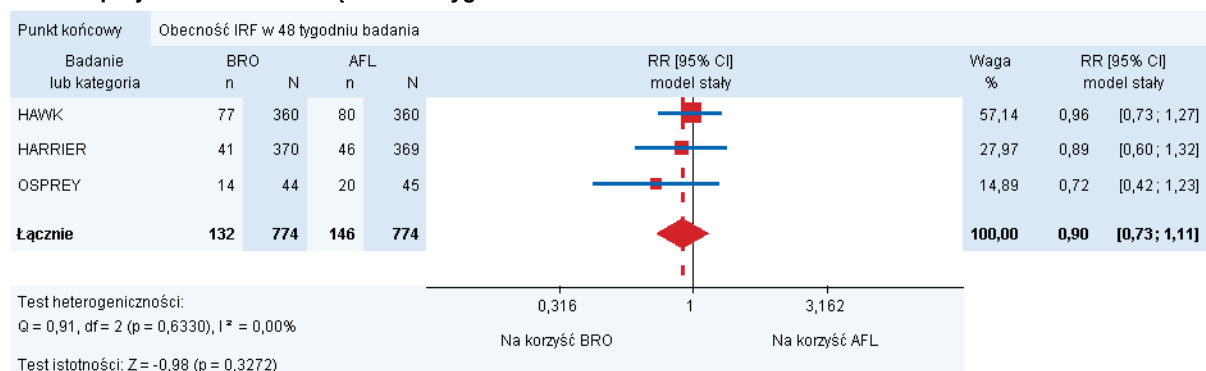


Tabela 12.

Zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 dla porównania BRO vs AFL względem wartości wyjściowych (wynik złożony)

Badanie	OB [tyg]	BRO		AFL		BRO vs AFL	
		N	Mediana (SD)	N	Mediana (SD)	LSMD / MD [95% CI]	p
HAWK (Clinical Trials)	48	324	4,1 (12,58)	317	4,5 (10,64)	LSMD = -0,26 [-1,9; 1,4]	bd
HARRIER (Clinical Trials)		347	4,8 ^a (11,57)	346	3,6 ^a (11,88)	MD = 1,20 [-0,55; 2,95] ^b	bd
HAWK (Clinical Trials)	96	301	3,8 (13,50)	296	2,8 (13,28)	LSMD = 1,05 [-0,9; 3,0]	bd
HARRIER (Clinical Trials)		338	3,8 ^a (14,06)	329	2,6 ^a (13,11)	MD = 1,20 [-0,86; 3,26] ^b	bd

a) Wartość średnia;

b) Obliczenia własne.

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść BRO, kolorem żółtym brak IS różnic pomiędzy BRO vs AFL, zaś kolorem czerwonym IS wyniki na korzyść AFL.

4.1.6. Bezpieczeństwo

4.1.6.1. Ogólny profil bezpieczeństwa

Metaanaliza wyników nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRO i AFL w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zarówno o charakterze okulistycznym, jak i nieokulistycznym. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach. BRO w porównaniu z AFL w istotny statystycznie sposób zwiększało natomiast ryzyko ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych (RR = 2,27 [1,13; 4,58]), przy zmniejszonym ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń o charakterze nieokulistycznym (RR = 0,79 [0,65; 0,95]) (Tabela 13; Aneks D.1.5.1).

Okulistyczne zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z leczeniem występowały z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach. Spośród nich większość stanowiły zdarzenia związane z procedurą podania leku. Zdarzenia niepożądane, które w opinii badacza mogły być związane z lekiem, występowały istotnie częściej w grupie otrzymującej BRO w porównaniu z grupą leczoną AFL (RR = 1,54 [1,02; 2,33]). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do nieokulistycznych zdarzeń uznanych przez badacza za związane z leczeniem, jak i związanych z lekiem (Tabela 13; Aneks D.1.5.1).

Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu (Tabela 13; Aneks D.1.5.1).

Tabela 13.

Zdarzenia niepożądane ogółem i zgony z podziałem na okulistyczne i nieokulistyczne dla porównania BRO vs AFL

Punkt końcowy	OB ^a [tyg.]	N badań	BRO	AFL	BRO vs AFL		
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	p/Th ^a [I ² % (p)]
Zdarzenia niepożądane ogółem							
AE ogółem	96	2	655/730 (89,7)	653/729 (89,6)	1,00 [0,97; 1,04]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd

Punkt końcowy	OB ^a [tyg.]	N badań	BRO	AFL	BRO vs AFL		
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	p/Th ^a [I ² % (p)]
SAE ogółem	56	1	11/44 (25,0)	9/45 (20,0)	1,25 [0,57; 2,72]	0,05 [-0,12; 0,22]	bd
	96	2	174/730 (23,8)	203/729 (27,8)	0,86 [0,72; 1,02]	-0,04 [-0,08; 0,01]	0%, p=0,74
Utrata z badania z powodu AE	56	1	2/44 (4,5)	1/45 (2,2)	2,05 [0,19; 21,75]	0,02 [-0,05; 0,10]	bd
	96	2	32/730 (4,4)	22/729 (3,0)	1,45 [0,85; 2,48]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Zdarzenia niepożądane okulistyczne							
AE ogółem	96	2	390/730 (53,4)	372/729 (51,0)	1,05 [0,95; 1,15]	0,02 [-0,03; 0,08]	bd
AE związane z leczeniem	96	2	169/730 (23,2)	161/729 (22,1)	1,05 [0,87; 1,27]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
AE związane z procedurą podania leku	96	2	138/730 (18,9)	136/729 (18,7)	1,01 [0,82; 1,25]	0,00 [-0,04; 0,04]	bd
AE związane z lekiem	96	2	54/730 (7,4)	35/729 (4,8)	1,54 [1,02; 2,33]	NNH = 38 [19; 694]	bd
SAE ogółem	96	2	25/730 (3,4)	11/729 (1,5)	2,27 [1,13; 4,58]	NNH = 52 [28; 305]	bd
Utrata z badania z powodu AE	96	2	21/730 (2,9)	16/729 (2,2)	1,31 [0,69; 2,49]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Zdarzenia niepożądane nieokulistyczne							
AE ogółem	96	2	565/730 (77,4)	569/729 (78,1)	0,99 [0,94; 1,05]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd
AE związane z leczeniem	96	2	12/730 (1,7)	12/729 (1,7)	1,00 [0,45; 2,21]	-0,00 [-0,01; 0,01]	bd
AE związane z lekiem	96	2	6/730 (0,8)	4/729 (0,5)	1,50 [0,42; 5,29]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
SAE ogółem	96	2	153/730 (21,0)	194/729 (26,6)	0,79 [0,65; 0,95]	NNT = 18 [10; 78]	bd
Zgony							
ogółem	56	1	1/44 (2,3)	0/45 (0)	3,07 [0,13; 73,31]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd
	96	2	12/730 (1,6)	19/729 (2,6)	0,63 [0,31; 1,29]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd

Wyniki po 56 tyg. pochodzą z badania OSPREY, po 96 tyg. z badań HAWK/HARRIER

a) W przypadku metaanalizy podawano wynik testu heterogeniczności, w przypadku badania pierwotnego wartość p podaną przez autorów badania.

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść BRO, kolorem żółtym brak IS różnic pomiędzy BRO vs AFL, zaś kolorem czerwonym IS wyniki na korzyść AFL.

4.1.6.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono najczęściej występujące okulistyczne zdarzenia niepożądane, które wybrano na podstawie informacji zawartych w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego (dla

zarejestrowanych inhibitorów VEGF, tj. BRO, AFL, ranibizumab (RAN)) – raportowane jako okulistyczne zdarzenia niepożądane występujące bardzo często.

Spośród analizowanych zdarzeń niepożądanych, w dłuższym 96-tygodniowym okresie obserwacji, najczęściej raportowano (z częstością $\geq 5\%$ przynajmniej w jednym z ramion): krwotok spojówkowy, zmniejszoną ostrość widzenia, ból oka, męty w ciele szklistym, suchość oka, zaćmę (Tabela 14; Aneks D.1.5.2).

Wyniki analizy wskazują, że BRO w porównaniu z AFL przyczynia się do istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia mętów w ciele szklistym w 96-tygodniowym okresie obserwacji (RR = 1,76 [1,04; 2,98]). Jednocześnie terapia BRO w porównaniu z AFL związana jest z mniejszym ryzykiem wystąpienia zaćmy (RR = 0,55 [0,36; 0,85]) oraz zaćmy lub zmętnienia soczewki (RR = 0,61 [0,43; 0,88]) (Tabela 14; Aneks D.1.5.2).

Tabela 14.
Wybrane szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania BRO vs AFL

Punkt końcowy	AE/ SAE	OB. [tyg.]	N badań	BRO	AFL	BRO vs AFL		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	
Krwotok spojówkowy	AE	56	1	5/44 (11,4)	7/45 (15,6)	0,73 [0,25; 2,13]	-0,04 [-0,18; 0,10]	bd
		96	2	46/730 (6,3)	51/729 (7,0)	0,90 [0,61; 1,32]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
Zmniejszona ostrość widzenia	AE	56	1	4/44 (9,1) ^a	4/45 (8,9)	1,02 [0,27; 3,84]	0,002 [-0,12; 0,12]	bd
		96	2	53/730 (7,3)	54/729 (7,4)	0,98 [0,68; 1,41]	-0,001 [-0,03; 0,03]	bd
	SAE	96	2	2/730 (0,3)	3/729 (0,4)	0,67 [0,11; 3,97]	-0,001 [-0,01; 0,005]	bd
Zmniejszona ostrość widzenia (skumulowane podobne terminy) ^b	AE	96	2	77/730 (10,5)	83/729 (11,4)	0,93 [0,69; 1,24]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
Ból oka	AE	96	2	30/730 (4,1)	40/729 (5,5)	0,75 [0,47; 1,19]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
Odłączenie ciała szklistego	AE	56	1	3/44 (6,8)	3/45 (6,7)	1,02 [0,22; 4,80]	0,002 [-0,10; 0,11]	bd
		96	2	29/730 (4,0)	24/729 (3,3)	1,21 [0,71; 2,05]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Krwotok w obrębie siatkówki	AE	96	2	30/730 (4,1)	23/729 (3,2)	1,30 [0,76; 2,22]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Męty w ciele szklistym	AE	56	1	5/44 (11,4) ^b	4/45 (8,9)	1,28 [0,37; 4,45]	0,02 [-0,10; 0,15]	bd
		96	2	37/730 (5,1)	21/729 (2,9)	1,76 [1,04; 2,98]	NNH = 45 [23; 536]	bd
Podrażnienie oka	AE	96	2	13/730 (1,8)	12/729 (1,6)	1,08 [0,50; 2,36]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd

Punkt końcowy	AE/ SAE	OB. [tyg.]	N badań	BRO	AFL	BRO vs AFL		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	
Uczucie obecności ciała obcego w oku	AE	56	1	0/44 (0)	3/45 (6,7)	0,15 [0,01; 2,75]	-0,07 [-0,15; 0,02]	bd
		96	2	5/730 (0,7)	13/729 (1,8)	0,38 [0,14; 1,07]	-0,01 [-0,02; 0,0003]	bd
Nasilone łzawienie	AE	96	2	7/730 (1,0)	8/729 (1,1)	0,87 [0,32; 2,40]	-0,001 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie powiek	AE	96	2	25/730 (3,4)	17/729 (2,3)	1,47 [0,80; 2,70]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Suchość oka	AE	96	2	28/730 (3,8)	37/729 (5,1)	0,76 [0,47; 1,22]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zaćma	AE	56	1	1/44 (2,3)	3/45 (6,7)	0,34 [0,04; 3,15]	-0,04 [-0,13; 0,04]	bd
		96	2	31/730 (4,2)	56/729 (7,7)	0,55 [0,36; 0,85]	NNT = 32 [19; 109]	bd
	SAE	96	2	1/730 (0,1)	1/729 (0,1) ^c	1,00 [0,06; 15,94]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd
Zaćma (skumulowane podobne terminy) ^d	AE	96	2	44/730 (6,0)	72/729 (9,9)	0,61 [0,43; 0,88]	NNT = 30 [17; 109]	bd
Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego ^e	AE	96	2	26/730 (3,6) ^e	30/729 (4,1) ^e	0,87 [0,52; 1,45]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd

Wyniki po 56 tyg. pochodzą z badania OSPREY, po 96 tyg. z badań HAWK/HARRIER

a) Jedno zdarzenie uznano za zdarzenie związane z zastosowanym leczeniem.

b) Punkt końcowy obejmuje zdarzenia zmniejszenia ostrości widzenia, niewyraźne widzenie i zaburzenia widzenia.

c) Raportowane jako zaćma podtorebkowa.

d) Raportowane jako zaćma lub zmętnienie soczewki.

e) W tabeli 8.5-1 na str.97 raportu FDA raportowano nieco odmiennie wyniki BRO: 28/730 (3,8%), AFL: 33/729 (4,5%); brak wyjaśnienia wspomnianej nieścisłości, niemniej różnica w wyniku nie wpływa na wnioskowanie o względnym bezpieczeństwie dla tego punktu końcowego.

Kolorem **zielonym** oznaczono IS wyniki na korzyść BRO, kolorem **żółtym** brak IS różnic pomiędzy BRO vs AFL, zaś kolorem **czernym** IS wyniki na korzyść AFL.

4.1.6.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania należą zdarzenia okulistyczne, które mogą wystąpić po doszkliskowym podaniu anty-VEGF (zapalenie wewnątrzgałkowe, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, przedarcie nabłonka barwnikowego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, zaćma urazowa, niedrożność tętnicy siatkówki) oraz zdarzenia o charakterze układowym związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF, takie jak tętnicze zdarzenia zakrzepowozatorowe, czy krwotoki niedotyczące oczu.

Skumulowane wyniki badań HAWK i HARRIER wskazują, że z terapią BRO w porównaniu z AFL związane jest zwiększone ryzyko zapalenia wewnątrzgałkowego ogółem (RR = 5,33 [2,24; 12,66]), w tym ryzyko zapalenia błony naczyniowej oka (RR = 10,98 [1,42; 84,87]). Należy jednak dodać, że zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów badań, większość zdarzeń miało charakter łagodny do umiarkowanego i poddawało się leczeniu miejscowymi kortykosteroidami lub lekami przeciwzapalnymi. Innym zdarzeniem raportowanym u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych BRO było przedarcie nabłonka barwnikowego (RR = 2,50 [1,11; 5,63]), niemniej zdarzenia

uznane przez badacza za związane z lekiem raportowano z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach (Tabela 15; Aneks D.1.5.2).

Zdarzenia o charakterze ciężkim raportowano bardzo rzadko bez istotnych różnic pomiędzy interwencjami. Podobnie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych ogółem, okulistycznych, nieokulistycznych, jak i krwotoków nie dotyczących oczu (Tabela 15; Aneks D.1.5.2).

Tabela 15.
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla porównania BRO vs AFL

Punkt końcowy	AE/ SAE	OB. [tyg.]	N badań	BRO	AFL	BRO vs AFL		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	
Zdarzenia niepożądane okulistyczne (w oku badanym) potencjalnie związane z doszkliskowym podaniem anty-VEGF								
Ogółem	AE	96	2	105/730 (14,4)	86/729 (11,8)	1,22 [0,93; 1,59]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd
Zapalenie wewnątrzgałkowe ogółem (intraocular inflammation)		56	1	bd ^a	bd ^a	-	-	-
	AE	96	2	32/730 (4,4)	6/729 (0,8)	5,33 [2,24; 12,66]	NNH = 28 [19; 51]	bd
Zapalenie wnętrza gałki ocznej (endophthalmitis)	AE	96	2	5/730 (0,7)	1/729 (0,1)	4,99 [0,58; 42,63]	0,01 [-0,001; 0,01]	bd
	SAE	96	2	4/730 (0,5)	1/729 (0,1)	3,99 [0,45; 35,65]	0,004 [-0,002; 0,01]	bd
Zapalenie błony naczyniowej oka	AE	96	2	11/730 (1,5)	1/729 (0,1)	10,98 [1,42; 84,87]	NNH = 73 [43; 224]	bd
	SAE	96	2	7/730 (1,0)	0/729 (0)	14,98 [0,86; 261,79]	0,01 [0,002; 0,02]	bd
Zapalenie tęczówki		56	1	1/44 (2,3) ^b	0/45 (0) ^b	3,07 [0,13; 73,31]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd
	AE	96	2	9/730 (1,2)	2/729 (0,3)	4,49 [0,97; 20,73]	0,01 [0,001; 0,02]	bd
Zapalenie ciała szklстого	AE	96	2	3/730 (0,4)	3/729 (0,4)	1,00 [0,20; 4,93]	-0,00001 [-0,01; 0,01]	bd
	SAE	96	2	1/730 (0,1)	0/729 (0)	3,00 [0,12; 73,42]	0,001 [-0,002; 0,01]	bd
Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego	AE	96	2	28/730 (3,8) ^c	33/729 (4,5) ^c	0,85 [0,52; 1,39]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Przedarcie nabłonka barwnikowego	AE	96	2	20/730 (2,7) ^d	8/729 (1,1) ^d	2,50 [1,11; 5,63]	NNH = 60 [32; 421]	bd
	ZL	96	2	8/730 (1,1)	7/729 (1,0)	1,14 [0,42; 3,13]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
	SAE	96	2	2/730 (0,3)	0/729 (0)	4,99 [0,24; 103,82]	0,003 [-0,002; 0,01]	bd
Odwarstwienie siatkówki	AE	96	2	12/730 (1,6)	7/729 (1,0)	1,71 [0,68; 4,32]	0,01 [-0,005; 0,02]	bd
	SAE	96	2	2/730 (0,3)	2/729 (0,3)	1,00 [0,14; 7,07]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd

Punkt końcowy	AE/ SAE	OB. [tyg.]	N badań	BRO	AFL	BRO vs AFL		P
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	
Przedarcie siatkówki	SAE	96	2	2/730 (0,3)	1/729 (0,1)	2,00 [0,18; 21,98]	0,001 [-0,003; 0,01]	bd
Zaćma pourazowa	AE	96	2	1/730 (0,1)	0/729 (0)	3,00 [0,12; 73,42]	0,001 [-0,002; 0,01]	bd
	SAE	96	2	1/730 (0,1)	0/729 (0)	3,00 [0,12; 73,42]	0,001 [-0,002; 0,01]	bd
Niedrożność tętnicy siatkówki	AE	96	2	6/730 (0,8)	1/729 (0,1)	5,99 [0,72; 49,65]	0,01 [-0,0002; 0,01]	bd
	SAE	96	2	0/730 (0)	1/729 (0,1)	0,33 [0,01; 8,16]	0,00 [-0,001; 0,01]	bd
Tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe								
Ogółem	AE	96	2	33/730 (4,5)	34/729 (4,7)	0,97 [0,61; 1,55]	-0,001 [-0,02; 0,02]	bd
W oku badanym	AE	96	2	9/730 (1,2)	3/729 (0,4)	3,00 [0,81; 11,02]	0,01 [-0,001; 0,02]	bd
Nieokulistyczne	AE	96	2	22/730 (3,0)	30/729 (4,1)	0,73 [0,43; 1,26]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Krwotoki nietoczące oczu								
Ogółem	AE	96	2	52/730 (7,1)	57/729 (7,8)	0,91 [0,63; 1,31]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd

Wyniki po 56 tyg. pochodzą z badania OSPREY, po 96 tyg. z badań HAWK/HARRIER

ZL – zdarzenie niepożądane uznane za związane z lekiem.

a) W badaniu OSPREY raportowano zapalenie oka związane z leczeniem (*eye inflammation*) występujące z częstością: 1/44 (2,3) w ramieniu BRO; 0/45 w ramieniu AFL; RR = 3,07 [0,13; 73,31]; RD = 0,02 [-0,04; 0,08].

b) Raportowane jako zapalenie tęczówki (*iridocyclitis*) związane z leczeniem.

c) W tabeli 8.4.4-1 na str.91 raportu FDA raportowano nieco odmienne wyniki BRO: 26/730 (3,6%), AFL: 30/729 (4,1%); brak wyjaśnienia wspomnianej nieścisłości niemniej różnica w wyniku nie wpływa na wnioskowanie o względnym bezpieczeństwie dla tego punktu końcowego.

d) W raporcie EMA, na str. 96 podano inne wartości dla tego punktu końcowego, tj. 0,5% dla BRO i 1,2% dla AFL, z kolei wartości podane na str. 113 (tabela 22.) raportu są tożsame z wynikami z raportu FDA; nie jest do końca jasne, które wartości należy uznać za prawidłowe, niemniej uznano wynik z Raportu FDA za bardziej prawdopodobny, gdyż występuje częściej w analizach.

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść BRO, kolorem żółtym brak IS różnic pomiędzy BRO vs AFL, zaś kolorem czerwonym IS wyniki na korzyść AFL.

5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania BRO oraz AFL 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);
- WHO *Uppsala Monitoring Centre (VigiBase)*,
- towarzystwa naukowego American Academy of Ophthalmology (AAO),
- producenta BRO – Novartis .

Ponadto odnaleziono wyniki badania Baumal 2020 [22] przeprowadzonego w rzeczywistej praktyce klinicznej, prezentującego dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa BRO obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Badanie nie spełniało kryteriów włączenia do podstawowej analizy klinicznej, jednak z uwagi na przedstawienie w nim dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa terapii BRO zdecydowano się na jego uwzględnienie w niniejszym rozdziale.

Nie zidentyfikowano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa doszkliskowego stosowania BRO oraz AFL zarówno na stronach internetowych agencji regulatorowych (EMA i FDA) oraz instytucji krajowych (URPL, MHRA). Agencja EMA w informacji o produkcie BRO umieściła symbol czarnego trójkąta, co oznacza, że produkt poddany jest ścisłemu monitorowaniu przez organy regulacyjne. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania ocenianych interwencji na podstawie aktualnych ChPL obowiązujących na terenie Polski przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego.

Na stronie AAO odnaleziono informację o tym, że firma Novartis rozpoczęła przegląd bezpieczeństwa produktu Beovu (BRO), po doniesieniach o możliwych zdarzeniach niepożądanych występujących po wprowadzeniu leku do obrotu. Przegląd został zainicjowany po wydaniu ostrzeżenia przez American Society of Retinal Specialists (ASRS) dotyczącego zgłoszenia 14 przypadków zapalenia naczyń po iniekcji BRO, w tym 11 przypadków okluzyjnego zapalenia naczyń siatkówki [23]. W trosce o bezpieczeństwo pacjentów, podmiot odpowiedzialny wraz z ekspertami klinicznymi, dokładnie analizuje wszystkie zdarzenia zgłaszane jako ciężka utrata wzroku, niedrożność tętnicy siatkówki i/lub zapalenie naczyń u pacjentów stosujących BRO, w tym u osób, u których wcześniej stosowano inny inhibitor VEGF [24].

Zgodnie z informacją zawartą na stronie producenta leku¹ (<https://www.brolucizumab.info/>), wnioski z zakończonej analizy doniesień dotyczących bezpieczeństwa BRO zebranych po wprowadzeniu leku do obrotu, przeprowadzonej zarówno wewnątrznie oraz przez zewnętrzną komisję ds. bezpieczeństwa, wskazują na możliwe ryzyko wystąpienia rzadkich zdarzeń niepożądanych, takich jak zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożności naczyń siatkówki (Tabela 16), które mogą prowadzić do poważnej utraty wzroku u pacjentów poddanych terapii BRO. Zdarzenia te, obserwowano najczęściej w przebiegu zapalenia wewnątrzgałkowego oka [24].

W oparciu o przeanalizowane dane podmiot odpowiedzialny rozpoczął aktualizację informacji o bezpieczeństwie we współpracy z organami regulacyjnymi. W dniu 22 października 2020 r. zaktualizowano informacje w ChPL Beovu o dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa [25]. Rozpoczęto także prace, które pozwolą zrozumieć przyczyny i potencjalne czynniki ryzyka związane z tymi rzadkimi zdarzeniami niepożądanymi. Ogólny profil bezpieczeństwa BRO pozostaje akceptowalny [24].

Tabela 16.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu BRO do obrotu [24]

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Obejmuje zdarzenia raportowane jako:	Częstość zdarzeń na 10 000 iniekcji
Niedrożność tętnicy siatkówki	niedrożność naczyń siatkówki (tętnicy i żyły), zawał i niedokrwienie oka i siatkówki, zwężenie, zakrzepica i zator	3,0
Zapalenie naczyń siatkówki	-	4,5
Zapalenie naczyń siatkówki i niedrożność tętnicy siatkówki	Zdarzenia raportowane razem	6,14
Łącznie trzy wymienione poniżej zdarzenia szczególnego zainteresowania		13,64
Utrata wzroku (3 zdarzenia)	Ślepota, ślepota jednostronna, przemijająca ślepota, utrata widzenia centralnego	4,86

Obejmuje zdarzenia, które wystąpiły w okresie od wprowadzenia leku do obrotu w październiku 2019 r do 25 września 2020 r. Raportowane zdarzenia niepożądane zostały ocenione przez zewnętrzny komitet ds. bezpieczeństwa.

Na w/w stronie zawarto również zalecenia dla lekarzy i pacjentów stosujących BRO. Podano informację, że wstępne wyniki analizy sugerują, że zdarzenia będące przedmiotem oceny mogą wystąpić już po pierwszej lub drugiej iniekcji, a pacjenci najczęściej zgłaszają zaburzenia widzenia (męty lub niewyraźne widzenie) w ciągu jednego do dwóch tygodni od podania. Lekarze powinni niezwłocznie zareagować w przypadku zgłoszenia przez pacjenta niepożądanych objawów, a w przypadku klinicznych objawów zapalenia wewnątrzgałkowego lub zmiany widzenia po iniekcji, należy wstrzymać podawanie leku i dokonać odpowiedniej oceny diagnostycznej oraz wdrożyć leczenie. Należy ponadto pamiętać, że lek jest przeciwwskazany u pacjentów z czynnymi zakażeniami oka lub jego okolic lub aktywnym zapaleniem wewnątrzgałkowym [24].

W pracy Baumal 2020 przedstawiono wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego (opis serii przypadków), uwzględniającego niekonsekwentną grupę pacjentów, u których wystąpiło zapalenie

¹ Strona ostatni raz była odwiedzana w dniu 5 listopada 2020 r.

naczyń siatkówki i zapalenie wewnątrzgałkowe po podaniu BRO w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA. W badaniu przeprowadzono analizę danych 12 pacjentów (15 oczu), w tym danych demograficznych, badań oftalmologicznych i obrazowych siatkówki. Średni wiek pacjentów wynosił 77,6 roku, wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej terapię innymi inhibitorami VEGF. U 9 chorych terapia BRO została zainicjowana z uwagi na przetrwałą obecność IRF i/lub SRF, u pozostałych 3 ze względu na potencjalnie zwiększony czas trwania efektu leczenia BRO. Zapalenie naczyń siatkówki i zapalenie wewnątrzgałkowe diagnozowano średnio po 30,3 dniach po iniekcji BRO. Średnia ostrość wzroku przed terapią BRO wynosiła logMAR 0,426 (ekwiwalent wg tablicy Snellena 20/53), a w chwili zdiagnozowania zapalenia naczyń siatkówki była istotnie statystycznie gorsza logMAR 0,981 (ekwiwalent wg tablicy Snellena 20/191) ($p = 0,008$). Poszczególne przypadki różniły się ciężkością objawów, w najcięższych przypadkach obserwowano okluzję większych tętnic nerwu wzrokowego lub rozgałęzień w pobliżu dołka. U pacjentów zastosowano leczenie różnymi kombinacjami kortykosteroidów (ogólnoustrojowych, doszkliskowych, miejscowych), w przypadku dwóch oczu zastosowano witrektomię bez poprawy widzenia. Po średnio 25 dniach obserwacji, średnia ostrość wzroku uległa poprawie i wynosiła logMAR 0,833 (ekwiwalent Snellen 20/136), niemniej wartość ta była gorsza od średniej ostrości wzroku przed zastosowaniem leczenia ($p = 0,033$) [22].

Według danych pozyskanych z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące zdarzeń niepożądanych produktów medycznych z terytorium ponad 110 państw członkowskich, jak dotąd odnotowano 1040 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu BRO, do których najczęściej należały zaburzenia wzroku/oka, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania [26]. BRO w Europie jest dostępny dopiero od lutego 2020 r., a na terenie Stanów Zjednoczonych od października 2019 r. [26]. W przypadku AFL odnotowano do tej pory 21 824 rekordów – najczęściej zgłaszano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia wzroku/oka oraz infekcje i infestacje. Analizując te dane trzeba jednak pamiętać, iż substancja czynna AFL wykorzystywana jest także w leku Zaltrap w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy, a w bazie *VigiBase* nie przewidziano rozróżnienia zgłaszanych rekordów wg nazwy handlowej produktu [26].

Globalne zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa terapii przygotowywane są w oparciu o system MedDRA i zabezpieczone przed wielokrotnym raportowaniem tego samego przypadku [27].

Tabela 17.

Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 5. listopada 2020 r.) [26]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	BRO	AFL
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2018	2008
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3	467
Zaburzenia serca	8	722
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	-	19

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	BRO	AFL
Zaburzenia słuchu i błędnika	19	99
Zaburzenia endokrynologiczne	2	19
Zaburzenia wzroku/oka	865	6985
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	20	1709
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	233	9206
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2	97
Zaburzenia układu immunologicznego	12	151
Infekcje i infestacje	87	2370
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	74	2319
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	66	1093
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6	369
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	19	409
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2	306
Zaburzenia układu nerwowego	85	1830
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	–	12
Problemy z produktem	5	145
Zaburzenia psychiczne	47	367
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3	465
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	–	41
Zaburzenia układu oddechowego	46	803
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	32	422
Okoliczności społeczne	6	113
Procedury chirurgiczne i medyczne	1	698
Zaburzenia naczyniowe	31	908

6. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 opracowanie będące przeglądem systematycznym, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa BRO względem AFL, RAN i bewacyzumabu (BVC) w populacji dorosłych pacjentów z wAMD [15]. Jakość metodologiczna odnalezionego przeglądu została oceniona za pomocą skali AMSTAR2 (Aneks C.2).

Najważniejsze informacje, wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów pracy, przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionego przeglądu EUnetHTA (PTJA09) [15]

Zakres	Szczegóły	
Metodyka	<p>Populacja docelowa: wAMD</p> <p>Przeszukane bazy (data): analiza opierała się głównie na danych i analizach zawartych w dokumentacji opracowanej przez podmiot odpowiedzialny na potrzeby rejestracji leku, kompletność dowodów naukowych została zweryfikowana przez analityków opracowujących analizę (ostatnie przeszukanie przeprowadzono w czerwcu 2019 r.); dodatkowo przeszukano EMBASE, MEDLINE, Medline-in-Process, the Cochrane Library w celu odnalezienia doniesień dla BVC (pierwotne przeszukanie: sierpień 2018; aktualizacja: czerwiec 2019)</p> <p>Metodyka badań włączonych: RCT i badania z wynikami fazy przedłużonej do RCT, przeglądy systematyczne i metaanalizy sieciowe (dla BVC)</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR II: wysoka jakość</p>	
Oceniane interwencje	BRO vs: AFL, RAN, BVC	
Liczba badań / pacjentów	2 RCT (porównanie bezpośrednie z AFL) 38 RCT (metaanaliza sieciowa uwzględniająca BRO, AFL i RAN) 35 przeglądów/metaanaliz dla BVC	
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCVA • Parametry anatomiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Grubość siatkówki (CST) ○ Obszar neowaskularyzacji ○ SRF ○ IRF ○ Sub-RPEF ○ grubość warstwy neurosensorycznej siatkówki • Jakość życia związana ze wzrokiem • Jakość życia związana ze zdrowiem • Częstość dawkowania BRO 	<p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem • SAE • AE stopnia ≥ 3 • Zgon • AE specjalnego zainteresowania • Zaprzestanie terapii <ul style="list-style-type: none"> ○ Z jakiegokolwiek przyczyny ○ Z powodu AE

Zakres	Szczegóły
<p>Wnioski</p>	<p>Wyniki porównania bezpośredniego wskazują, że BRO jest nie mniej skuteczny od AFL w odniesieniu do poprawy funkcji wzrokowych ocenianych jako zmiana BCVA względem wartości wyjściowych. AFL w badaniach bezpośrednio porównujących BRO i AFL stosowany był w sztywnym schemacie dawkowania q8w (brak porównania ze stosowanymi w praktyce bardziej elastycznymi schematami). Niemniej jednak wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że stosowanie BRO przyczynia się do uzyskania zbliżonych efektów zdrowotnych odnoszących się do zmiany BCVA w porównaniu z AFL stosowanym w różnych schematach dawkowania, również w bardziej elastycznych TREX czy PRN. Dla pozostałych punktów końcowych wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istnienie pewnych korzyści ze stosowania BRO, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie odsetka pacjentów z utratą wzroku o co najmniej 15 liter po roku terapii w stosunku do 1 z 7 analizowanych schematów dawkowania RAN; • zwiększenie odsetka pacjentów z poprawą ostrości wzroku o co najmniej 15 liter po roku terapii w stosunku do 2 na 7 analizowanych schematów dawkowania RAN, • zwiększenie średniej zmiany CST po roku terapii w stosunku do 4 z 4 schematów dawkowania RAN i 2 z 2 schematów dawkowania AFL; • zwiększenie średniej zmiany CST po 2 latach terapii w stosunku do 3 z 4 schematów dawkowania RAN i 2 z 3 schematów AFL. <p>Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na zwiększoną częstość występowania zapalenia wewnątrzgałkowego i niedrożności w obrębie tętnicy siatkówki u pacjentów leczonych BRO w porównaniu z AFL. Dane z badań klinicznych dotyczące bezpieczeństwa nie wskazują na wystąpienie nowych, wcześniej nie obserwowanych zdarzeń w badaniach dla innych inhibitorów VEGF. Wyniki porównania pośredniego BRO i RAN wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do zmiany BCVA oraz większości pozostałych analizowanych punktów końcowych. Relatywna skuteczność i bezpieczeństwo BRO i BCV są nieznane, gdyż brak badań bezpośrednio je porównujących, a porównanie pośrednie nie zostało formalnie przeprowadzone.</p>

7. Wnioski końcowe

7.1. Skuteczność kliniczna

BRO w populacji pacjentów z wAMD jest nie mniej skuteczny w zakresie wpływu na najlepszą skorygowaną ostrość wzroku BCVA mierzoną liczbą dodatkowo przeczytanych liter, w porównaniu z AFL niezależnie od czasu trwania obserwacji. U blisko 1/3 pacjentów leczonych BRO nastąpiła klinicznie istotna poprawa BCVA o ≥ 15 liter odczytanych na tablicy ETDRS, co nie odbiega od wyników uzyskanych przez pacjentów leczonych AFL. Należy przy tym podkreślić, że u około 50% pacjentów kolejne iniekcje BRO podawane były w dłuższych w porównaniu z AFL, 12-tygodniowych odstępach, co pozwoliło na zmniejszenie średniej liczby iniekcji BRO w tym okresie przy utrzymaniu nie gorszej odpowiedzi na leczenie.

Aktywność choroby oceniana po 16 tygodniach terapii, a więc po 8 tygodniach od zakończenia fazy wstępnej (nasycającej), obserwowana była u istotnie mniejszego odsetka pacjentów leczonych BRO w porównaniu z AFL. Ponadto, ponad 80% chorych, u których nie wykazano aktywności choroby po 16. tygodniu i którzy otrzymali BRO w schemacie q12w, utrzymało dłuższy kwartalny schemat dawkowania po pierwszych 48 tygodniach terapii, a ponad 60% pozostało na nim do końca 96. tygodnia. Powyższe wyniki wskazują, iż obserwowany efekt po podaniu BRO utrzymuje się przez dłuższy okres czasu w stosunku do terapii AFL.

W odniesieniu do parametrów anatomicznych terapia BRO w porównaniu z AFL przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia prawdopodobieństwa obecności płynu w obrębie siatkówki (IRF i/lub SRF) oraz pod nabłonkiem barwnikowym (sub-RPEF) zarówno w 48-, jak i 96-tygodniowym horyzoncie czasowym. Ponadto BRO przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia grubości siatkówki w polu centralnym. Parametry te są wykorzystywane w praktyce klinicznej do ustalenia skuteczności leczenia wAMD, a w perspektywie długoterminowej, stanowią czynniki predykcyjne pogorszenia ostrości wzroku [28].

Wyniki badań uwzględnionych w analizie wskazują przy tym na porównywalną jakość życia pacjentów leczonych BRO i AFL.

Reasumując, dostępne dowody naukowe wskazują, iż terapia BRO pozwala na osiągnięcie istotnej poprawy parametrów anatomicznych, szczególnie w kontekście resorpcji płynu w obrębie siatkówki, z zachowaniem nie gorszej poprawy BCVA, a to wszystko przy udowodnionej możliwości wykonywania iniekcji raz na kwartał, co potencjalnie może zmniejszyć obciążenie pacjenta i systemu.

7.2. Bezpieczeństwo

Wyniki badań włączonych do analizy klinicznej wskazują, że BRO cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Pomiędzy ocenianymi interwencjami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zarówno o charakterze okulistycznym, jak i nieokulistycznym. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, czy zgonów. BRO w porównaniu z AFL w istotny statystycznie sposób zwiększał natomiast ryzyko ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych, przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń o charakterze nieokulistycznym. Zaobserwowano także, że zdarzenia niepożądane, które w opinii badacza mogły być związane z lekiem, występowały istotnie częściej w grupie otrzymującej BRO w porównaniu z grupą leczoną AFL. Obserwowane różnice nie prowadziły jednak do zwiększonego prawdopodobieństwa przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowa analiza okulistycznych zdarzeń niepożądanych w dłuższym 96-tygodniowym okresie obserwacji, wykazała, że wśród chorych leczonych BRO (częstość: $\geq 5\%$ w jednym z ramion) najczęściej raportowano: krwotok spojówkowy, zmniejszoną ostrość widzenia, męty w ciele szklistym, i zaćmę. Stosowanie BRO w porównaniu z AFL może wiązać się przy tym z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia mętów w ciele szklistym przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka zaćmy w stosunku do AFL. Ponadto z terapią BRO w porównaniu z AFL może wiązać się zwiększone ryzyko przedarcia nabłonka barwnikowego oraz zapalenia wewnątrzgałkowego ogółem, w tym ryzyko zapalenia błony naczyniowej oka. U większości pacjentów były to jednak zdarzenia o charakterze łagodnym do umiarkowanego, które odpowiadały na standardowe postępowanie terapeutyczne (miejscowe leczenie kortykosteroidami lub lekami przeciwzapalnymi). Zdarzenia o charakterze ciężkim raportowano bardzo rzadko bez istotnych różnic pomiędzy interwencjami. Podobnie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych, czy krwotoków nietoczących oczu, które potencjalnie mogą nastąpić po podaniu preparatów z grupy anty-VEGF.

W pierwszych miesiącach po dopuszczeniu do obrotu preparatu Beovu agencje regulatorowe nie odnotowały dodatkowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem podawania leku. Niemniej przegląd zgłaszanych zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu leku do obrotu przeprowadzony przez podmiot odpowiedzialny wskazuje na możliwe ryzyko wystąpienia rzadkich przypadków zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożności naczyń siatkówki, które mogą prowadzić do poważnej utraty wzroku. Ogólny profil bezpieczeństwa leku pozostaje akceptowalny.

Tabela 19.
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania BRO vs AFL

Punkt końcowy	N badań	OB [mies.]	Miara efektu
Ocena skuteczności			
Średnia zmiana BCVA ogółem [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]	3	48	WMD = -0,49 [-1,75; 0,76]
	2	96	WMD = 0,01 [-1,46; 1,49]
Poprawa BCVA o ≥ 15 liter	2	48	RR = 1,14 [0,84; 1,54]
	2	96	RR = 1,08 [0,80; 1,47]
Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter	2	48	RR = 0,97 [0,63; 1,52]
	2	96	RR = 1,00 [0,70; 1,43]
Średnia liczba iniekcji	2	96	WMD = -1,20 [-1,48; -0,92]
Średnia zmiana CST [μm]	3	48	WMD = -39,23 [-52,06; -26,39]
	2	96	WMD = -28,34 [-44,30; -12,38]
Odsetek pacjentów z obecnością IRF i/lub SRF	3	48	RR = 0,64 [0,56; 0,73]
	2	96	RR = 0,65 [0,55; 0,76]
Zmiana jakości życia NEI-VFQ 25 [wynik złożony, pkt]	1	96	LSMD = 1,05 [-0,9; 3,0]
	1	96	MD = 1,20 [-0,86; 3,26]
Ocena profilu bezpieczeństwa			
AE ogółem	2	96	RR = 1,00 [0,97; 1,04]
SAE ogółem	2	96	RR = 0,86 [0,72; 1,02]
AE okulistyczne	2	96	RR = 1,05 [0,95; 1,15]
SAE okulistyczne	2	96	RR = 2,27 [1,13; 4,58]
AE nieokulistyczne	2	96	RR = 0,99 [0,94; 1,05]
SAE nieokulistyczne	2	96	RR = 0,79 [0,65; 0,95]
Zgon	2	96	RR = 0,63 [0,31; 1,29]

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść BRO, kolorem żółtym brak IS różnic pomiędzy BRO vs AFL, zaś kolorem czerwonym IS wyniki na korzyść AFL

8. Ograniczenia

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

1. Zidentyfikowane badania przeprowadzone zostały w populacji odbiegającej nieco od tej zdefiniowanej na potrzeby refundacji. W szczególności rozbieżności dotyczą zakresu ostrości wzroku pacjentów kwalifikujących się do leczenia. Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego populacja refundacyjna obejmuje pacjentów z BCVA mieszczącą się w zakresie 0,2–0,8 według tablicy Snellena, co odpowiada 50–80 literom w skali ETDRS. Z kolei do badań dla BRO kwalifikowali się pacjenci z BCVA mieszczącym się w zakresie 23–78 liter. Jednak charakterystyka wyjściowa głównych badań (HAWK i HARRIER) wskazuje, że większość pacjentów (około 70%) miało BCVA wynoszącą >55 liter, średnio około 60 liter. Dodatkowo wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych na podstawie wyjściowej BCVA wynoszącej ≤55, 56–71 oraz ≥71 liter wskazują na zbliżone wyniki skuteczności niezależnie od wyodrębnionej podgrupy (p dla interakcji: 0,45). 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. W zakwalifikowanych pracach AFL podawany był w stałych, 8-tygodniowych, odstępach pomiędzy iniekcjami, pomimo że program lekowy po roku terapii dopuszcza stosowanie AFL w schemacie PRN, a więc w zależności od aktywności choroby, stąd istnieje obawa, że przedstawione porównanie nie przekłada się w sposób bezpośredni na praktykę kliniczną. Analizując ten problem głębiej należy jednak zwrócić uwagę, że zastosowany w badaniu schemat dawkowania AFL wybrany był na podstawie dawkowania uwzględnionego w charakterystyce produktu leczniczego obowiązującej w chwili rozpoczęcia badań HAWK i HARRIER (schemat sztywny). W tym kontekście, szczególnego znaczenia nabiera fakt, iż wyniki badań HAWK i HARRIER po 16. tygodniu, a więc w czasie, gdy schemat dawkowania BRO i AFL był identyczny, wskazały na przewagę BRO nad AFL w odniesieniu do aktywności choroby oraz poprawy parametrów anatomicznych. Wyniki te utrzymywały się przez cały okres obserwacji. Można więc przypuszczać, że w przypadku zastosowania AFL w schemacie jak w programie lekowym, różnice te mogą się pogłębić natomiast utrudnione jest wnioskowanie dotyczące obciążenia leczeniem.
3. Część wyników nie została opublikowana w pełnym tekście i z tego powodu przedstawiono dane z innych źródeł, w tym raportów FDA, EMA, ChPL. Należy mieć jednak na uwadze, iż są to dane, które zostały użyte w procesie rejestracji leków przez agencje regulatorowe i w związku z powyższym cechują się wysoką wiarygodnością.
4. Badania obejmują wyłącznie populację pacjentów wcześniej nieleczonych. Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego dla Beovu nie ma jednak przeciwwskazań, aby BRO stosować

u pacjentów już wcześniej poddanych terapii anty-VEGF. Analogiczna sytuacja (brak badań rejestracyjnych w populacji wcześniej leczonych) dotyczyła także preparatów Eylea oraz Lucentis.

5. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odczytu oraz zmniejszeniem precyzji wyniku.
6. Nie odnaleziono badań porównawczych w warunkach aktualnej praktyki klinicznej.

9. Dyskusja

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa brolucizumabu (BRO) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (wAMD) względem afliberceptu (AFL), cząsteczki, także z grupy anty-VEGF, która powszechnie wykorzystywana jest w danym wskazaniu [29–31], również wśród pacjentów w Polsce [32].

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury. Zgodnie z przyjętymi założeniami do analizy kwalifikowano randomizowane próby kliniczne, w których BRO porównano w sposób bezpośredni względem komparatora. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy spełniły 3 badania: HAWK, HARRIER – duże badania fazy III oraz praca OSPREY (fazy II), która w niniejszej analizie ma charakter uzupełniający. Niezależnie od umiejscowienia prac w planie badawczym, badania charakteryzowały się wysoką wiarygodnością metodologiczną. Wyniki dostępne były dla długiego horyzontu czasowego (56 tyg. dla badania II fazy, ≥ 96 tyg. dla badań III fazy), co pozwala na rzetelne porównanie interwencji w przedmiotowej populacji.

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi BRO stosowany jest w dawce 6 mg we wstrzyknięciu do komory ciała szklistego. Schemat podawania przez pierwsze 3 miesiące zakłada iniekcje w odstępach 4-tygodniowych, następnie lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych. Sugerowane odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku wynoszą 12 tygodni z możliwością ich modyfikacji (skrócenia do 8 tygodni) w przypadku stwierdzenia aktywności choroby. Taki model reżimu przetestowano też w badaniach klinicznych III fazy, przy czym chorzy, którzy otrzymywali iniekcje w odstępach 8-tygodniowych pozostawali na tym schemacie do końca badania, co wynikało z protokołu. Schemat ten, nieznacznie odbiega od proponowanego zapisu w programie lekowym, który pozwala na nieco więcej modyfikacji mając na uwadze zmniejszenie obciążenia leczeniem zarówno pacjenta, jak i systemu przy zachowaniu skuteczności terapii. W przypadku zaproponowanego postępowania u chorych, u których zostanie podjęta decyzja o krótszym odstępie podawania leku, w przypadku zaobserwowania poprawy parametrów wzrokowych lub anatomicznych będzie można ten odstęp wydłużyć do 12 tygodni. Dodatkowo, po pierwszych 12 miesiącach terapii, lekarz będzie mógł wydłużyć lub skrócić odstęp pomiędzy dawkami, uzależniając decyzję od oceny parametrów wzrokowych lub anatomicznych. Należy przy tym pamiętać, że odstępy 12 i 8 tyg. są jedynie odstępami sugerowanymi i taki zapis znalazł się w ChPL leku Beovu [25].

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że BRO w schemacie q12w/q8w jest nie mniej skuteczny niż AFL podawany w sztywnym reżimie q8w w odniesieniu do parametrów funkcjonalnych – poprawy ostrości wzroku. Niezależnie od podawanej interwencji, u pacjentów biorących udział w badaniu, obserwowano

zbliżone wartości poprawy ostrości wzroku, podobny odsetek pacjentów osiągnął również klinicznie istotną poprawę o ≥ 15 liter.

W planie badawczym dla BRO, oprócz oceny parametrów funkcjonalnych, przewidziano także ocenę parametrów anatomicznych oka. Resorpcja płynu z rejonu centralnej części siatkówki jest bowiem jednym z oczekiwanych efektów iniekcji anti-VEGF. W badaniach wykazano, że terapia BRO przyczynia się do znamiennej statystycznie poprawy parametrów anatomicznych w stosunku do terapii AFL, dotyczy to zarówno obecności płynu w obrębie siatkówki czy zmniejszenia jej obrzęku, a przewaga ta utrzymuje się przez cały okres terapii. Co więcej obserwowane parametry – szczególnie w kontekście samego obrzęku – wskazują, że efekty podawania BRO są bardziej stabilne w czasie i nie ulegają tak silnym fluktuacjom jak w przypadku AFL. Jest to niezwykle istotne mając na uwadze naturalny przebieg wAMD, w trakcie którego zwiększa się koncentracja płynu w obrębie siatkówki, co prowadzi do jej obrzęku a w konsekwencji, wraz z upływem czasu, pogorszeniu ulegają parametry funkcjonalne oka. Z tego powodu obecność płynu i zwiększona CST stanowią wskaźniki aktywności choroby wykorzystywane do oceny skuteczności leczenia wAMD oraz czynnik predykcyjny pogorszenia ostrości wzroku w kolejnych latach [28]. Wskazuje to, iż BRO w porównaniu z AFL skuteczniej zmniejsza ilość płynu siatkówkowego zmniejszając tym samym poziom aktywności choroby. Pomimo, iż w badaniach uczestniczyli wyłącznie pacjenci wcześniej nieleczeni, obserwacja ta daje przesłanki by sądzić, iż podanie BRO u pacjentów zmagających się z suboptymalnym wynikiem dotychczasowej terapii anti-VEGF może przynieść im dodatkowe korzyści. Aktualnie trwa badanie kliniczne (MERLIN), którego celem jest potwierdzenie tej hipotezy, niemniej jednak zapisy ChPL obowiązującej na terenie UE już teraz nie wykluczają z terapii tej grupy pacjentów.

W tym miejscu należy zauważyć, iż wszystkie z opisanych wyników BRO osiągnął względem AFL, który w pracach podawany był w sztywnym, jak wykazano, najbardziej optymalnym schemacie [33] – regularnie co 8 tygodni. W codziennej praktyce klinicznej zachowanie takiego reżimu jest jednak trudne, a lekarze prowadzący – mając na uwadze obciążenie leczeniem pacjenta oraz samego systemu – stosują bardziej elastyczne podejście wydłużając przerwy w podawaniu leku stosując schematy PRN lub TREX [34, 35]. Reasumując, można przypuszczać, iż wyniki w rzeczywistej praktyce klinicznej dla BRO względem komparatora mogą być nawet korzystniejsze, przy czym konieczna jest dalsza weryfikacja tych założeń.

Pomimo, iż chorzy na wAMD, w tym także polscy pacjenci, mają już dostęp do skutecznej terapii, to wciąż istnieją liczne ograniczenia z nią związane. Do głównych ograniczeń aktualnie stosowanej terapii wAMD należą: konieczność częstych wizyt lekarskich w celu określenia aktywności choroby (jak w przypadku zastosowania schematów zależnych od efektów terapii) oraz częste iniekcje doszkliskowe, niekiedy nawet co 4–8 tygodni, z uwagi na stosunkowo krótki efekt terapeutyczny pojedynczej dawki dotychczas stosowanych leków [36]. Przypuszcza się, że wprowadzenie do refundacji BRO, cząsteczki o odmiennej budowie i właściwościach molekularnych od dotychczas stosowanych anti-VEGF, może zmniejszyć obciążenie pacjentów terapią przy zachowaniu/poprawie

BCVA, jednak nie można tego w sposób jednoznaczny stwierdzić w warunkach sterylnego badania klinicznego [37, 38].

W odniesieniu do bezpieczeństwa terapii BRO, w 96-tygodniowym okresie obserwacji pacjentów, nie zaobserwowano większych różnic w stosunku do AFL, odnotowano jednak sygnały, iż ta forma leczenia może prowadzić do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia AE o charakterze okulistycznym, głównie związanych z różnymi formami zapalenia wewnątrzgałkowego oka. Jak wskazują autorzy badań, obserwowane zdarzenia miały jednak charakter łagodny do umiarkowanego i odpowiadały na standardowe postępowanie terapeutyczne (leczenie miejscowe). Szczegółowa analiza zdarzeń zgłoszonych w ramach codziennej praktyki klinicznej, potwierdza akceptowalny stosunek korzyści do ryzyka dla BRO, wskazuje jednak na możliwość wystąpienia rzadkich zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić po iniekcji preparatu. Aby zachować bezpieczeństwo pacjentów konieczne jest ściśle przestrzeganie zaleceń i przeciwwskazań zawartych w ChPL, co gwarantują zapisy proponowanego programu lekowego.

Reasumując, dostępne dowody naukowe wskazują, iż terapia BRO pozwala na osiągnięcie istotnej poprawy parametrów anatomicznych, szczególnie w kontekście resorpcji płynu w obrębie siatkówki, z zachowaniem nie gorszej poprawy BCVA, a to wszystko przy udowodnionej możliwości wykonywania iniekcji raz na kwartał, co potencjalnie może zmniejszyć obciążenie pacjenta i sytemu. Profil bezpieczeństwa BRO jest przy tym dobrze opisany i został zaakceptowany przez agencje regulatorowe na całym świecie.

10. Zestawienie weryfikacyjne

Tabela 20.
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. 2.3.2 Aneks A.1	Str. 18 Str. 71
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
11. Opis problemu zdrowotnego	Dokument ADP Rozdz. 2	Dokument APD Str. 9
12. Opis technologii opcjonalnych	Dokument ADP Rozdz. 4	Dokument APD Str. 28
13. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 3 Aneks A.1	Str. 22 Str. 71
14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	Str. 14
15. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 6	Str. 54
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
16. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 2.2 Aneks B	Str. 14 Str. 78
17. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 2.2 Aneks B	Str. 14 Str. 78
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
18. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2.1	Str. 14
19. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	Str. 22
20. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1	Str. 71
21. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1	Str. 22
22. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 3.2 Aneks B	Str. 24 Str. 78
23. 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 Aneks D	Str. 30 Str. 96
24. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Dokument ADP: Rozdz. 4 AK: Rozdz. 5	Dokument: APD: Str. 28 AK: Str. 50
§ 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

25. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. Załącznik B.70. Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3). Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>.
4. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
6. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG, HAWK and HARRIER Study Investigators. (2019) HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*.
7. Singh RP, Wyckoff CC, Tadayoni R, Ogura Y, Koh AHC, Holz FG, Hamilton R, Tanzer D, Weissgerber G, Alam J, Dugel PU. (2019) Visual and expanded anatomical outcomes for brolucizumab versus aflibercept in patients with neovascular AMD: 96-week data from HAWK and HARRIER. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 60(9):5194–5194.
8. FDA. (2017) Brolucizumab Clinical Review - 761125Orig1s000. (19.12.2019).
9. (2020) Assessment report. Beovu. EMA/23630/2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beovu-epar-public-assessment-report_en.pdf.
10. FDA. (2019) Brolucizumab Highlights of prescribing information - BLA 761125. (19.12.2019).
11. Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept - Study 1 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307682> (19.12.2019).
12. Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept - Study 2 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434328> (19.12.2019).
13. (2017) A Two-Year, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Three-Arm Study Comparing the Efficacy and Safety of RTH258 versus Aflibercept in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/82/NCT02307682/Prot_000.pdf.
14. (2017) A Two-Year, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Two-Arm Study Comparing the Efficacy and Safety of RTH258 6 mg Versus Afliberceptin Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/28/NCT02434328/Prot_000.pdf.
15. (2020) Relative effectiveness assessment of pharmaceutical technologies. Brolucizumab for the treatment of adults with neovascular (wet) age related macular degeneration (AMD). Project ID: PTJA09. EUnetHTA.
16. Raport z badania CRTH258A2301E1 (Novartis). A 24-week, double-masked, multicenter, two-arm extension study to collect safety and efficacy data on brolucizumab 6 mg drug product intended for commercialization in patients with neovascular age-related macular degeneration who have completed the CRTH258A2301 study.
17. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, Singerman L. (2017) Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology* 124(9):1296–1304.

18. Efficacy and Safety Study of ESBA1008 Versus EYLEA® - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796964> (19.12.2019).
19. Raport z badania (C-12-006). Efficacy and safety study of ESBA1008 versus Eylea.
20. Jousseaume AM, Lechmacher W, Holz RD. (2007) Is significant relevant? Validity and patient benefit of randomized controlled clinical trials on age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 52(3):266–278.
21. (2011) Visual Function Endpoints The Regulatory Perspective. EMA. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/11/WC500117598.pdf.
22. Bauman CR, Spaide RF, Vajzovic L, Freund KB, Walter SD, John VJ, Rich RM, Chaudhry N, Lakhanpal RR, Oellers PR, Leveque TK, Chittum ME, Gonzalez AE, Bacci T, Rutledge B, i in. (2020) Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolucizumab. *Ophthalmology* S0161642020303717.
23. Update: Brolucizumab's safety under review. American Academy of Ophthalmology Dostęp: <https://www.aao.org/headline/brolucizumab-s-safety-under-review>.
24. Novartis provides update on use and safety of Beovu (brolucizumab). Dostęp: <https://www.brolucizumab.info/>.
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Beovu (brolucizumab). EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_pl.pdf (5.11.2020).
26. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (11.5.2018).
27. Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <https://www.who-umc.org/> (10.5.2019).
28. Jaffe GJ, Ying G-S, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Martin DF, Maguire MG, Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. (2019) Macular Morphology and Visual Acuity in Year Five of the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 126(2):252–260.
29. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F, European Society of Retina Specialists. (2014) Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 98(9):1144–1167.
30. (2014) Wytyczne leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *Polskie Towarzystwo Okulistyczne*.
31. Berkowitz ST, Sternberg P, Feng X, Chen Q, Patel S. (2019) Analysis of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injection Claims Data in US Medicare Part B Beneficiaries From 2012 to 2015. *JAMA Ophthalmol*.
32. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (18.11.2019).
33. Veritti D, Sarao V, Missiroli F, Ricci F, Lanzetta P. (2019) TWELVE-MONTH OUTCOMES OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: Fixed Versus As-needed Dosing. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 39(11):2077–2083.
34. García-Layana A, García-Arumí J, Figueroa MS, Arias Barquet L, Ruíz-Moreno JM, Monclús-Arbona L, The Spanish AMD Multicenter Group. (2019) Management of Wet Age-Related Macular Degeneration in Spain: Challenges for Treat and Extend Implementation in Routine Clinical Practice. *Journal of Ophthalmology* 2019:1–10.
35. Ross AH, Downey L, Devonport H, Gale RP, Kotagiri A, Mahmood S, Mehta H, Narendran N, Patel PJ, Parmar N, Jain N. (2020) Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eye* 1–10.
36. Klufas MA, D'Amico DJ. (2018) Targeting Unmet Needs in nAMD Treatment. *Retina Specialist*.
37. Ong EL, Spooner K, Hong T, Chang A. (2020) Brolucizumab: an evolution in treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Review of Ophthalmology* 1–11.
38. Nguyen QD, Das A, Do DV, Dugel P, Gomes A, Holz FG, Koh A, Pan C, Sepah YJ, Patel N, MacLeod H, Maurer P. (2020) Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*.
39. Revicki DA, Rentz AM, Harnam N, Thomas VS, Lanzetta P. (2010) Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51(2):712–717.
40. Suner IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. (2009) Responsiveness of NEI VFQ-25 to Changes in Visual Acuity in Neovascular AMD: Validation Studies from Two Phase 3 Clinical Trials. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50(8):3629.

26. Spis tabel

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy	12
Tabela 2.	Badania pierwotne włączone do analizy.....	22
Tabela 3.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane	28
Tabela 4.	Wyjściowa charakterystyka populacji badań HAWK, HARRIER, OSPREY	29
Tabela 5.	Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs AFL – populacja ogólna	30
Tabela 6.	Poprawa / pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs ALF	32
Tabela 7.	Odsetek pacjentów z aktywnością choroby po 16 tygodniach leczenia dla porównania BRO vs AFL	34
Tabela 8.	Średnia liczba iniekcji leku dla porównania BRO vs AFL.....	37
Tabela 9.	Średnia zmiana CST [μm] względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs AFL	37
Tabela 10.	Średnia zmiana wielkości CNV [mm^2] względem wartości wyjściowej dla porównania BRO vs AFL	39
Tabela 11.	Odsetek pacjentów z obecnością IRF, SRF lub sub-RPEF dla porównania BRO vs AFL.....	41
Tabela 12.	Zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 dla porównania BRO vs AFL względem wartości wyjściowych (wynik złożony).....	44
Tabela 13.	Zdarzenia niepożądane ogółem i zgony z podziałem na okulistyczne i nieokulistyczne dla porównania BRO vs AFL.....	44
Tabela 14.	Wybrane szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania BRO vs AFL.....	46
Tabela 15.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla porównania BRO vs AFL	48
Tabela 16.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu BRO do obrotu (ostatnia aktualizacja 17. kwietnia 2020 r.) [24].....	51
Tabela 17.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 29. kwietnia 2020 r.) [25]	52
Tabela 18.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionego przeglądu EUnetHTA (PTJA09) [15].....	54
Tabela 19.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania BRO vs AFL.....	58
Tabela 20.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy kliniczne	64
Tabela 21.	Wyniki wyszukiwania w bazie PubMed.....	71
Tabela 22.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase.....	72
Tabela 23.	Wyniki wyszukiwania w bazie CENTRAL	73
Tabela 24.	Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych	74
Tabela 25.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów	74
Tabela 26.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań HAWK i HARRIER na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	88
Tabela 27.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania OSPREY na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	92
Tabela 28.	Ocena AMSTAR 2 odnalezionych przeglądów systematycznych.....	95
Tabela 29.	Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs AFL – populacja ogólna	96
Tabela 30.	Poprawa / pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs ALF	98
Tabela 31.	Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs ALF – analiza w podgrupach (Dugel 2019).....	98
Tabela 32.	Odsetek pacjentów z aktywnością choroby po 16 tygodniach leczenia dla porównania BRO vs AFL	99
Tabela 33.	Średnia liczba iniekcji leku dla porównania BRO vs AFL.....	100

Tabela 34.	Średnia zmiana CST [μm] względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs AFL	100
Tabela 35.	Średnia zmiana wielkości CNV [mm^2] względem wartości wyjściowej dla porównania BRO vs AFL	101
Tabela 36.	Odsetek pacjentów z obecnością SRF, IRF, sub-RPEF dla porównania BRO vs AFL.....	101
Tabela 37.	Zdarzenia niepożądane ogółem i zgony z podziałem na okulistyczne i nieokulistyczne dla porównania BRO vs AFL.....	103
Tabela 38.	Wybrane szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania BRO vs AFL.....	105
Tabela 39.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla porównania BRO vs AFL	106
Tabela 40.	Średnia zmiana BCVA dla BRO w przedłużonej (24-tygodniowej) fazie badania HAWK	109
Tabela 41.	Średnia zmiana CST dla BRO w przedłużonej (24-tygodniowej) fazie badania HAWK.....	109
Tabela 42.	Badania kliniczne w toku na podstawie ClinicalTrials.gov (stan na dzień 19.03.2020r.)	111
Tabela 43.	Definicje punktów końcowych.....	112
Tabela 44.	Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT	114
Tabela 45.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	116
Tabela 46.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	120
Tabela 47.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II.....	123
Tabela 48.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	125
Tabela 49.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	125

27. Spis wykresów

Wykres 1.	Średnia zmiana BCVA w 48 tygodniu badania względem wartości wyjściowych	31
Wykres 2.	Średnia zmiana BCVA w 96 tygodniu badania względem wartości wyjściowych	31
Wykres 3.	Średnia zmiana BCVA w 36–48 tygodniu względem wartości wyjściowych	31
Wykres 4.	Wyniki analizy w podgrupach dla pierwszorzędowego punktu końcowego (zmiana BCVA względem <i>baseline</i> po 48 tygodniach) [15]	32
Wykres 5.	Poprawa BCVA o co najmniej 15 liter w 48 tygodniu badania względem wartości wyjściowych	33
Wykres 6.	Poprawa BCVA o co najmniej 15 liter w 96 tygodniu badania względem wartości wyjściowych	33
Wykres 7.	Pogorszenie BCVA o co najmniej 15 liter w 48 tygodniu badania względem wartości wyjściowych	33
Wykres 8.	Pogorszenie BCVA o co najmniej 15 liter w 96 tygodniu badania względem wartości wyjściowych	34
Wykres 9.	Odsetek pacjentów z aktywnością choroby po 16 tygodniach leczenia	35
Wykres 10.	Odsetek pacjentów pozostających na terapii BRO q12w (estymacje na podstawie krzywej Kaplana-Meiera)	36
Wykres 11.	Odsetek pacjentów pozostających na terapii BRO q12w do 48 tyg. w poszczególnych podgrupach (estymacje na podstawie krzywej Kaplana-Meiera) [15]	36
Wykres 12.	Średnia zmiana CST w 48 tygodniu badania względem wartości wyjściowych	38
Wykres 13.	Średnia zmiana CST w 96 tygodniu badania względem wartości wyjściowych	38
Wykres 14.	Średnia zmiana CST [μm] w czasie dla porównania BRO vs AFL w badaniach HAWK i HARRIER	39
Wykres 15.	Średnia zmiana CNV w 48 tygodniu badania względem wartości wyjściowych	40
Wykres 16.	Średnia zmiana CNV w 96 tygodniu badania względem wartości wyjściowych	40
Wykres 17.	Odsetek pacjentów z obecnością IRF i/lub SRF w 48 tygodniu badania	41
Wykres 18.	Odsetek pacjentów z obecnością IRF i/lub SRF w 96 tygodniu badania	42
Wykres 19.	Odsetek pacjentów z obecnością SRF w 48 tygodniu badania	42
Wykres 20.	Odsetek pacjentów z obecnością SRF w 96 tygodniu badania	42
Wykres 21.	Odsetek pacjentów z obecnością IRF w 48 tygodniu badania	42
Wykres 22.	Odsetek pacjentów z obecnością IRF w 96 tygodniu badania	43
Wykres 23.	Odsetek pacjentów z obecnością sub-RPEF w 48 tygodniu badania	43
Wykres 24.	Odsetek pacjentów z obecnością sub-RPEF w 96 tygodniu badania	43
Wykres 25.	Średnia zmiana BCVA w 48 tygodniu badania względem wartości wyjściowych (analiza PP)	110
Wykres 26.	Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane jako SAE ogółem w 96 tygodniu badania	110

28. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA.....	23
Rysunek 2. Schemat badania HAWK i HARRIER.....	25
Rysunek 3. Schemat badania OSPREY.....	27

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Strategia wyszukiwania badań

A.1.1. Przeszukanie baz bibliograficzno-abstraktowych

Tabela 21.
Wyniki wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#1	(wet OR neovascular* OR exudative) AND degeneration*	11 630
#2	macular degeneration	32 102
#3	macular degenerations	32 184
#4	retinal degeneration	51 569
#5	choroidal neovascularization	8902
#6	age-related maculopathy	32 290
#7	age-related maculopathies	32 108
#8	((AMD[Title/Abstract] OR wAMD[Title/Abstract] OR ARMD[Title/Abstract] OR wARMD[Title/Abstract] OR CNV[Title/Abstract] OR mCNV[Title/Abstract] OR nAMD[Title/Abstract]))	20 674
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	67 990
#10	brolicizumab	21
#11	Beovu	3
#12	ESBA1008	21
#13	RTH258	22
#14	dlx1008	1
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	23
#16	#9 AND #15	13
#17	afibercept	2059
#18	VEGF Trap-Eye	2065
#19	Eylea	2064
#20	BAY86-5321	1
#21	AVE 0005	2059
#22	AVE 005	2059
#23	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	2070
#24	#23 AND #9	1205

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#25	((("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR Randomized Controlled Trial[Publication Type] OR randomized controlled trial*[Title/Abstract] OR randomised controlled trial*[Title/Abstract] OR randomized clinical trial*[Title/Abstract] OR randomised clinical trial*[Title/Abstract] OR randomized trial*[Title/Abstract] OR randomised trial*[Title/Abstract] OR "random allocation"[Title/Abstract] OR "double blind method"[Title/Abstract] OR "single blind method"[Title/Abstract] OR ((singl*[Title/Abstract] OR doubl*[Title/Abstract] OR treb*[Title/Abstract] OR tripl*[Title/Abstract]) AND (blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) OR allocated random*[Title/Abstract] OR random assignment*[Title/Abstract] OR "RCT"[Title/Abstract] OR random*[Title]))))	841 695
#26	(#24 AND #25)	190
#27	(#26 OR #16)	201
Data ostatniego przeszukania: 07.02.2020 r		

Tabela 22.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#1	(wet OR neovascular* OR exudative) AND degeneration* AND [embase]/lim	14 569
#2	macular AND ('degeneration' OR 'degeneration'/exp OR degeneration) AND [embase]/lim	36 132
#3	('macular degeneration'/exp OR 'macular degeneration') AND [embase]/lim	34 590
#4	macular AND degenerations AND [embase]/lim	695
#5	'age-related maculopathies' AND [embase]/lim	11
#6	'age-related maculopathy' AND [embase]/lim	927
#7	choroidal AND ('neovascularization'/exp OR neovascularization) AND [embase]/lim	10 014
#8	('retinal degeneration'/exp OR 'retinal degeneration') AND [embase]/lim	53 031
#9	(amd:ab,kw,ti OR wamd:ab,kw,ti OR armd:ab,kw,ti OR warmd:ab,kw,ti OR cnv:ab,kw,ti OR mcnv:ab,kw,ti OR namd:ab,kw,ti) AND [embase]/lim	27 971
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	74 438
#11	('brolucizumab'/exp OR brolucizumab) AND [embase]/lim	68
#12	beovu AND [embase]/lim	3
#13	('esba1008'/exp OR esba1008) AND [embase]/lim	68
#14	('rth258'/exp OR rth258) AND [embase]/lim	67
#15	('dlx1008'/exp OR dlx1008) AND [embase]/lim	68
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	71
#17	#10 AND #16	51
#18	('aflibercept'/exp OR 'aflibercept') AND [embase]/lim	5701
#19	('eylea'/exp OR eylea) AND [embase]/lim	5594
#20	'bay86-5321' AND [embase]/lim	0
#21	('ave 0005'/exp OR 'ave 0005') AND [embase]/lim	5578
#22	'ave 005' AND [embase]/lim	10
#23	'vegf trap-eye' AND [embase]/lim	79
#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	5726

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#25	#24 AND #10	2155
#26	('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind' OR 'blind'/exp OR blind)) OR (double AND ('blind' OR 'blind'/exp OR blind)) OR (triple AND ('blind' OR 'blind'/exp OR blind)) OR 'placebo' OR 'placebo'/exp OR placebo OR 'placebo controlled' OR 'blinding' OR 'blinding'/exp OR blinding OR (controlled AND ('clinical' OR 'clinical'/exp OR clinical) AND ('trial' OR 'trial'/exp OR trial)) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))) AND [embase]/lim	1 960 582
#27	#25 AND #26	625
#28	#17 OR #27	657
Data ostatniego przeszukania: 07.02.2020 r.		

Tabela 23.
Wyniki wyszukiwania w bazie CENTRAL

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#1	((wet OR neovascular* OR exudative) AND degeneration*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2095
#2	macular degeneration	3361
#3	macular degenerations	17
#4	retinal degeneration	1363
#5	choroidal neovascularization	1209
#6	age-related maculopathy	166
#7	age-related maculopathies	2
#8	AMD:ti,ab OR wAMD:ti,ab OR ARMD:ab,ti OR wARMD:ab,ti OR CNV:ab,ti OR mCNV:ab,ti OR nAMD:ab,ti	2981
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4466
#10	brolucizumab	32
#11	Beovu	0
#12	ESBA1008	10
#13	RTH258	13
#14	dlx1008	0
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	45
#16	#9 AND #15	34
#17	aflibercept	778
#18	VEGF Trap-Eye	44
#19	Eylea	105
#20	BAY86 5321	5
#21	AVE 0005	106
#22	AVE 005	527
#23	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1361
#24	#23 AND #9 in Trials	289

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#25	#24 OR #16	301

Data ostatniego przeszukania: 07.02.2020 r.

A.1.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 24.
Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych

Źródło informacji medycznej	Włączone prace
Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)	
ClinicalTrials.gov	3 (+2) ^a
EU Clinical Trials Register	0
Novartis	2
FDA	2
EMA	1
Data przeszukania: 07.02.2020 r.	

a) Dodatkowo na stronie *clinicaltrials.gov* znajdowały się linki do protokołów z badań HAWK i HARRIER

A.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 25.
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Gillies 2014	Interwencja	Projekt badania RIVAL; brak porównania z BRO	Clinical and Experimental Ophthalmology. 2014;42:113
2.	Uzun 2016	Typ publikacji	List	Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2016;254:2065-2066
3.	Chang 2018	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do HAWK i HARRIER; brak dodatkowych PK	Clinical and Experimental Ophthalmology. 2018;46:123
4.	Dugel 2018	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do HAWK i HARRIER; brak dodatkowych PK	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2018;59:
5.	E benberger 2015	Interwencja	Badanie porównujące RAN i AFL, brak porównania z BRO	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2015;56:1517
6.	Eichenbaum 2018	Metodyka	Analiza post hoc do wybranych badań klinicznych	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2018;59:
7.	Ho 2018	Punkty końcowe	Analiza post hoc do badań HAWK i HARRIER; brak dodatkowych PK	Clinical and Experimental Ophthalmology. 2018;46:125-126
8.	Hunyor 2018	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do HAWK i HARRIER; brak dodatkowych PK	Clinical and Experimental Ophthalmology. 2018;46:123

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
9.	Jaffe 2018	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do HAWK i HARRIER; brak dodatkowych PK	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2018;59:
10.	Kralinger 2014	Interwencja	Brak porównania z BRO	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2014;55:4965
11.	Singerman 2015	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania OSPREY; brak dodatkowych PK	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2015;56:4801
12.	Singh 2018	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do HAWK i HARRIER; brak dodatkowych PK	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2018;59:
13.	Sangroongruangsri 2018	Populacja	Przegląd systematyczny dla populacji pacjentów z zakrzepem żył siatkówki	Expert Rev Clin Pharmacol. 2018 Sep;11(9):903-916. doi: 10.1080/17512433.2018.1507735. Epub 2018 Aug 10.
14.	Ohr 2012	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2012;3:153-161
15.	Stewart 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Clinical Medicine Insights: Therapeutics. 2013;5:81-93
16.	Trichonas 2013	Metodyka	Przegląd niesystematyczny	Ophthalmol Ther. 2013 Dec;2(2):89-98. doi: 10.1007/s40123-013-0015-2. Epub 2013 Jun 25.
17.	Williams 2011	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Expert Review of Ophthalmology. 2011;6:513-516
18.	Yannuzzi 2019	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Clin Ophthalmol. 2019 Jul 24;13:1323-1329. doi: 10.2147/OPHTH.S184706. eCollection 2019.
19.	Airody 2018	Interwencja	Brak porównania: badanie porównujące różne schematy podawania AFL	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2018;59:
20.	Arnold 2015	Interwencja	Niepełny schemat leczenia; ocena skuteczności i bezpieczeństwa pojedynczej dawki BRO	Clinical and Experimental Ophthalmology. 2015;43:26
21.	Attaran-Rezaei 2013	Interwencja	Brak porównania; badanie jednoramienne dla AFL	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2013;54:
22.	Ba 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	Drug Des Devel Ther. 2015 Sep 28;9:5397-405. doi: 10.2147/DDDT.S86269. eCollection 2015.
23.	Berger 2015	Interwencja	Niepełny schemat leczenia; ocena pojedynczej dawki BRO w postaci iniekcji lub infuzji	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2015;56:821
24.	Broadhead 2014	Interwencja	Brak porównania; badanie jednoramienne dla AFL	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2014;55:3924
25.	Chang 2013	Interwencja	Brak porównania; badanie jednoramienne dla AFL	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2013;54:
26.	Chang 2015	Interwencja	Brak porównania; badanie jednoramienne dla AFL	Ophthalmic Res. 2015;55(2):84-90. doi: 10.1159/000440886. Epub 2015 Dec 5.
27.	Guo 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	Acta Ophthalmologica. 2019;97:e1-e7
28.	Haga 2018	Interwencja	Porównanie różnych schematów AFL	Acta Ophthalmol. 2018 May;96(3):e393-e398. doi: 10.1111/aos.13607. Epub 2017 Dec 8.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
29.	Holz 2016	Interwencja	Niezgodny schemat leczenia: ocena skuteczności i bezpieczeństwa pojedynczej dawki BRO	Ophthalmology. 2016 May;123(5):1080-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.030. Epub 2016 Feb 20.
30.	Hong 2014	Interwencja	Brak porównania; badanie jednoramienne dla AFL	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2014;55:3937
31.	Hunyor 2018	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania HAWK/HARRIER; brak dodatkowych punktów końcowych	Clinical and Experimental Ophthalmology. 2018;46:42
32.	Jhaveri 2016	Interwencja	Niezgodna dawka	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2016;57:5061
33.	Kanavati 2016	Interwencja	Brak porównania; badanie jednoramienne dla AFL	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2016;57:517
34.	Low 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	Br J Ophthalmol. 2019 Apr;103(4):442-451. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312691. Epub 2018 Nov 8.
35.	Maldonado 2013	Interwencja	Brak porównania; badanie jednoramienne dla AFL	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2013;54:
36.	Nguyen 2018	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	BMC Ophthalmol. 2018 May 30;18(1):130. doi: 10.1186/s12886-018-0785-3.
37.	Ohnaka 2017	Interwencja	Brak porównania; badanie porównujące różne schematy podawania AFL	Clinical and Experimental Ophthalmology. 2017;45:30
38.	Sarwar 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;2016:
39.	Schroeder 2018	Interwencja	Brak porównania	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2018;59:
40.	Singh 2014	Interwencja	Brak porównania	British Journal of Ophthalmology. 2014;98:i22-i27
41.	Spooner 2019	Interwencja	Brak porównania; badanie jednoramienne dla AFL	Acta Ophthalmologica. 2019;97:e706-e712
42.	Szabo 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	Current Medical Research and Opinion. 2015;31:2031-2042
43.	Tiosano 2017	Interwencja	Brak porównania; badanie jednoramienne dla AFL	Eye (Lond). 2017 Jun;31(6):890-898. doi: 10.1038/eye.2017.7. Epub 2017 Feb 17.
44.	Udaondo 2016a	Interwencja	Brak porównania; badanie jednoramienne dla AFL	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2016;57:542
45.	Udaondo 2016b	Interwencja	Brak porównania; badanie jednoramienne dla AFL	Ophthalmologica. 2016;236(1):29-35. doi: 10.1159/000445724. Epub 2016 Jun 28.
46.	Wijeyakumar 2014	Interwencja	Brak porównania; badanie jednoramienne dla AFL	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2014;55:3945
47.	Chang 2016	Inne	Publikacja dodatkowa do HAWK i HARRIER: brak wyników	Clinical and Experimental Ophthalmology. 2016;44:123
48.	Dugel 2016	Inne	Brak wyn ków	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2016;57:5018
49.	Holz 2016	Inne	Brak wyn ków	Ophthalmologica. 2016;236:6-7

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
50.	Parikh 2019	Duplikat	-	JAMA Ophthalmol. 2019 Jul 11. pii: 2737865. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.1947.

Aneks B. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych

HAWK [6–11, 13]

Randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRO i AFL w leczeniu wysiękowej postaci AMD

Kryteria włączenia

1. Pisemna zgoda na udział w badaniu;
2. Wiek ≥ 50 lat podczas skriningu;
3. Aktywne obszary neowaskularyzacji naczyńwłókna (CNV) w następstwie AMD obejmujące pole centralne (obszar okręgu o średnicy 1 mm od dołka środkowego w badaniu obrazowym);
4. Obszar CNV (w tym klasycznej i ukrytej) obejmujący $>50\%$ zmiany;
5. IRF i/lub SRF w polu centralnym;
6. BCVA: 78–23 litery w skali ETDRS.

Kryteria wykluczenia

1. Infekcje wewnątrzgałkowe lub okologalkowe lub aktywny stan zapalny wewnątrzgałkowy w którymkolwiek z oczu;
2. Zwłóknienie w polu centralnym w oku badanym lub zanik geograficzny;
3. Całkowity obszar zwłóknienia obejmujący $\geq 50\%$ zmiany w oku badanym;
4. Krwawienie podsiatkówkowe obejmujące dołek środkowy i/lub $\geq 50\%$ zmiany w oku badanym;
5. Wcześniejsze leczenie za pomocą zarejestrowanych preparatów lub terapii eksperymentalnych;
6. Przebyte lub aktywne zmiany w obrębie badanego oka, które mogłyby zaburzyć przebieg badania;
7. Pęknięcie lub odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki w oku badanym;
8. Obecny lub przebyty (w ciągu ostatnich 4 tyg.) krwotok do ciała szklistego;
9. Operacja chirurgii refrakcyjnej lub inny zabieg na gałce ocznej w okresie 90 dni przed rozpoczęciem badania;
10. Przebyty zabieg keratoplastyki lub witrektomii, fotokoagulacji laserowej siatkówki, chirurgiczne lub laserowe leczenie AMD;
11. Niekontrolowana jaska zdefiniowana jako ciśnienie śródgałkowe >25 mmHg w trakcie leczenia lub według oceny badacza;
12. Afakia i/lub brak torebki tylnej soczewki w oku badanym;
13. Leczenie kortykosteroidami stosowanymi miejscowo do oka przez okres 60 dni lub więcej w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania;
14. Leczenie kortykosteroidami systemowymi przez okres 30 dni lub więcej w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania (dopuszczalne stosowanie niskich, stałych dawek ≤ 10 mg prednizolonu lub odpowiednika przez okres 90 dni lub więcej oraz stosowane donosowo, wziewnie lub naskórnice);
15. Wcześniejsza radioterapia w okolicy badanego obszaru;
16. Wcześniejsze leczenie w obrębie drugiego oka z zastosowaniem afliberceptu, bevacizumabu lub pegaptynibu w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub ranibizumabu w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania;
17. Kobiety w ciąży lub w okresie laktacji;
18. Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznych metod antykoncepcji;
19. Udział w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni lub 5-krotnego okresu półtrwania badanej interwencji przed rozpoczęciem badania;
20. Systemowa terapia antyangiogenna w okresie 90 dni przed rozpoczęciem badania;
21. Udar lub zawał serca w okresie 90 dni przed rozpoczęciem badania;
22. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze definiowane jako ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg w czasie skriningu.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowe PK • zmiana BCVA w 48 tygodniu względem wartości początkowej

Kluczowe II-rzędowe PK^a

- średnia zmiana BCVA w okresie od 36. do 48. tygodnia badania względem wartości początkowej;
- odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie q12 w 48 tygodniu terapii;
- ocena wartości predykcyjnej pierwszego cyklu leczenia BRO w schemacie q12 do utrzymania schematu q12 aż do 48. tygodnia terapii (odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie q12 po 48 tygodniach w grupie, która w pierwszym cyklu otrzymała BRO w schemacie q12)

HAWK [6–11, 13]

Pozostałe II-rzędowe PK

- zmiana BCVA do 96 tygodni leczenia względem wartości początkowej
- obecność aktywności choroby w 16. tygodniu
- parametry anatomiczne: SRF, IRF, sub-RPEF, CST, obszar CNV
- ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza VFQ-25
- ocena bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		BRO 6 mg	AFL 2 mg
Liczba pacjentów		360	360
Wiek w latach, średnia (SD)		77 (9)	76 (9)
Odsetek mężczyzn [%]		43	46
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		79	80
BCVA, średnia liczba liter (SD)		60,8 (13,7)	60,0 (13,9)
CST, średnia [μm] (SD)		463,1 (166,6)	457,9 (146,4)
Obszar objęty CNV, średnia [mm^2] (SD)		4,6 (4,1)	4,4 (3,7) ^b
Typ CNV [%]	Dominująco klasyczna	31,4	32,3
	Minimalnie klasyczna	10,8	9,5
	Ukryta	57,8	58,2
Obecność płynu [%]	SRF	69,4	68,1
	IRF	53,9	53,9
	Sub-RPEF	46,7	43,9

Interwencja

Schemat badania	3 comiesięczne dawki nasycające BRO lub AFL (w zależności od przydzielonej interwencji), następnie: <ul style="list-style-type: none"> • BRO co 12 tygodni (q12w) u pacjentów bez aktywności choroby w 16 tyg. lub co 8 tygodni (q8w) w przypadku pacjentów z aktywną chorobą w 16 tygodniu. Pacjenci, którzy byli leczeni w schemacie q8w pozostawali na nim do końca badania. Pacjenci leczeni q12w, mogli przejść na schemat q8w w przypadku stwierdzenia aktywności choroby na wizycie kontrolnej. • AFL co 8 tygodni (q8w)
Interwencja	BRO 6 mg vs AFL 2 mg
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji [tyg]	96

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	TAK (randomizacja blokowa; z zastosowaniem oprogramowania komputerowego)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Podwójne (prawidłowa metoda z zastosowaniem iniekcji pozorowanych)
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i> dla I rz. punktu końcowego W przypadku wykazania <i>non-inferiority</i> dodatkowa analiza (potwierdzająca) testująca przewagę (<i>superiority</i>) BRO nad AFL w odniesieniu do zmniejszenia CST, SRF i/lub IRF, aktywności choroby w 16. tyg.

HAWK [6–11, 13]	
Utrata z badania, n (%)	<p><u>Dane z publikacji Dugel 2019 (zaprzestanie stosowania terapii)</u>: 37/361 (10,2) – opis prawidłowy: 11–AE; 1–decyzja badacza; 1–odstępstwo od protokołu; 19–wycofanie zgody; 3–zgon; 2–utrata w okresie FU</p> <p><u>Dane z raportu EMA (utrata z badania)</u>: 7,8% - 48 tyg. FU; 15,2% - 96 tyg. FU</p> <p><u>Dane z publikacji Dugel 2019 (zaprzestanie stosowania terapii)</u>: 46/361 (12,7) – opis prawidłowy: 8–AE; 3–brak skuteczności; 5–decyzja badacza; 7–progresja choroby; 2–odstępstwo od protokołu; 11–wycofanie zgody; 6–zgon; 3–utrata w okresie FU; 1–inne</p> <p><u>Dane z raportu EMA</u>: 9,4% - 48 tyg. FU; 17,7% 96 tyg. FU</p>
Metody imputacji danych utraconych	Analiza LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i>)
Metoda analizy wyników	<p>Skuteczność: analiza podstawowa: mITT – obejmująca wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (w badaniu jako FAS – <i>full analysis set</i>); Analiza dodatkowa: PPS (<i>Per-protocol Set</i>) – obejmująca wszystkich pacjentów FAS, dla których nie zanotowano odstępstw od protokołu, które mogłyby wpłynąć na ocenę skuteczności w 48. tygodniu badania</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT – pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku</p>
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (20.1)
Lokalizacja badania	Argentyna, Australia, Kanada, Kolumbia, Izrael, Japonia, Meksyk, Nowa Zelandia, Panama, Portoryko, USA
Sponsor badania	Alcon Research

Badanie oceniano BRO w dawce 3 lub 6 mg. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie dane dla grupy otrzymującej BRO w dawce 6 mg.
a) Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zgodnie z publikacją główną (Dugel 2019).
b) Dane dostępne dla 359 pts.

HARRIER [6–9, 12, 14]

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRO i AFL w leczeniu wysiękowej postaci AMD

Kryteria włączenia

1. Pisemna zgoda na udział w badaniu;
2. Wiek ≥ 50 lat podczas skriningu;
3. Aktywne obszary neowaskularyzacji naczyńwłókowa (CNV) w następstwie AMD obejmujące pole centralne (obszar okręgu o średnicy 1 mm od dołka środkowego w badaniu obrazowym);
4. Obszar CNV (w tym klasycznej i ukrytej) obejmujący $>50\%$ zmiany;
5. IRF i/lub SRF w polu centralnym;
6. BCVA: 78–23 litery w skali ETDRS.

Kryteria wykluczenia

1. Infekcje wewnątrzgałkowe lub okołogałkowe lub aktywny stan zapalny wewnątrzgałkowy w którymkolwiek z oczu;
2. Zwłóknienie w polu centralnym w oku badanym lub zanik geograficzny;
3. Całkowity obszar zwłóknienia obejmujący $\geq 50\%$ zmiany w oku badanym;
4. Krwawienie podsiatkówkowe obejmujące dołek środkowy i/lub $\geq 50\%$ zmiany w oku badanym;
5. Wcześniejsze leczenie za pomocą zarejestrowanych preparatów lub terapii eksperymentalnych;
6. Przebyte lub aktywne zmiany w obrębie badanego oka, które mogłyby zaburzyć przebieg badania;
7. Pęknięcie lub odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki w oku badanym;
8. Obecny lub przebyty (w ciągu ostatnich 4 tyg.) krwotok do ciała szklistego;
9. Operacja chirurgii refrakcyjnej lub inny zabieg na gałce ocznej w okresie 90 dni przed rozpoczęciem badania;
10. Przebyty zabieg keratoplastyki lub witekтомii, fotokoagulacji laserowej siatkówki, chirurgiczne lub laserowe leczenie AMD;
11. Niekontrolowana jaska zdefiniowana jako ciśnienie śródgałkowe >25 mmHg w trakcie leczenia lub według oceny badacza;
12. Afakia i/lub brak torebki tylnej soczewki w oku badanym;
13. Leczenie kortykosteroidami stosowanymi miejscowo do oka przez okres 60 dni lub więcej w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania;
14. Leczenie kortykosteroidami systemowymi przez okres 30 dni lub więcej w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania (dopuszczalne stosowanie niskich, stałych dawek ≤ 10 mg prednizolonu lub odpowiednika przez okres 90 dni lub więcej oraz stosowane donosowo, wziewnie lub naskórnice);
15. Wcześniejsza radioterapia w okolicy badanego obszaru;
16. Wcześniejsze leczenie w obrębie drugiego oka z zastosowaniem afliberceptu, bevacizumabu lub pegaptynibu w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub ranibizumabu w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania;
17. Kobiety w ciąży lub w okresie laktacji;
18. Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznych metod antykoncepcji;
19. Udział w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni lub 5-krotnego okresu półtrwania badanej interwencji przed rozpoczęciem badania;
20. Systemowa terapia antyangiogenna w okresie 90 dni przed rozpoczęciem badania;
21. Udar lub zawał serca w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
22. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze definiowane jako ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg w czasie skriningu.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowe PK • zmiana BCVA w 48 tygodniu względem wartości początkowej

Kluczowe II-rzędowe PK^a

- średnia zmiana BCVA w okresie od 36. do 48. tygodnia badania względem wartości początkowej;
- odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie q12 w 48 tygodniu terapii;
- ocena wartości predykcyjnej pierwszego cyklu leczenia BRO w schemacie q12 do utrzymania schematu q12 aż do 48. tygodnia terapii (odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie q12 po 48 tygodniach w grupie, która w pierwszym cyklu otrzymała BRO w schemacie q12)

Pozostałe II-rzędowe PK

- zmiana BCVA do 96 tygodni leczenia względem wartości początkowej
- obecność aktywności choroby w 16. tygodniu
- parametry anatomiczne: SRF, IRF, sub-RPEF, CST, obszar CNV
- ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza VFQ-25
- ocena bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	BRO 6 mg	AFL 2 mg
Liczba pacjentów	370	369
Wiek w latach, średnia (SD)	75 (9)	76 (8)

HARRIER [6–9, 12, 14]			
Odsetek mężczyzn [%]	43	43	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	92	92	
BCVA, średnia liczba liter (SD)	61,5 (12,6)	60,8 (12,9)	
CST, średnia [µm] (SD)	473,6 (171,4)	465,3 (151,2)	
Obszar objęty CNV, średnia [mm ²] (SD)	2,6 (2,8)	2,9 (4,0)	
Postać CNV [%]	Dominująco klasyczna	41,6	39,5
	Minimalnie klasyczna	8,9	9,3
	Ukryta	49,5	51,2
Obecność płynu [%]	SRF	67,8	72,6
	IRF	40,3	37,7
	Sub-RPEF	33,8	34,4
Interwencja			
Schemat badania	<p>3 comiesięczne dawki nasycające , następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BRO co 12 tygodniu (q12w) u pacjentów bez aktywności choroby w 16 tyg. lub co 8 tygodni (q8w) w przypadku pacjentów z aktywną chorobą w 16 tygodniu. Pacjenci, którzy byli leczeni w schemacie q8w pozostawali na nim do końca badania. Pacjenci leczeni q12w, mogli przejść na schemat q8w w przypadku stwierdzenia aktywności choroby na wizycie kontrolnej. • AFL co 8 tygodni (q8w) 		
Interwencja	BRO 6 mg vs AFL 2 mg		
Kointerwencje	bd		
Okres obserwacji [tyg.]	96		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Randomizacja	TAK (randomizacja blokowa; z zastosowaniem oprogramowania komputerowego)		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Podwójne (prawidłowa metoda z zastosowaniem iniekcji pozorowanych)		
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-inferiority		
Utrata z badania, n (%)	<p><u>Dane z publikacji Dugel 2019 (zaprzestanie stosowania terapii):</u> 25/372 (6,7)– opis prawidłowy: 12–AE; 1–brak skuteczności; 1–decyzja badacza; 7–wycofanie zgody; 3–zgon; 1–inne</p> <p><u>Dane z raportu EMA (utrata z badania):</u> 4,8% - 48 tyg. FU; 8,1% - 96 tyg. FU</p>	<p><u>Dane z publikacji Dugel 2019 (zaprzestanie stosowania terapii):</u> 24/371 (6,5) – opis prawidłowy 4–AE; 2–brak skuteczności; 1–decyzja badacza; 1–odstępstwo od protokołu; 7–wycofanie zgody; 4–zgon; 4–utrata w okresie FU; 1–inne</p> <p><u>Dane z raportu EMA (utrata z badania):</u> 5,1% - 48 tyg. FU; 11,3% - 96 tyg. FU</p>	
Metody imputacji danych utraconych	Analiza LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i>)		

HARRIER [6–9, 12, 14]

Metoda analizy wyników	<p>Skuteczność: analiza podstawowa: mITT – obejmująca wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (w badaniu jako FAS – <i>full analysis set</i>); Analiza dodatkowa: PPS (<i>Per-protocol Set</i>) – obejmująca wszystkich pacjentów FAS, dla których nie zanotowano odstępstw od protokołu, które mogłyby wpłynąć na ocenę skuteczności w 48. tygodniu badania</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT – pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku</p>
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (20.1)
Lokalizacja badania	Austria, Belgia, Chorwacja, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Niemcy, Grecja, Węgry, Irlandia, Włochy, Korea Południowa, Litwa, Łotwa, Holandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Rosja, Singapur, Słowacja, Hiszpania, Szwajcaria, Tajwan, Turcja, Wielka Brytania, Wietnam
Sponsor badania	Alcon Research

a) Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zgodnie z publikacją główną (Dugel 2019).

OSPREY [17–19]

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy II z podwójnym zaślepieniem zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRO i AFL w leczeniu wysiękowej postaci AMD

Kryteria włączenia

1. Pisemna zgoda na udział w badaniu;
2. Wiek ≥ 50 lat podczas skriningu;
3. Nieleczone, aktywne obszary CNV w następstwie AMD;
4. Zmiany poddołkowe i okołodołkowe, w przypadku zmian okołodołkowych wysięk musi obejmować centrum dołka;
5. Obszar CNV (w tym klasycznej i ukrytej) obejmujący $>50\%$ zmiany;
6. Centralna część dołka nie objęta zwłóknieniem lub atrofią;
7. Krwotok podsiatkówkowy (jeśli obecny) stanowi $\leq 50\%$ powierzchni zmiany i nie obejmuje obszaru dołka;
8. BCVA: 78–23 litery w skali ETDRS;
9. Wysięk widoczny w angiografii fluoresceinowej i IRF, SRF lub sub-RPEF w spektralnej OCT dna oka;
10. BCVA w drugim oku (niebadanym) ≥ 20 w skali ETDRS (20/400 w skali Snellena).

Kryteria wykluczenia

1. Infekcje wewnątrzgałkowe lub okołogałkowe lub aktywny stan zapalny oka (dotyczy obu oczu);
2. Wcześniejsze leczenie wAMD za pomocą zarejestrowanych preparatów lub terapii eksperymentalnych innych niż suplementacja witaminowa (dotyczy oka badanego);
3. Przebyte lub aktywne choroby plamki żółtej lub siatkówki, inne niż wAMD (dotyczy oka badanego);
4. Inne współistniejące stany w obrębie badanego oka, które w opinii badacza mogą wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej w trakcie badania w celu zapobiegania lub leczenia utraty wzroku lub które mogą ograniczać uzyskanie poprawy ostrości wzroku za pomocą badanego produktu;
5. Pęknięcie lub surowicze odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki pod dołkiem środkowym;
6. Obecne krwawienie do ciała szklistego lub regmatogenne odwarstwienie siatkówki w wywiadzie;
7. Niekontrolowana jaskra (ciśnienie wewnątrzgałkowe >25 mmHg, stosowane leki lub zgodnie z oceną badacza);
8. Choroba oka, która w opinii badacza może wpływać na ostrość widzenia (dotyczy oka badanego);
9. Przebyte zabiegi chirurgiczne w obrębie badanego oka (keratoplastyka, witrektomia, fotokoagulacja panretinalna, zabiegi na siatkówce lub inne zabiegowe leczenie AMD lub operacja zaćmy, laserowa korekcja wzroku w okresie 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania);
10. Miejscowe leczenie kortykosteroidami w obrębie badanego oka w okresie 90 dni przed skriningiem;
11. Miejscowe stosowanie kortykosteroidów do oka przez ≥ 30 dni w okresie 90 dni przed skriningiem oraz pacjenci w trakcie lub planujący rozpoczęcie ≥ 30 dniowej terapii pokrywającej się z czasem trwania badania;
12. Wcześniejsza radioterapia badanego obszaru;
13. Stan zdrowia, który w opinii badacza uniemożliwia odbycie zaplanowanych wizyt kontrolnych, ukończenie badania lub bezpieczne podawanie produktu;
14. Odchylenia od normy w badaniach diagnostycznych, które zdaniem badacza uniemożliwiają przystąpienie do badania;
15. Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników stosowanych interwencji;
16. Kobiety w wieku rozrodczym: w okresie laktacji, planujące zajście w ciążę lub nie stosujące skutecznych metod antykoncepcji określonych w protokole;
17. Udział w badaniu innych leków lub urządzeń w okresie określonym w protokole.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowe PK • zmiana BCVA w 12. tygodniu względem wartości początkowej

II-rzędowe PK • zmiana BCVA w 16. tygodniu względem wartości początkowej

Pozostałe PK

- zmiana w czasie BCVA względem wartości początkowej
- zmiana CST na podstawie badania spektralnej OCT
- obecność SRF i IRF na podstawie badania spektralnej OCT
- ocena bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	BRO 6 mg	AFL 2 mg
Liczba pacjentów	44	45
Wiek w latach, średnia (SD)	79 (10)	77 (9)
Odsetek mężczyzn [%]	36	44
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	95	98
BCVA, średnia liczba liter (SD)	54,1 (13,9)	55,6 (12,3)

OSPREY [17–19]			
CST, średnia [μm] (SD)	490,1 (149,2)	495,7 (144,6)	
Obszar objęty CNV, średnia [mm^2] (SD)	bd	bd	
Postać CNV [%]	Dominująco klasyczna	47,7	51,1
	Minimalnie klasyczna	27,3	17,8
	Ukryta	25,0	31,1
Obecność płynu [%]	SRF	90,9	88,9
	IRF	86,4	84,4
	Sub-RPEF	bd	bd
Interwencja			
Schemat badania	<p>3 comiesięczne dawki nasycające BRO lub AFL (w zależności od przydzielonej interwencji), następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BRO – 3 dawki q8w, później q12w*, • AFL q8w <p>Od 40. tygodnia badania na wizycie kontrolnej, na której nie planowano iniekcji, zaślepiiony lekarz mógł podjąć decyzję o podaniu aktywnego leczenia, jeśli w jego opinii było to konieczne (po potwierdzeniu ze sponsorem). Podobnie w przypadku podania iniekcji pozorowanej, lekarz mógł podjąć decyzję o podaniu aktywnego leczenia, jeśli w jego opinii było to medycznie uzasadnione.</p>		
Interwencja	BRO 6 mg vs AFL 2 mg		
Kointerwencje	bd		
Okres obserwacji [tyg.]	56		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Randomizacja	TAK (z zastosowaniem oprogramowania komputerowego)		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Podwójne (prawidłowa metoda z zastosowaniem iniekcji pozorowanych)		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i>		
Utrata z badania, n (%)	3/44 (6,8) – opis prawidłowy: 1–AE; 1–zgon; 1–wycofanie zgody	3/45 (6,7) – opis prawidłowy: 1–AE; 1–odstępstwo od protokołu; 1–wycofanie zgody	
Metody imputacji danych utraconych	Analiza LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i>)		
Metoda analizy wyników	mITT – zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i są dla nich dostępne wartości BCVA w baseline i przynajmniej jeden pomiar w trakcie trwania badania		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (15.0)		
Lokalizacja badania	USA		
Sponsor badania	Alcon Research		

Aneks C. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

C.1. Badania pierwotne

Szczegóły badania**Referencja**

HAWK (NCT02307682) / HARRIER (NCT02434328)

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:Interwencja
oceniaina:

BROLUCIZUMAB

Komparator:

AFLIBERCEPT

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

I-rzędowy PK: zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) w 48 tygodniu względem wartości początkowej

Określ oceniany wynik liczbowy.**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
 do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
 Protokół badania
 Plan analizy statystycznej (SAP)
 Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 Abstrakty konferencyjne dot. badania
 Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 Wniosek do komisji etyki badań
 Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 Osobista komunikacja z badaczem
 Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 26.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań HAWK i HARRIER na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1:1 z wykorzystaniem systemu IRT (Interactive Response Technology). Niezaślepiiony personel dokonujący iniekcji otrzymywał informację przez IRT po potwierdzeniu, że pacjent spełniał kryteria włączenia do badania. Informacja o przydzielonym przez system IRT numerze wiążącym pacjenta z odpowiednim ramieniem badania nie była przekazywana do niezaślepionego personelu.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic w analizowanych grupach pod względem parametrów wyjściowych.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie z zaślepieniem pacjentów i badaczy. Ze względu na różne schematy podawania interwencji stosowano iniekcje pozorowane.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przypisana pacjentowi w trakcie badania?	Osoby dokonujące iniekcji nie podlegały zaślepieniu.	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	W opinii analityka niezaślepienie osoby dokonującej iniekcji nie miało wpływu na odstępstwa od przypisanej interwencji (osoba oceniająca efekty leczenia była zaślepiena)	N
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analizowano dane dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (mITT)	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Stosunkowo niska utrata z badania, opis prawidłowy. W celu imputacji utraconych danych prowadzono ekstrapolację ostatniej obserwacji (LOCF).	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Ocenę punktu końcowego prowadzono przy użyciu testu ETDRS. Analizowano liczbę prawidłowo odczytanych liter z odległości 4 metrów.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Oceny ostrości wzroku (BCVA) dokonano w jednakowy sposób we wszystkich grupach w tych samych przedziałach czasowych.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca punkt końcowy nie była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Analiza zgodna z planem analizy uwzględnionym w protokole. Dane analizowane były przez zaślepionych analityków.	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy oceniano w punktach czasowych ustalonych a priori.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sposób analizy wyników dla BCVA jest jednoznaczny. Wynik przedstawiono jako zmiana liczby poprawnie przeczytanych liter w 48. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych. Punkt końcowy zdefiniowany w protokole pokrywa się z analizowanym w publikacji.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: NISKIE		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Szczegóły badania

Referencja

OSPREY (NCT01796964)

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja:

BROLUCIZUMAB

Komparator:

AFLIBERCEPT

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) w 12 tygodniu względem wartości początkowej

Określ oceniany wynik liczbowy.**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
 do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
 Protokół badania
 Plan analizy statystycznej (SAP)
 Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 Abstrakty konferencyjne dot. badania
 Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 Wniosek do komisji etyki badań
 Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 Osobista komunikacja z badaczem
 Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 27.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania OSPREY na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1 z zastosowaniem systemu IRT (Interactive Response Technology).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic w analizowanych grupach pod względem wyjściowej charakterystyki pacjentów w odniesieniu do parametrów funkcjonalnych i anatomicznych. Nieznaczące różnice (brak wartości p) pomiędzy grupami obserwowano w odniesieniu do osób w wieku ≥ 75 r.ż.: 72,7% vs 64,4% oraz odsetka kobiet 63,6% vs 55,6% odpowiednio w grupach BRO i AFL.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie z podwójnym zaślepieniem. Iniekcje obydwu preparatów wykonywane w tym samym tygodniu badania. Ze względu na różne schematy podawania iniekcji od 40. tygodnia stosowano iniekcje pozorowane.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Osoby dokonujące iniekcji od 40. tygodnia mogły być świadome, który z leków był podawany.	PT
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Na wizycie kontrolnej, na której nie planowano iniekcji, zaślepiiony lekarz mógł podjąć decyzję o podaniu aktywnego leczenia, jeśli w jego opinii było to konieczne (po potwierdzeniu ze sponsorem). Podobnie w przypadku podania iniekcji pozorowanej, lekarz mógł pojąć decyzję o podaniu aktywnego leczenia, jeśli w jego opinii było to medycznie uzasadnione. Procedury te były opisane w protokole, dotyczyły zarówno terapii BRO, jak i AFL. W okresie, w którym schemat dawkowania wynosił q12w, 14 pacjentów z grupy BRO otrzymało nieplanowaną iniekcję na 4 wizytach, w tym samym okresie 10 pacjentów otrzymało nieplanowane iniekcje AFL na 3 wizytach.	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	<p>Analizę przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, dla których dostępny jest pomiar BCVA w <i>baseline</i> i przynajmniej jednym punkcie czasowym (mITT).</p> <p>Do badania zrandomizowano 90 pacjentów, jednak jeden z pacjentów z grupy AFL nie otrzymał leczenia, w związku z czym wyniki analizowano w odniesieniu do 89 pacjentów. Dodatkowo, z uwagi iż jeden z pacjentów zrandomizowanych do grupy BRO w skutek pomyłki, otrzymywał AFL przez cały okres badania, wyniki analizowano dla 44 pacjentów w grupie BRO i 45 w grupie AFL, co jest metodologicznie uzasadnionym podejściem w przypadku analizy <i>non-inferiority</i>,</p>	PT
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Niska utrata z badania, opis prawidłowy. Brakujące dane imputowano metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF).	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Ocena punktu końcowego prowadzono przy użyciu testu ETDRS. Analizowano liczbę prawidłowo odczytanych liter z odległości 4 metrów.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Oceny ostrości wzroku (BCVA) dokonano w jednakowy sposób we wszystkich grupach w tych samych przedziałach czasowych.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena BCVA była przeprowadzana przez zaślepionego badacza.	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Analiza zgodna z przygotowanym schematem badania (zgodna z wpisem do rejestru badań <i>Clinicaltrials.gov</i>). Dane analizowane były przez zaślepionych analityków.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy oceniano w punktach czasowych ustalonych a priori.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sposób analizy wyników dla BCVA jest jednoznaczny. Wynik przedstawiono jako zmiana liczby poprawnie przeczytanych liter w 12. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych. Punkt końcowy zdefiniowany w protokole pokrywa się z analizowanym w publikacji.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: NISKIE		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

C.2. Opracowania wtórne

Tabela 28.
Ocena AMSTAR 2 odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II	
PTJA09 [15]	T	T	T	T	T	T	T	T	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	Wysoka

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych;
 Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. *critical domain*)

Aneks D. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

D.1. Porównanie BRO względem AFL

D.1.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

D.1.1.1 Populacja ogólna

Tabela 29.

Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs AFL – populacja ogólna

Badanie	OB [tyg]	BRO		AFL		BRO vs AFL	p ^a
		Nb	Średnia (SE)	Nk	Średnia (SE)	MD [95% CI]	
Analiza mITT							
HAWK (Dugel 2019)	48	360	6,6 (0,71)	360	6,8 (0,71)	-0,20 [-2,17; 1,77] ^{b,c}	<0,001
HARRIER (Dugel 2019)		370	6,9 (0,61)	369	7,6 (0,61)	-0,70 [-2,39; 0,99] ^{b,d}	<0,001
OSPREY (clinicaltrials.gov)		44	6,2 (2,49)	45	6,8 (2,00)	-0,60 [-6,85; 5,65] ^b	bd
Metaanaliza		774	-	774	-	WMD = -0,49 [-1,75; 0,76]	0,44
Test heterogeniczności: I ² = 0% , p=0,93							
HAWK (Dugel 2019)	36–48	360	6,7 (0,68)	360	6,7 (0,68)	0,00 [-1,88; 1,88] ^{b,e}	<0,001
HARRIER (Dugel 2019)		370	6,5 (0,58)	369	7,7 (0,58)	-1,20 [-2,81; 0,41] ^{b,f}	<0,001
Metaanaliza		730	-	729	-	WMD = -0,69 [-1,92; 0,53]	0,27
Test heterogeniczności: I ² = 0% , p=0,34							
OSPREY (clinicaltrials.gov)	56	44	4,9 (2,70)	45	7,3 (2,00)	-2,40 [-8,98; 4,18] ^b	bd
HAWK (Raport FDA / Signh 2019)	96	360	5,9 (0,78)	360	5,3 (0,78)	0,60 [-1,56; 2,76] ^{b,g}	bd
HARRIER (Raport FDA / Signh 2019)		370	6,1 (0,73)	369	6,6 (0,73)	-0,50 [-2,52; 1,52] ^{b,h}	bd
Metaanaliza		730	-	729	-	WMD = 0,01 [-1,46; 1,49]	0,99
Test heterogeniczności: I ² = 0% , p=0,47							
Analiza per-protocol (LOCF) dla I rzędowego punktu końcowego							
HAWK (Dugel 2019)	48	328	6,9 (0,74)	312	7,1 (0,76)	MD = -0,20 [-2,28; 1,88] ^{b,i}	<0,001
HARRIER (Dugel 2019)		351	7,0 (0,62)	341	7,8 (0,63)	MD = -0,80 [-2,53; 0,93] ^{b,j}	<0,001
Metaanaliza		679	-	653	-	WMD = -0,55 [-1,89; 0,78]	0,41

Badanie	OB [tyg]	BRO		AFL		BRO vs AFL	p ^a
		Nb	Średnia (SE)	Nk	Średnia (SE)	MD [95% CI]	
Test heterogeniczności: I ² = 0% , p=0,66							
I rzędowy punktu końcowy w badaniu OSPREY (analiza uzupełniająca)							
OSPREY (Dugel 2017; clinicaltrials.gov)	12	44	5,75 (1,91)	45	6,89 (1,39)	-1,14 [-5,77; 3,49] ^{b,k}	bd
	16	44	6,04 (2,01)	45	6,62 (1,37)	-0,58 [-5,34; 4,18] ^{b,l}	bd

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania – p dla *noninferority* (marginies dolnego 95%CI -4 litery w badaniach HAWK/HARRIER i -5 liter w OSPREY). W przypadku metaanalizy podawano p dla efektu końcowego

b) Obliczenia własne;

c) Wartość LSMD [95% CI] z badania: -0,2 [-2,1; 1,8];

d) Wartość LSMD [95% CI] z badania: -0,7 [-2,4; 1,0];

e) Wartość LSMD [95% CI] z badania: 0,0 [-1,9; 1,9];

f) Wartość LSMD [95% CI] z badania: -1,2 [-2,8; 0,5];

g) Wartość LSMD [95% CI] z badania (FDA label): 0,5 [-1,6; 2,7];

h) Wartość LSMD [95% CI] z badania (FDA label): -0,4 [-2,5; 1,6];

i) Wartość LSMD [95%CI] z badania -0,3 [-2,4; 1,8];

j) Wartość LSMD [95%CI] z badania -0,8 [-2,5; 1,0];

k) Wartość LSMD [80%CI] z badania -1,13 [-4,19; 1,93];

l) Wartość LSMD [80%CI] z badania: -0,58 [-3,72; 2,56]

Tabela 30.
Poprawa / pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs ALF

Badanie	OB [tyg]	BRO		AFL		BRO vs AFL			p ^a
		n/N	%	n/N	%	Różnica [95%CI]	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	
Poprawa BCVA o ≥ 15 liter									
HAWK (Dugel 2019/ Raport FDA)	48	121/360	33,6	91/360	25,4	8,2 [2,2; 15,0]	1,33 [1,06; 1,67]	NNT = 12 [7; 59]	bd
HARRIER (Dugel 2019/ Raport FDA)		108/370	29,3	110/369	29,9	-0,6 [-7,1; 5,8]	0,98 [0,78; 1,22]	RD = -0,01 [-0,07; 0,06]	bd
Metaanaliza		229/730	31,4	201/729	27,6	-	1,14 [0,84; 1,54]	RD = 0,04 [-0,05; 0,13]	0,39
Test heterogeniczności: $I^2 = 72\%$, $p = 0,06$									
HAWK (Raport FDA)	96	123/360	34,2	97/360	27	7,2 [1,4; 13,8]	1,27 [1,02; 1,58]	NNT = 14 [8; 195]	bd
HARRIER (Raport FDA)		108/370	29,1	116/369	31,5	-2,4 [-8,8; 4,1]	0,93 [0,75; 1,16]	RD = -0,02 [-0,09; 0,04]	bd
Metaanaliza		231/730	31,6	213/729	29,2	-	1,08 [0,80; 1,47]	RD = 0,02 [-0,07; 0,12]	0,60
Test heterogeniczności: $I^2 = 74\%$, $p = 0,05$									
Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter									
HAWK (Raport FDA)	48	23/360	6,4	20/360	5,5	0,9 [-2,7; 4,3]	1,15 [0,64; 2,06]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
HARRIER (Raport FDA)		14/370	3,8	18/369	4,8	-1,0 [-3,9; 2,2]	0,78 [0,39; 1,54]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
Metaanaliza		37/730	5,1	38/729	5,2	-	0,97 [0,63; 1,52]	-0,003 [-0,03; 0,02]	0,8
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$, $p = 0,39$									
HAWK (Raport FDA)	96	29/360	8,1	27/360	7,4	0,7 [-3,6; 4,6]	1,07 [0,65; 1,78]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
HARRIER (Raport FDA)		26/370	7,1	28/369	7,5	-0,4 [-3,8; 3,3]	0,93 [0,55; 1,55]	-0,01 [-0,04; 0,03]	bd
Metaanaliza		55/730	7,5	55/729	7,5	-	1,00 [0,70; 1,43]	-0,0003 [-0,03; 0,03]	0,98
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$, $p = 0,69$									

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

D.1.1.2 Analiza w podgrupach

Tabela 31.
Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs ALF – analiza w podgrupach (Dugel 2019)

Badanie	OB [tyg]	BRO		AFL		BRO vs AFL	p
		Nb	Średnia	Nk	Średnia	LSMD [95% CI]	
Wiek <75 lat^a							
HAWK	48	138	8,4	149	8,2	0,3 [-2,72; 3,22]	bd
HARRIER		168	8,4	154	8,7	-0,3 [-2,66; 2,03]	bd

Badanie	OB [tyg]	BRO		AFL		BRO vs AFL	p
		Nb	Średnia	Nk	Średnia	LSMD [95% CI]	
Wiek ≥75 lat							
HAWK	48	222	5,4	211	5,9	-0,5 [-3,10; 2,17]	bd
HARRIER		202	5,8	215	6,7	-1,0 [-3,38; 1,44]	bd
Wyjściowe BCVA ≤55 liter^b							
HAWK	48	101	9,6	116	10,3	-0,7 [-5,04; 3,67]	bd
HARRIER		102	8,5	107	11,0	-2,6 [-6,71; 1,59]	bd
Wyjściowe BCVA 56–70 liter							
HAWK	48	157	7,1	153	7,0	0,1 [-2,65; 2,87]	bd
HARRIER		171	7,2	170	7,7	-0,5 [-2,76; 1,86]	bd
Wyjściowe BCVA ≥71 liter							
HAWK	48	102	2,4	91	2,4	-0,1 [-3,41; 3,27]	bd
HARRIER		97	4,6	92	3,6	1,0 [-1,45; 3,40]	bd

a) p dla interakcji - wiek – 0,59 (obliczenia własne);

b) p dla interakcji - wyjściowe BCVA – 0,45 (obliczenia własne)

D.1.2. Aktywność choroby

Tabela 32.

Odsetek pacjentów z aktywnością choroby po 16 tygodniach leczenia dla porównania BRO vs AFL

Badanie	OB [tyg]	BRO		AFL		BRO vs AFL			p ^a
		n/N	%	n/N	%	Różnica [95%CI]	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	
HAWK (Dugel 2019)	16	86/360	24,0	124/360	34,5	bd [-17,1; -3,5]	0,69 [0,55; 0,88]	10 [6; 26]	0,001
HARRIER (Dugel 2019)		84/370	22,7	119/369	32,2	bd [-15,8; -3,1]	0,70 [0,55; 0,89]	11 [7; 32]	0,002
Metaanaliza		170/730	23,3	243/729	33,3	-	0,70 [0,59; 0,83]	10 [7; 19]	<0,0001

Test heterogeniczności: I²= 0% , p=0,93a) Wartość parametru p podana przez autorów badania (analiza *superiority* w badaniu HAWK). W przypadku metaanalizy podawano p dla efektu końcowego

D.1.3. Dawkowanie

D.1.3.1 Średnia liczba iniekcji

Tabela 33.
Średnia liczba iniekcji leku dla porównania BRO vs AFL

Badanie	OB [tyg]	BRO		AFL		BRO vs AFL	p
		Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	WMD [95% CI]	
HAWK (Raport EMA)	48	360	6,1	360	6,5	-0,4	bd
HARRIER (Raport EMA)		370	6,2	369	6,8	-0,6	bd
Łącznie		730	6,2	729	6,7	-0,5	bd
HAWK/HARRIER (Raport FDA)	96	730	10,5 (2,6)	729	11,7 (2,8)	-1,20 [-1,48; -0,92]^a	bd

a) Obliczenia własne.

D.1.4. Parametry anatomiczne oka

D.1.4.1 Grubość siatkówki

Tabela 34.
Średnia zmiana CST [μ m] względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs AFL

Badanie	OB [tyg]	BRO		AFL		BRO vs AFL	p ^a
		Nb	Średnia (SE)	Nk	Średnia (SE)	MD [95% CI]	
HAWK (Dugel 2019)	48	360	-172,8 (6,7)	360	-143,7 (6,7)	-29,10 [-47,67; -10,53]^b	0,001
HARRIER (Dugel 2019)		370	-193,8 (6,8)	369	-143,9 (6,8)	-49,90 [-68,75; -31,05]^c	<0,001
OSPREY (clinicaltrials.gov)		44	-213,0 (19,6)	45	-175,7 (18,5)	-37,30 [-90,10; 15,50]	bd
Metaanaliza		774	-	774	-	WMD = -39,23 [-52,06; -26,39]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² = 16% , p=0,30							
OSPREY (clinicaltrials.gov)	56	44	-196,8 (20,4)	45	-180,4 (18,1)	-16,4 [-69,91; 37,11]	bd
HAWK (Singh 2019)	96	360	-172,9 (8,2)	360	-150,7 (8,2)	-22,20 [-44,93; 0,53] ^d	0,006
HARRIER (Singh 2019)		370	-193,6 (8,5)	369	-159,3 (7,6)	-34,30 [-56,70; -11,90]^e	<0,0001
Metaanaliza		730	-	729	-	WMD = -28,34 [-44,30; -12,38]	0,0005
Test heterogeniczności: I ² = 0% , p=0,46							

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania (analiza *superiority* w badaniu HAWK). W przypadku metaanalizy podawano p dla efektu końcowego

b) Zakres LSMD z badania: [-47,6; -10,4];

c) Zakres LSMD z badania: [-68,9; -30,9];

d) Wartość LSMD z badania: -26,0 [-46,2; -5,9];

e) Wartość LSMD z badania: -42,6 [-62,0; -23,3]

D.1.4.2 Obszar neowaskularyzacji

Tabela 35. Średnia zmiana wielkości CNV [mm²] względem wartości wyjściowej dla porównania BRO vs AFL

Badanie	OB [tyg]	BRO		AFL		BRO vs AFL	p ^a
		Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
HAWK (clinicaltrials.gov)	48	360	-4,0 (3,89)	359	-3,5 (4,03)	-0,50 [-1,8; 0,08] ^b	bd
HARRIER (clinicaltrials.gov)		370	-2,3 (2,76)	369	-2,5 (4,04)	0,20 [-0,30; 0,70] ^c	bd
Metaanaliza		730	-	728	-	-0,13 [-0,82; 0,55]	0,70
Test heterogeniczności: I ² = 69% , p=0,07							
HAWK (clinicaltrials.gov)	96	360	-4,1 (4,07)	359	-3,5 (4,17)	-0,60 [-1,20; 0,002] ^d	bd
HARRIER (clinicaltrials.gov)		370	-2,5 (2,77)	369	-2,7 (4,03)	0,20 [-0,30; 0,70] ^e	bd
Metaanaliza		730	-	728	-	-0,18 [-0,96; 0,60]	0,65
Test heterogeniczności: I ² = 75% , p=0,04							

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

b) Wartość LSMD z badania: -0,5 [-0,9; 0,0];

c) Wartość LSMD z badania: 0,3 [-0,1; 0,6];

d) Wartość LSMD z badania: -0,7 [-1,1; -0,3];

e) Wartość LSMD z badania: 0,3 [0,0; 0,6].

D.1.4.3 Obecność płynu

Tabela 36. Odsetek pacjentów z obecnością SRF, IRF, sub-RPEF dla porównania BRO vs AFL

Badanie	OB [tyg]	BRO		AFL		BRO vs AFL			p ^a
		n/N	%	n/N	%	Różnica [95%CI]	RR [95%CI]	RD /NNT/NNH [95%CI]	
IRF i/lub SRF									
HAWK (Dugel 2019)	48	112/360	31,2	161/360	44,6	bd [-20,7; -6,1]	0,70 [0,57; 0,84]	NNT = 8 [5; 16]	<0,001^c
HARRIER (Dugel 2019)		95/370	25,8	162/369	43,9	bd [-24,9; -11,8]	0,58 [0,47; 0,72]	NNT = 6 [5; 9]	<0,001
OSPREY (Dugel 2017)		17/44	38 ^b	27/45	61 ^b	bd	0,64 [0,41; 1,00]	NNT = 5 [3; 94]	bd
Metaanaliza		224/774	28,9	350/774	45,2	-	0,64 [0,56; 0,73]	NNT = 7 [5; 9]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² = 0% , p=0,49									
OSPREY (Dugel 2017)	56	29/44	65 ^b	30/45	66 ^b	bd	0,99 [0,74; 1,33]	-0,01 [-0,20; 0,19]	bd
HAWK (clinicaltrials.gov)	96	86/360	23,9	133/360	36,9	-12,9 [-19,7; -6,6]	0,65 [0,51; 0,81]	NNT = 8 [6; 16]	bd
HARRIER (clinicaltrials.gov)		91/370	24,6	141/369	38,2	-14,1 [-21,3; -7,2]	0,64 [0,52; 0,80]	NNT = 8 [5; 15]	bd
Metaanaliza		177/730	24,2	274/729	37,6	-	0,65 [0,55; 0,76]	NNT = 8 [6; 12]	<0,0001

Badanie	OB [tyg]	BRO		AFL		BRO vs AFL			
		n/N	%	n/N	%	Różnica [95%CI]	RR [95%CI]	RD /NNT/NNH [95%CI]	p ^a
Test heterogeniczności: I ² = 0% , p=0,98									
SRF									
HAWK (clinicaltrials.gov)		52/360	14,4	108/360	30,0	-15,6 [-21,2; -9,7]	0,48 [0,36; 0,65]	NNT = 7 [5; 11]	bd
HARRIER (clinicaltrials.gov)		65/370	17,6	125/369	33,9	-15,9 [-22,4; -10,4]	0,52 [0,40; 0,67]	NNT = 7 [5; 10]	bd
OSPREY (Dugel 2017)	48	7/44	15 ^b	13/45	29 ^b	bd	0,55 [0,24; 1,25]	-0,13 [-0,30; 0,04]	bd
Metaanaliza		124/774	16,0	246/774	31,8	-	0,50 [0,41; 0,61]	NNT = 7 [5; 9]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² = 0% , p=0,71									
OSPREY (Dugel 2017)	56	10/44	22 ^b	11/45	24 ^b	bd	0,93 [0,44; 1,97]	-0,02 [-0,19; 0,16]	bd
HAWK (clinicaltrials.gov)		37/360	10,3	77/360	21,4	-11,1 [-16,4; -6,2]	0,48 [0,33; 0,69]	NNT = 9 [7; 18]	bd
HARRIER (clinicaltrials.gov)	96	58/370	15,7	112/369	30,4	-14,5 [-20,3; -8,3]	0,52 [0,39; 0,68]	NNT = 7 [5; 12]	bd
Metaanaliza		95/730	13,0	189/729	25,9	-	0,50 [0,40; 0,63]	NNT = 8 [7; 12]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² = 0% , p=0,76									
IRF									
HAWK (clinicaltrials.gov)		77/360	21,4	80/360	22,2	-0,8 [-6,4; 5,5]	0,96 [0,73; 1,27]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd
HARRIER (clinicaltrials.gov)		41/370	11,1	46/369	12,5	-2,0 [-6,2; 2,2]	0,89 [0,60; 1,32]	-0,01 [-0,06; 0,03]	bd
OSPREY (Dugel 2017)	48	14/44	31,0 ^b	20/45	43,8 ^b	bd	0,72 [0,42; 1,23]	-0,13 [-0,33; 0,07]	bd
Metaanaliza		132/774	17,1	146/774	18,9	-	0,90 [0,73; 1,11]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,4
Test heterogeniczności: I ² = 0% , p=0,63									
OSPREY (Dugel 2017)	56	26/44	58,0 ^b	21/45	46,0 ^b	bd	1,27 [0,85; 1,88]	0,12 [-0,08; 0,33]	bd
HAWK (clinicaltrials.gov)		54/360	15,0	72/360	20,0	-4,9 [-10,8; 0,9]	0,75 [0,54; 1,03]	-0,05 [-0,11; 0,01]	bd
HARRIER (clinicaltrials.gov)	96	40/370	10,8	38/369	10,3	0,2 [-4,3; 4,6]	1,05 [0,69; 1,60]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd
Metaanaliza		94/730	12,9	110/729	15,1	-	0,85 [0,66; 1,10]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,35
Test heterogeniczności: I ² = 36% , p=0,21									
Sub-RPEF									
HAWK (Dugel 2019)	48	49/360	13,5	78/360	21,6	bd [-13,6; -2,7]	0,63 [0,45; 0,87]	NNT = 13 [8; 40]	0,004
HARRIER (Dugel 2019)		48/370	12,9	81/369	22,0	bd [-13,8; -3,9]	0,59 [0,43; 0,82]	NNT = 12 [7; 29]	<0,001

Badanie	OB [tyg]	BRO		AFL		BRO vs AFL			
		n/N	%	n/N	%	Różnica [95%CI]	RR [95%CI]	RD /NNT/NNH [95%CI]	p ^a
Metaanaliza		97/730	13,3	159/729	21,8	-	0,61 [0,48; 0,77]	NNT = 12 [9; 22]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² = 0% , p=0,80									
HAWK (Dugel 2019)		40/360	11,1	52/360	14,4	-3,8 [-8,5; 0,8]	0,77 [0,52; 1,13]	0,03 [-0,08; 0,02]	bd
HARRIER (Dugel 2019)	96	61/370	16,5	83/369	22,5	-5,9 [-11,5; -0,3]	0,73 [0,54; 0,99]	NNT = 17 [9; 322]	bd
Metaanaliza		101/730	13,8	135/729	18,5	-	0,75 [0,59; 0,94]	NNT = 23 [13; 132]	0,02
Test heterogeniczności: I ² = 0% , p=0,85									

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

b) Wartość wyznaczona na podstawie wykresu.

c) Analiza *superiority*

D.1.5. Bezpieczeństwo

D.1.5.1 Ogólny profil bezpieczeństwa

Tabela 37.

Zdarzenia niepożądane ogółem i zgony z podziałem na okulistyczne i nieokulistyczne dla porównania BRO vs AFL

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	BRO		AFL		BRO vs AFL		p
			n/N (%)		n/N (%)		RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	
Zdarzenia niepożądane ogółem									
AE ogółem	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd		bd		-	-	-
	HAWK/ HARRIER (Raport EMA)	96	655/730 (89,7)		653/729 (89,6)		1,00 [0,97; 1,04]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
SAE ogółem	OSPREY (Dugel 2017)	56	11/44 (25,0)		9/45 (20,0)		1,25 [0,57; 2,72]	0,05 [-0,12; 0,22]	bd
	HAWK (clinicaltrials.gov)		95/360 (26,4)		114/360 (31,7)		0,83 [0,66; 1,05]	-0,05 [-0,12; 0,01]	bd
	HARRIER (clinicaltrials.gov)	96	79/370 (21,4)		89/369 (24,1)		0,89 [0,68; 1,16]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd
	Metaanaliza		174/730 (23,8)		203/729 (27,8)		0,86 [0,72; 1,02]	-0,04 [-0,08; 0,01]	0,09
Test heterogeniczności: I ² = 0% , p=0,74									
Utrata z badania z powodu AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	2/44 (4,5)		1/45 (2,2)		2,05 [0,19; 21,75]	0,02 [-0,05; 0,10]	bd
	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	32/730 (4,4)		22/729 (3,0)		1,45 [0,85; 2,48]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Zdarzenia niepożądane okulistyczne									

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	BRO	AFL	BRO vs AFL		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	
AE ogółem	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	390/730 (53,4)	372/729 (51,0)	1,05 [0,95; 1,15]	0,02 [-0,03; 0,08]	bd
AE związane z leczeniem	HAWK/ HARRIER (Raport EMA)	96	169/730 (23,2)	161/729 (22,1)	1,05 [0,87; 1,27]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
AE związane z procedurą podania leku	HAWK/ HARRIER (Raport EMA)	96	138/730 (18,9)	136/729 (18,7)	1,01 [0,82; 1,25]	0,00 [-0,04; 0,04]	bd
AE związane z lekiem	HAWK/ HARRIER (Raport EMA)	96	54/730 (7,4)	35/729 (4,8)	1,54 [1,02; 2,33]	NNH = 38 [19; 694]	bd
SAE ogółem	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	25/730 (3,4)	11/729 (1,5)	2,27 [1,13; 4,58]	NNH = 52 [28; 305]	bd
Utrata z badania z powodu AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	21/730 (2,9)	16/729 (2,2)	1,31 [0,69; 2,49]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Zdarzenia niepożądane nieokulistyczne							
AE ogółem	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	565/730 (77,4)	569/729 (78,1)	0,99 [0,94; 1,05]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd
AE związane z leczeniem	HAWK/ HARRIER (Raport EMA)	96	12/730 (1,7)	12/729 (1,7)	1,00 [0,45; 2,21]	-0,00 [-0,01; 0,01]	bd
AE związane z lekiem	HAWK/ HARRIER (Raport EMA)	96	6/730 (0,8)	4/729 (0,5)	1,50 [0,42; 5,29]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
SAE ogółem	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	153/730 (21,0)	194/729 (26,6)	0,79 [0,65; 0,95]	NNT = 18 [10; 78]	bd
Utrata z badania z powodu AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	bd	bd	-	-	-
Zgony							
ogółem	OSPREY (Dugel 2017)	56	1/44 (2,3)	0/45 (0)	3,07 [0,13; 73,31]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd
	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	12/730 (1,6)	19/729 (2,6)	0,63 [0,31; 1,29]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd

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

D.1.5.2 Szczegółowe zdarzenia niepożądane

Tabela 38.

Wybrane szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania BRO vs AFL

Punkt końcowy	AE/ SAE	Badanie	OB. [tyg.]	BRO	AFL	BRO vs AFL		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	
Krwotok spojówkowy	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	5/44 (11,4)	7/45 (15,6)	0,73 [0,25; 2,13]	-0,04 [-0,18; 0,10]	bd
		HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	46/730 (6,3)	51/729 (7,0)	0,90 [0,61; 1,32]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
Zmniejszona ostrość widzenia	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	4/44 (9,1) ^a	4/45 (8,9)	1,02 [0,27; 3,84]	0,002 [-0,12; 0,12]	bd
		HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	53/730 (7,3)	54/729 (7,4)	0,98 [0,68; 1,41]	-0,001 [-0,03; 0,03]	bd
	SAE	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	2/730 (0,3)	3/729 (0,4)	0,67 [0,11; 3,97]	-0,001 [-0,01; 0,005]	bd
Zmniejszona ostrość widzenia (skumulowane podobne terminy) ^b	AE	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	77/730 (10,5)	83/729 (11,4)	0,93 [0,69; 1,24]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
Ból oka	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
		HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	30/730 (4,1)	40/729 (5,5)	0,75 [0,47; 1,19]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
Odlączenie ciała szklistego	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	3/44 (6,8)	3/45 (6,7)	1,02 [0,22; 4,80]	0,002 [-0,10; 0,11]	bd
		HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	29/730 (4,0)	24/729 (3,3)	1,21 [0,71; 2,05]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Krwotok w obrębie siatkówki	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
		HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	30/730 (4,1)	23/729 (3,2)	1,30 [0,76; 2,22]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Męty w ciele szklistym	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	5/44 (11,4) ^p	4/45 (8,9)	1,28 [0,37; 4,45]	0,02 [-0,10; 0,15]	bd
		HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	37/730 (5,1)	21/729 (2,9)	1,76 [1,04; 2,98]	NNH = 45 [23; 536]	bd
Podrażnienie oka	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
		HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	13/730 (1,8)	12/729 (1,6)	1,08 [0,50; 2,36]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
Uczucie obecności ciała obcego w oku	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	0/44 (0)	3/45 (6,7)	0,15 [0,01; 2,75]	-0,07 [-0,15; 0,02]	bd
		HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	5/730 (0,7)	13/729 (1,8)	0,38 [0,14; 1,07]	-0,01 [-0,02; 0,0003]	bd

Punkt końcowy	AE/SAE	Badanie	OB. [tyg.]	BRO	AFL	BRO vs AFL		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	
Nasilone łzawienie	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
		HAWK/HARRIER (Raport FDA)	96	7/730 (1,0)	8/729 (1,1)	0,87 [0,32; 2,40]	-0,001 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie powiek	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
		HAWK/HARRIER (Raport FDA)	96	25/730 (3,4)	17/729 (2,3)	1,47 [0,80; 2,70]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Suchość oka	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
		HAWK/HARRIER (Raport FDA)	96	28/730 (3,8)	37/729 (5,1)	0,76 [0,47; 1,22]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zaćma	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	1/44 (2,3)	3/45 (6,7)	0,34 [0,04; 3,15]	-0,04 [-0,13; 0,04]	bd
		HAWK/HARRIER (Raport FDA)	96	31/730 (4,2)	56/729 (7,7)	0,55 [0,36; 0,85]	NNT = 32 [19; 109]	bd
	SAE	HAWK/HARRIER (Raport FDA)	96	1/730 (0,1)	1/729 (0,1) ^c	1,00 [0,06; 15,94]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd
Zaćma (skumulowane podobne terminy) ^d	AE	HAWK/HARRIER (Raport FDA)	96	44/730 (6,0)	72/729 (9,9)	0,61 [0,43; 0,88]	NNT = 30 [17; 109]	bd
Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
		HAWK/HARRIER (Raport FDA)	96	26/730 (3,6) ^e	30/729 (4,1) ^e	0,87 [0,52; 1,45]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd

a) Jedno zdarzenie uznano za zdarzenie związane z zastosowanym leczeniem.

b) Punkt końcowy obejmuje zdarzenia zmniejszenia ostrości widzenia, niewyraźne widzenie i zaburzenia widzenia.

c) Raportowane jako zaćma podtorebkowa.

d) Raportowane jako zaćma lub zmętnienie soczewki.

e) W tabeli 8.5-1 na str.97 raportu FDA raportowano nieco odmiennie wyniki BRO: 28/730 (3,8%), AFL: 33/729 (4,5%); brak wyjaśnienia wspomnianej nieścisłości niemniej różnica w wyniku nie wpływa na wnioskowanie o względnym bezpieczeństwie dla tego punktu końcowego.

D.1.5.3 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Tabela 39.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla porównania BRO vs AFL

Punkt końcowy	AE/SAE	Badanie	OB. [tyg.]	BRO	AFL	BRO vs AFL		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	
Zdarzenia niepożądane okulistyczne (w oku badanym) potencjalnie związane z doszklitkowym podaniem anti-VEGF								
Ogółem	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
		HAWK/HARRIER (Raport FDA)	96	105/730 (14,4)	86/729 (11,8)	1,22 [0,93; 1,59]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd

Punkt końcowy	AE/ SAE	Badanie	OB. [tyg.]	BRO	AFL	BRO vs AFL		P
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	
Zapalenie wewnątrzgałkowe ogółem (<i>intaocular inflammation</i>)	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd ^a	bd ^a	-	-	-
		HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	32/730 (4,4)	6/729 (0,8)	5,33 [2,24; 12,66]	NNH = 28 [19; 51]	bd
Zapalenie wnętrza gałki ocznej (<i>endophthalmitis</i>)	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
		HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	5/730 (0,7)	1/729 (0,1)	4,99 [0,58; 42,63]	0,01 [-0,001; 0,01]	bd
	SAE	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	4/730 (0,5)	1/729 (0,1)	3,99 [0,45; 35,65]	0,004 [-0,002; 0,01]	bd
Zapalenie błony naczyniowej oka	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
		HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	11/730 (1,5)	1/729 (0,1)	10,98 [1,42; 84,87]	NNH = 73 [43; 224]	bd
	SAE	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	7/730 (1,0)	0/729 (0)	14,98 [0,86; 261,79]	0,01 [0,002; 0,02]	bd
Zapalenie tęczówki	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	1/44 (2,3) ^b	0/45 (0) ^b	3,07 [0,13; 73,31]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd
		HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	9/730 (1,2)	2/729 (0,3)	4,49 [0,97; 20,73]	NNH = 104 [54; 1378]	bd
Zapalenie ciała szklстого	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
		HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	3/730 (0,4)	3/729 (0,4)	1,00 [0,20; 4,93]	-0,00001 [-0,01; 0,01]	bd
	SAE	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	1/730 (0,1)	0/729 (0)	3,00 [0,12; 73,42]	0,001 [-0,002; 0,01]	bd
Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowe go	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
		HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	28/730 (3,8) ^c	33/729 (4,5) ^c	0,85 [0,52; 1,39]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Przedarcie nabłonka barwnikowego	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
		HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	20/730 (2,7) ^d	8/729 (1,1) ^d	2,50 [1,11; 5,63]	NNH = 60 [32; 421]	bd
	ZL	HAWK/ HARRIER (Raport EMA)	96	8/730 (1,1)	7/729 (1,0)	1,14 [0,42; 3,13]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
	SAE	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	2/730 (0,3)	0/729 (0)	4,99 [0,24; 103,82]	0,003 [-0,002; 0,01]	bd
Odwastwienie siatkówki	AE	HAWK/ HARRIER (Raport EMA)	96	12/730 (1,6)	7/729 (1,0)	1,71 [0,68; 4,32]	0,01 [-0,005; 0,02]	bd

Punkt końcowy	AE/ SAE	Badanie	OB. [tyg.]	BRO	AFL	BRO vs AFL		P
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	
	SAE	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	2/730 (0,3)	2/729 (0,3)	1,00 [0,14; 7,07]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
Przedarcie siatkówki	SAE	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	2/730 (0,3)	1/729 (0,1)	2,00 [0,18; 21,98]	0,001 [-0,003; 0,01]	bd
Zaćma pourazowa	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
	AE	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	1/730 (0,1)	0/729 (0)	3,00 [0,12; 73,42]	0,001 [-0,002; 0,01]	bd
	SAE	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	1/730 (0,1)	0/729 (0)	3,00 [0,12; 73,42]	0,001 [-0,002; 0,01]	bd
Niedrożność tętnicy siatkówki	AE	HAWK/ HARRIER (Raport EMA)	96	6/730 (0,8)	1/729 (0,1)	5,99 [0,72; 49,65]	0,01 [-0,0002; 0,01]	bd
	SAE	HAWK/ HARRIER (Raport EMA)	96	0/730 (0)	1/729 (0,1)	0,33 [0,01; 8,16]	0,00 [-0,001; 0,01]	bd
Tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe								
Ogółem	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
	AE	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	33/730 (4,5)	34/729 (4,7)	0,97 [0,61; 1,55]	-0,001 [-0,02; 0,02]	bd
W oku badanym	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
	AE	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	9/730 (1,2)	3/729 (0,4)	3,00 [0,81; 11,02]	0,01 [-0,001; 0,02]	bd
Nieokulistyczne	AE	OSPREY (Dugel 2017)	56	bd	bd	-	-	-
	AE	HAWK/ HARRIER (Raport FDA)	96	22/730 (3,0)	30/729 (4,1)	0,73 [0,43; 1,26]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Krwotoki nietoczące oczu								
Ogółem	AE	HAWK/ HARRIER (Raport EMA)	96	52/730 (7,1)	57/729 (7,8)	0,91 [0,63; 1,31]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd

a) W badaniu OSPREY raportowano zapalenie oka związane z leczeniem (*eye inflammation*) występujące z częstością: 1/44 (2,3) w ramieniu BRO; 0/45 w ramieniu AFL; RR = 3,07 [0,13; 73,31]; RD = 0,02 [-0,04; 0,08].

b) Raportowane jako zapalenie tęczówki (*iridocyclitis*) związane z leczeniem.

c) W tabeli 8.5-1 na str.97 raportu FDA raportowano nieco odmienne wyniki BRO: 28/730 (3,8%), AFL: 33/729 (4,5%); brak wyjaśnienia wspomnianej nieścisłości niemniej różnica w wyniku nie wpływa na wnioskowanie o względnym bezpieczeństwie dla tego punktu końcowego.

d) W raporcie EMA, na str. 96 podano inne wartości dla tego punktu końcowego, tj. 0,5% dla BRO i 1,2% dla AFL, z kolei wartości podane na str. 113 (tabela 22.) raportu są tożsame z wartościami z raportu FDA; nie jest do końca jasne, które wartości należy uznać za prawidłowe, niemniej uznano wynik z Raportu FDA za bardziej prawdopodobny, gdyż występuje częściej w analizach.

D.2. Wyniki fazy przedłużonej badania HAWK (CRTH2582301E1)

D.2.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

Tabela 40.

Średnia zmiana BCVA dla BRO w przedłużonej (24-tygodniowej) fazie badania HAWK

Badanie	OB [tyg]	N	Wynik <i>baseline</i> ^a , średnia (SD)	Wynik końcowy, średnia (SD)	Średnia zmiana względem <i>baseline</i> , średnia (SD)
HAWK extension (Raport FDA)	24	45 ^b	65,8 (18,8)	66,1 (19,1)	0,3 (6,8)

a) Wynik na początku fazy przedłużonej.

b) Uwzględniono wyłącznie grupę stosującą BRO w dawce 6 mg od początku badania HAWK.

D.2.2. Grubość siatkówki

Tabela 41.

Średnia zmiana CST dla BRO w przedłużonej (24-tygodniowej) fazie badania HAWK

Badanie	OB [tyg]	N	Wynik <i>baseline</i> ^a , średnia (SD)	Wynik końcowy, średnia (SD)	Średnia zmiana względem <i>baseline</i> , średnia (SD)
HAWK extension (Raport FDA)	24	45 ^b	296,8 (91,9)	272,2 (71,9)	-24,6 (42,1)

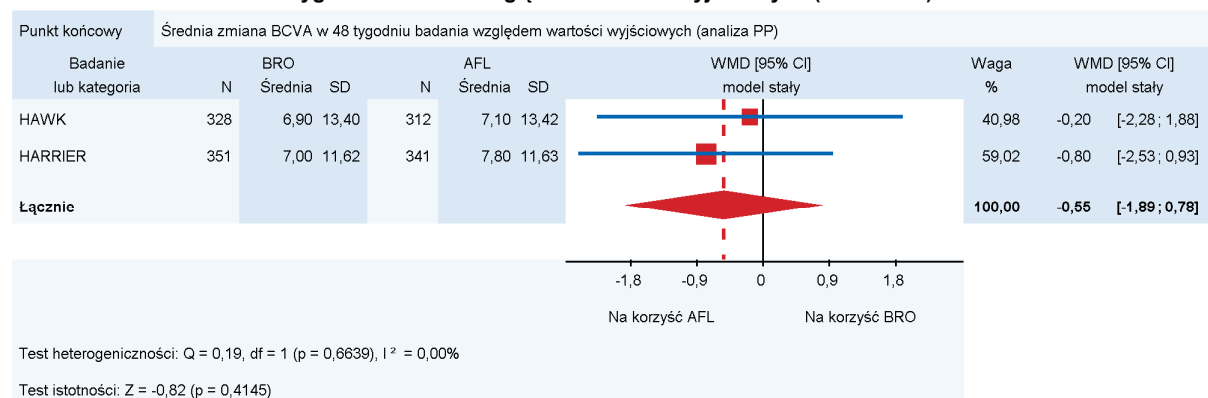
a) Wynik na początku fazy przedłużonej

b) Uwzględniono wyłącznie grupę stosującą BRO w dawce 6 mg od początku badania HAWK.

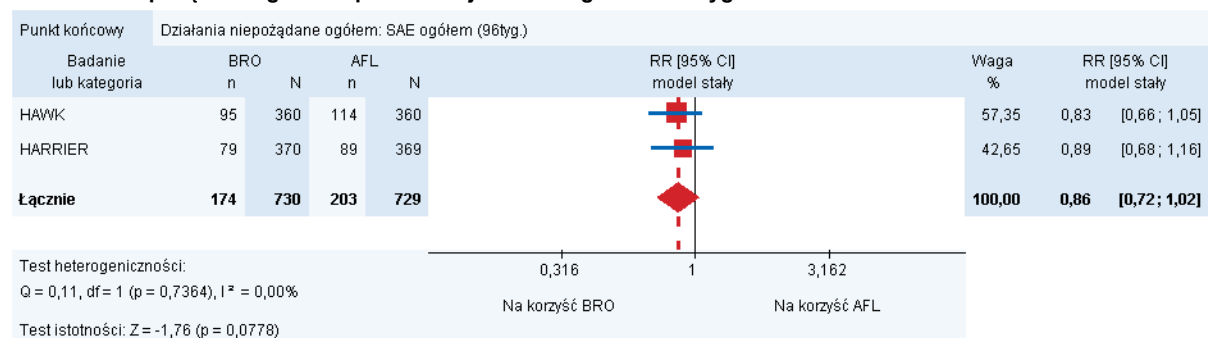
Aneks E. Wykresy metaanaliz

Poniżej zaprezentowano wykresy metaanaliz nieuwzględnionych w części głównej dokumentu.

Wykres 25.
Średnia zmiana BCVA w 48 tygodniu badania względem wartości wyjściowych (analiza PP)



Wykres 26.
Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane jako SAE ogółem w 96 tygodniu badania



Aneks F. Badania kliniczne w toku

Tabela 42.
Badania kliniczne w toku na podstawie ClinicalTrials.gov (stan na dzień 19.03.2020r.)

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/ Komparator	Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor
NCT03710564 / Study of Safety and Efficacy of Brolucizumab 6 mg Dosed Every 4 Weeks Compared to Aflibercept 2 mg Dosed Every 4 Weeks in Patients With Retinal Fluid Despite Frequent Anti-VEGF Injections (MERLIN)	Typ: eksperymentalne (RCT) Etap: aktywne, kwalifikacja zakończona	Pacjenci w wieku ≥ 50 lat z wAMD z obecnością płynu, wcześniej leczeni anty-VEGF	500	BRO/AFL	Październik 2018/ Styczeń 2022/ Novartis Pharmaceuticals
NCT04047472 / Study of Efficacy and Safety of Brolucizumab vs. Aflibercept in Chinese Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration	Typ: eksperymentalne (RCT) Etap: kwalifikacja	Pacjenci w wieku ≥ 50 lat z aktywną CNV w następstwie AMD	494	BRO/AFL	Wrzesień 2019/ Czerwiec 2023/ Novartis Pharmaceuticals
NCT04005352 / Study to Assess the Efficacy and Safety of Brolucizumab 6mg Compared to Aflibercept 2 mg in a Treat-to-control Regimen (TALON)	Typ: eksperymentalne (RCT) Etap: kwalifikacja	Pacjenci w wieku ≥ 50 lat z wAMD uprzednio nieleczeni anty-VEGF	692	BRO/AFL	Wrzesień 2019/ Marzec 2022/ Novartis Pharmaceuticals

Aneks G. Definicje punktów końcowych

Tabela 43.
Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	HAWK / HARRIER	OSPREY
Zmiana BCVA	Średnia zmiana liczby liter odczytanych w skali ETDRS względem wartości <i>baseline</i> dla oka badanego. W przypadku, gdy ostrość wzroku była oceniana z odległości 4 m, BCVA była równa liczbie odczytanych liter plus 30, natomiast jeśli z odległości 1 m (u osób z ograniczonym widzeniem), BCVA była równa liczbie odczytanych liter. Zwiększenie liczby liter w stosunku do <i>baseline</i> oznacza poprawę ostrości wzroku.	
Odsetek pacjentów z poprawą BCVA o ≥ 15 liter	Poprawa o ≥ 15 liter odczytanych w skali ETDRS w stosunku do wartości <i>baseline</i> . Oceniane dla oka badanego, analiza LOCF.	bd
Odsetek pacjentów z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter	Pogorszenie o ≥ 15 liter odczytanych w skali ETDRS w stosunku do wartości <i>baseline</i> . Oceniane dla oka badanego, analiza LOCF.	bd
Grubość siatkówki	Średnia zmiana grubości siatkówki w polu centralnym (CST) w stosunku do wartości <i>baseline</i> w badaniu OCT. CST zdefiniowane jako grubość siatkówki w obszarze o średnicy 1 mm od dołka środkowego. Redukcja grubości CST oznacza poprawę.	Średnia zmiana grubości w polu centralnym (CST) w stosunku do wartości <i>baseline</i> . Redukcja grubości CST oznacza poprawę.
Obecność SRF i/lub IRF	Odsetek pacjentów z obecnością SRF i/lub IRF w badaniu SD-OCT. IRF zdefiniowany był jako hiporefleksyjna przestrzeń w obrębie siatkówki, bez uwzględnienia hiperrefleksyjnej granicy odpowiadającej zewnętrznym tubulacjom siatkówki. SRF zdefiniowany jako hiporefleksyjna przestrzeń ograniczona wewnątrznie warstwą fotoreceptorów i zewnątrznie przez nabłonek barwnikowy siatkówki.	Odsetek pacjentów z obecnością SRF i/lub IRF w badaniu SD-OCT.
Wielkość CNV	Średnia zmiana CNV (obszar nowych naczyń krwionośnych w warstwie naczyń siatkówki) w badaniu angiografii fluoresceinowej w stosunku do wartości <i>baseline</i> .	bd
Jakość życia	Średnia zmiana wyników całkowitego kwestionariusza NEI VFQ-25 w stosunku do wartości <i>baseline</i> .	bd
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane raportowane jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEA, ang. <i>treatment emergent adverse events</i>) i zaistniałe w trakcie leczenia zmiany w parametrach okulistycznych i nieokulistycznych. Zdarzenia niepożądane raportowane zgodnie ze słownikiem MedDRA.	Zdarzenia niepożądane raportowane jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEA, ang. <i>treatment emergent adverse events</i>). Zdarzenia niepożądane raportowane zgodnie ze słownikiem MedDRA.
Tętniczne zdarzenia zakrzepowozatorowe	Jakiegokolwiek zdarzenie zakrzepowozatorowe zgodnie z MedDRA v 20.1	bd

G.1. Skale do oceny jakości życia

G.1.1. 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.

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 u pacjentów z wAMD [39, 40]. Na podstawie wyników 2 badań klinicznych (MARINA i ANCHOR) ustalono, że zmiana wyniku NEI VFQ-25 o 4–6 pkt reprezentuje znamienne klinicznie zmianę (MID) odpowiadającą poprawie BCVA o 15 liter [40].

Aneks H. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

H.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 44.
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 45.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wyn k.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		<u>T</u> / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		<u>T</u> / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / <u>T</u> / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		<u>T</u> / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	T / PT / PN / N / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / T / PT / PN / N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / PN / N / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...

5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?

T / PT / PN / N / BI

5.3 ... wielu możliwych analiz danych?

T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu

Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

H.3. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

H.3.1. FORMULARZ AMSTAR II

Tabela 46.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>18. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>19. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <p>W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli:</p> <p>Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>20. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>21. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>22. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>23. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>24. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>25. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>26. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT

Pytanie	Odpowiedź
<p>27. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>28. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyn ki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>29. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>30. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>31. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyn ków <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>32. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wie kość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>33. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

H.3.2. PRZYKŁADOWA OCENA AMSTAR II

Tabela 47.
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
34. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
35. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenie od protokołu?	Częściowo TAK
36. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
37. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
38. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
39. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
40. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
41. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK
42. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
43. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
44. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
45. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
46. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
47. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
48. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
49. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	NISKA

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

Aneks I. Formularze do ekstrakcji danych z badania

I.1. Formularz do charakterystyki badań

Akronim badania		
Kryteria włączenia		
Kryteria wykluczenia		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowe PK	•	
Pozostałe PK	•	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	Interwencja	Komparator
Liczba pacjentów		
Wiek w latach, średnia (SD)		
Odsetek mężczyzn [%]		
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		
BCVA, średnia liczba liter (SD)		
Centralna grubość siatkówki, średnia [μm] (SD)		
Obszar objęty CNV, średnia [mm^2] (SD)		
Typ CNV [%]	Dominująco klasyczna	
	Minimalnie klasyczna	
Obecność płynu [%]	Ukryta	
	SRF	
	IRF	
	Sub-RPEF	
Interwencja		
Schemat badania		
Interwencja		
Kointerwencje		
Okres obserwacji [tyg]		

Akronim badania
Metodyka
Typ i podtyp badania wg AOTMIT
Randomizacja
Ukrycie kodu alokacji
Zaślepienie
Testowana hipoteza wyjściowa
Utrata z badania, n (%)
Metody imputacji danych utraconych
Metoda analizy wyników
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa
Lokalizacja badania
Sponsor badania

I.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Tabela 48.
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 ciągłych

Tabela 49.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

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

Wartość p dla porównania dwóch interwencji.