

Produkt leczniczy Beovu
(brolucizumab)
w leczeniu cukrzycowego
obrzęku plamki (DME)
– analiza kliniczna

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Kraków, czerwiec 2022

© Copyright by Instytut Arcana a CERTARA Company



DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Novartis Polska Sp. z o.o.	ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa Tel./Fax: +48 22 37 54 758
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA DRAFTU ANALIZY	Czerwiec 2022 r.	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z ekspertem klinicznym w dziedzinie okulistyki [REDAKTOWANE]. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku w formacie PDF [22]. Konflikt interesów eksperta zewnętrznego nieznan.

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Novartis Polska Sp. z o.o.*
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	2
SPIS TREŚCI	3
Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Metodyka	18
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	18
1.2. Pytanie kliniczne	19
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	19
1.4. Metody identyfikacji badań	23
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	23
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	24
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	25
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	26
1.6. Ocena jakości danych	27
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	27
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	28
1.7. Analiza ilościowa	28
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	28
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	29
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	29
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. <i>time-to-event</i>)	29
1.8. Metaanaliza statystyczna	30
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	30
1.8.2. Analiza heterogeniczności	30
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu	31
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	31
1.9. Porównanie pośrednie	31
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	33
3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	34
4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BROLUCIZUMABU WZGLĘDEM AFLIBERCEPTU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCOWYM OBRZĘKIEM PŁAMKI (KINGFISHER) – ANALIZA GŁÓWNA	38
4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	38
4.2. Ocena heterogeniczności badań	40
4.3. Skuteczność kliniczna	41
4.3.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)	46
4.3.2. Poprawa/pogorszenie BCVA względem wartości wyjściowych	46
4.3.3. Grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT)	47
4.3.4. Status płynu siatkówkowego (SRF/IRF)	49
4.3.5. Czas do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu SRF/IRF	50

4.3.6.	Oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS)	50
4.4.	Bezpieczeństwo	51
5.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BROLUCIZUMABU WZGLĘDEM AFLIBERCEPTU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCOWYM OBRZĘKIEM PLAMKI (KESTREL/KITE) – ANALIZA GŁÓWNA	73
5.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	73
5.2.	Analiza heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej	73
5.3.	Skuteczność kliniczna	75
5.3.1.	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)	84
5.3.2.	Grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT)	85
5.3.3.	Obecność płynu siatkówkowego (SRF/IRF)	87
5.3.4.	Oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS)	88
5.3.5.	Dawkowanie ocenianych interwencji	89
5.4.	Bezpieczeństwo	91
6.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BROLUCIZUMABU WZGLĘDEM RANIBIZUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCOWYM OBRZĘKIEM PLAMKI – ANALIZA POŚREDNIA	115
6.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	115
6.2.	Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego BRO vs RAN	116
6.3.	Porównanie ranibizumab vs fotokoagulacja laserowa w leczeniu DME	126
6.3.1.	Ocena heterogeniczności badań RAN vs LPC	126
6.3.2.	Skuteczność kliniczna	128
6.3.3.	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)	133
6.3.4.	Zmiana grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT)	134
6.3.5.	Oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS)	135
6.3.6.	Bezpieczeństwo	136
6.4.	Porównanie aflibercept vs fotokoagulacja laserowa w leczeniu DME	143
6.4.1.	Ocena heterogeniczności badań AFL vs LPC	143
6.4.2.	Skuteczność kliniczna	145
6.4.3.	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)	149
6.4.4.	Zmiana grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT)	150
6.4.5.	Oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS)	151
6.4.6.	Bezpieczeństwo	151
6.5.	Wyniki porównania pośredniego (BRO vs RAN)	157
6.5.1.	Analiza skuteczności	158
6.5.1.1.	Zmiana BCVA po 52 względem wartości wyjściowych	160
6.5.1.2.	Poprawa BCVA o ≥ 15 liter	160
6.5.1.3.	Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter	160
6.5.1.4.	Zmiana grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT)	160
6.5.1.5.	Ocena progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS)	160
6.5.2.	Analiza bezpieczeństwa	160
7.	Dodatkowa analiza efektywności praktycznej	167
8.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	168

8.1. Cel	168
8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	168
8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Beovu®	168
8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB, WHO-UMC i MHRA	170
8.5. Ocena bezpieczeństwa brolicizumabu	175
9. Wnioski	177
9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej	177
9.2. Wnioski z poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa	178
10. Ograniczenia	180
11. Dyskusja	183
11.1. Wyszukiwanie	183
11.2. Wybór komparatora	185
11.3. Wiarygodność zewnętrzna	186
11.4. Wiarygodność wewnętrzna	189
11.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądaniami	191
12. Załączniki	192
12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	192
12.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ranibizumabu	193
12.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla afliberceptu	195
12.4. Diagram wyszukiwania publikacji	199
12.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	202
12.5.1. Główne badania (BRO vs AFL)	202
12.5.2. Badania do analizy pośredniej (RAN vs LPC; AFL vs LPC)	224
12.5.3. Badania do dodatkowej analizy bezpieczeństwa	249
12.6. Wykresy typu <i>forest plot</i> przeprowadzonych metaanaliz	250
12.6.1. BRO vs AFL (analiza główna)	250
12.6.2. RAN vs LPC (analiza pośrednia)	278
12.6.3. AFL vs LPC (analiza pośrednia)	283
12.7. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	285
12.7.1. Ocena wg <i>Cochrane Collaboration</i>	285
12.7.2. Ocena badań w skali NICE	292
12.8. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej dla BRO vs AFL z badania <i>KINGFISHER</i> (analiza w podgrupach)	293
12.8.1. Skuteczność kliniczna	293
12.8.2. Bezpieczeństwo	302
13. Piśmiennictwo	310
13.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja	310
13.2. Analiza główna	311
13.3. Przeglądy systematyczne	312
13.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	312
13.5. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej	313
13.6. Badania wyłączone z analizy (BRO vs AFL)	313

13.7. Badania wyłączone z analizy pośredniej (RAN vs LPC)	313
13.8. Badania wyłączone z analizy pośredniej (AFL vs LPC)	317
14. Spis tabel	320
15. Spis wykresów	322

INDEKS SKRÓTÓW

2q4	Aflibercept w dawce 2 mg podawany co 4 tygodnie, po 5 początkowych dawkach comiesięcznych
2q8	Aflibercept w dawce 2 mg podawany co 8 tygodni, po 5 początkowych dawkach comiesięcznych
ADA	Przeciwciała skierowane przeciwko lekowi (ang. <i>anti-drug antibodies</i>)
AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. <i>Adverse Event of Special Interest</i>)
AFL	Aflibercept
AMSTAR	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
anty-VEGF	przeciwciała przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. <i>anti-vascular endothelial growth factor</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BCVA	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. <i>best corrected visual acuity</i>)
BEV	Bewacyzumab
bd	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BRO	Brolucizumab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ciDME	ciDME
CSDME	Klinicznie znamienne cukrzycowe obrzęk plamki (ang. <i>clinically significant diabetic macular edema</i>)
CSME	Klinicznie znamienne obrzęk plamki (ang. <i>clinically significant macular edema</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DME	Cukrzycowe obrzęk plamki (ang. <i>Diabetic Macular Edema</i>)
DRSS	Skala oceny progresji retinopatii cukrzycowej (ang. <i>Diabetic Retinopathy Severity Score, DRSS</i>)
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
EBM	Medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. <i>evidence-based medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
h	Godzina
HbA1c	Hemoglobina glikowana
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
H2H	<i>Head-to-head</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
kg	Kilogram
m	Metr
m ²	Metr kwadratowy
MCB	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej
MD	Średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	Miligram
mies.	Miesiąc
min	Minuta
ml/mL	Mililitr
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.)

N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
NA	Nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
nd	Nie dotyczy
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	<i>Number needed to harm</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
NOS	<i>Newcastle – Ottawa Scale</i>
LPC	Fotokoagulacja laserowa (ang. <i>laser photocoagulation</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	Prawdopodobieństwo
PL	Program Lekowy
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RAN	Ranibizumab
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i>)
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>serious adverse event/events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SOC	Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>System Organ Class</i>)
TEAE/TEAEs	Zdarzenie/a niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event/events</i>)
TK	Tomografia komputerowa
tyg.	Tygodnie
ULN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
vs	<i>Versus</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO-UMC	Centrum Monitorujące Uppsala WHO (ang. <i>WHO - Uppsala Monitoring Centre</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brolicizumabu podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego (produkt leczniczy Beovu[®]) w porównaniu z afliberceptem oraz ranibizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME).

Są to pacjenci z rozlanym, klinicznie znaczącym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy, z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) w leczonym oku wynoszącej 0,2–0,8, określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), z HbA1c $\leq 9\%$ po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem (analogicznie jak są stosowane obecnie leki oryginalne tj. aflibercept i ranibizumab w programie lekowym B.120).

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Beovu[®] i rozpatrywana w analizie spełnia kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego: „*Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)*” [12] jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego [11].

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Beovu[®], przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w innych krajach. Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Jakość badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*.

Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy *Medline (via PubMed)*, *Embase* i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono do dn. 12.04.2022 r. dla ocenianej interwencji (BRO) oraz do dn. 25.04.2022 r. dla komparatora (RAN, AFL).

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie odnaleziono zarówno opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICOS, jak również badań oceniających efektywność praktyczną (ang. *real world data*, RWD) brolicizumabu w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME). Brak wskazanych badań dla ocenianej interwencji wynika najprawdopodobniej z faktu, iż produkt leczniczy Beovu[®] niecałe dwa miesiące temu został zarejestrowany – z dniem 28 marca 2022 r. lek otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w leczeniu DME.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 3 badania porównawcze oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BRO względem AFL (*KESTREL*, *KITE*, *KINGFISHER*). Mając na uwadze zidentyfikowane heterogeniczności kliniczne w zakresie wcześniejszego stosowania anty-VEGF oraz różnice w dawkowaniu analizowanych terapii (częstsze dawkowanie BRO oraz AFL w próbie *KINGFISHER*), w raporcie zostaną osobno przedstawione wyniki z badania *KINGFISHER*, a w przypadku badań *KESTREL/KITE* przeprowadzona zostanie statystyczna agregacja danych (metaanaliza).

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję w postaci brolicizumabu z adekwatnym komparatorem – ranibizumabem w populacji pacjentów z DME. Nie odnaleziono również badań umożliwiających przeprowadzenie „*pojedyńczej*” analizy pośredniej dla BRO vs RAN przez wspólną grupę referencyjną (AFL) we wnioskowanej populacji pacjentów. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowego wyszukiwania

publikacji dla afliberceptu, w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie „podwójnej” analizy z zastosowaniem metody Buchera przez wspólne grupy referencyjne: (1) fotokoagulację laserową (LPC) dla uzyskania pierwszego porównania pośredniego RAN vs AFL oraz (2) aflibercept w przypadku drugiego porównania pośredniego oraz uzyskania ostatecznych wyników BRO vs RAN. Poszukiwano prób klinicznych najbardziej homogennych względem badań dla brolicizumabu, zarówno pod względem metodologii, populacji, stosowanych interwencji, ocenianych punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji, które pozwoliłyby na przeprowadzenie „podwójnego” porównania pośredniego dla BRO vs RAN.

Zidentyfikowane badania kliniczne pozwoliły na przeprowadzenie „podwójnej” analizy pośredniej BRO vs RAN z wykorzystaniem badań porównujących bezpośrednio RAN vs LPC (*RESTORE, REVEAL, REFINE*) oraz badań bezpośrednio porównujących AFL vs LPC (*VIVID, VISTA*) przez wspólną grupę referencyjną (LPC). Włączeniu do przeglądu podlegały próby kliniczne opublikowane, dostępne w postaci pełnotekstowej.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa zamieszczono listę działań/zdarzeń niepożądanych, których wystąpienie jest możliwe podczas terapii brolicizumabem na podstawie aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Beovu[®]. Przeszukano również komunikaty dotyczące ww. zakresu opublikowane na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC. Zdaniem autorów niniejszego przeglądu zasadne było również uwzględnienie danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z retrospektywnego badania jednoramiennego *Chakroborty 2022* oraz opisu serii przypadków *Chakroborty 2021* oraz opisu przypadku *Chakroborty 2022a*, które nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu, a poszerzały zakres dowodów na temat profilu bezpieczeństwa brolicizumabu.

Wyniki analizy efektywności klinicznej (analiza główna)

Porównanie bezpośrednie BRO vs AFL – badanie *KINGFISHER*

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BRO w porównaniu z AFL przeprowadzono na podstawie wyników nieopublikowanego badania *KINGFISHER* wśród pacjentów z DME oraz zajęciem centrum plamki, u których dozwolone było uprzednie stosowanie leków z grupy anty-VEGF. Wyniki badania zostały opublikowane w postaci materiałów konferencyjnych – prezentacji *Barakat 2022* przedstawionych podczas wirtualnej konferencji *Angiogenesis, Exudation, and Degeneration* [34]. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano także wyniki oraz dane dotyczące metodyki badania przedstawione na stronie rejestru badań nieopublikowanych ClinicalTrials.gov – NCT03481660 [35]. Posiłowano się również dodatkowymi źródłami danych w postaci materiałów udostępnionych przez Zleceniodawcę (*data on file* [38]), w których przedstawiono analizę *post-hoc* dla subpopulacji wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF (*pre-treated vs naive*). Okres obserwacji w badaniu *KINGFISHER* wynosił 52 tygodnie.

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej dla BRO vs AFL w zakresie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) dla 52 tyg. okresu badania wskazuje, iż:

- Różnica średnich zmian w zakresie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) podczas 52 tyg. badania wynosi 1,1 (95% CI: -0,6; 2,9). A zatem, hipoteza *non-inferiority* została spełniona wskazując, na co najmniej niemniejszą skuteczność brolicizumabu względem afliberceptu ($p < 0,001$);
- Iloraz szans wystąpienia poprawy BCVA o ≥ 5 liter wynosi 1,65 (95% CI: 1,06; 2,57) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych brolicizumabem;
- Wśród pacjentów leczonych BRO odnotowano wyższą względem AFL częstość występowania poprawy BCVA zarówno o ≥ 10 liter, jak również o ≥ 15 liter. Obliczone ilorazy szans wynoszą kolejno: 1,25 (95% CI: 0,86; 1,81) i 1,14 (95% CI: 0,79; 1,66). Uzyskane wyniki nie są znamienne statystycznie;
- Leczenie BRO związane jest z niższą względem AFL częstością występowania pogorszenia ostrości wzroku o ≥ 15 liter. Obliczony iloraz szans wynosi 5,54 (95% CI: 0,16; 194,18) i nie wykazuje istotności statystycznej.

Analiza punktów końcowych dotyczących grubości siatkówki w polu centralnym (CSFT) wskazuje na:

- **Istotną statystycznie** różnicę w średniej zmianie grubości siatkówki (BRO vs AFL) po 52 tyg. okresie badania względem wartości wyjściowej wynoszącą **-41,4 μm** (95% CI: **-58,9; -23,8**). Uzyskany wynik jest korzystny pacjentów leczonych BRO ($p < 0,001$);
- **Istotne statystycznie** ilorazy szans wystąpienia prawidłowej grubości centralnej części siatkówki dla BRO vs AFL, wynoszącej $\leq 280 \mu\text{m}$ podczas wszystkich ocenianych okresów obserwacji, tj. 12 tyg. (**OR= 2,34; 95% CI: 1,51; 3,62**;

$p < 0,001$), 24 tyg. (OR= 2,40; 95% CI: 1,63; 3,53; $p < 0,001$) oraz 52 tyg. (OR= 2,76; 95%CI: 1,89; 4,02; $p < 0,001$). Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych BRO.

Wśród pacjentów leczonych BRO odnotowano wyższe względem osób stosujących AFL odsetki pacjentów, u których nie odnotowano płynu śródsiatkówkowego oraz podsiatkówkowego zarówno podczas 12., jak również 24. i 52. tyg. badania. Obliczone ilorazy szans wystąpienia niniejszego punktu końcowego po 24. i 52. tygodniach badania wynoszą kolejno: 2,56 (95% CI: 1,50; 4,39) oraz 2,50 (95% CI: 1,64; 3,79) i są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych BRO ($p < 0,001$);

Mediana czasu do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu śródsiatkówkowego oraz podsiatkówkowego w grupie ocenianej interwencji wynosiła ponad 52 tygodnie, z kolei w grupie kontrolnej AFL nie została osiągnięta.

Zastosowanie terapii BRO związane jest z wyższymi względem AFL odsetkami pacjentów, u których odnotowano wystąpienie:

- ≥ 2 -stopniowej poprawy w skali DRSS we wszystkich analizowanych okresach obserwacji, tj. 12 tyg. (OR=1,57; 95% CI: 0,89; 2,75; $p = 0,116$), 24 tyg. (OR=1,24; 95% CI: 0,77; 1,99; $p = 0,369$) oraz 52 tyg. (OR= 1,22; 95% CI: 0,77; 1,93; $p = 0,388$). Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych BRO, nie wykazują jednak istotności statystycznej;
- ≥ 3 -stopniowej poprawy w skali DRSS we wszystkich analizowanych okresach obserwacji, tj. 12 tyg. (OR=1,22; 95% CI: 0,51; 2,89; $p = 0,653$), 24 tyg. (OR=1,12; 95% CI: 0,59; 2,13; $p = 0,732$) oraz 52 tyg. (OR=1,23; 95% CI: 0,67; 2,25; $p = 0,508$). Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych BRO, nie wykazują jednak istotności statystycznej.

Ocena bezpieczeństwa:

- Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała podobieństwo porównywanych interwencji (BRO vs AFL) w zakresie częstości występowania okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=0,83; 95% CI: 0,56; 1,22), jak również nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=1,19; 95% CI: 0,82; 1,73). Obliczone dla niniejszych punktów końcowych ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej;
- Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie w szansie wystąpienia ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=5,53; 95% CI: 0,16; 195,06) oraz ciężkich nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=0,93; 95% CI: 0,59; 1,47);
- Częstość występowania zgonów w porównywanych grupach terapeutycznych była niska i wynosiła 2% w grupie BRO i 2,9% w grupie AFL. Obliczony iloraz szans nie jest znamieny statystycznie (OR=0,69; 95% CI: 0,21; 2,19; $p = 0,529$);
- Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESIs) takich jak: zapalenie śródgałkowe (OR=1,40; 95% CI: 0,50; 3,95), zapalenie naczyń siatkówki (OR=1,49; 95% CI: 0,15; 14,40) oraz niedrożności naczyń siatkówki (OR=0,49; 95% CI: 0,03; 7,93);
- W obu grupach terapeutycznych (BRO vs AFL) odnotowano zbliżoną częstość występowania utraty pacjentów ogółem, jak również z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, decyzji pacjenta/lekarza oraz utraty z okresu obserwacji. Obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie;
- Obliczone ilorazy szans wystąpienia okulistycznych zdarzeń niepożądanych według podziału PT (ang. *preferred term*), występujących u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup, takich jak odłączenie ciała szklстого, zaćma, wylew spojówkowy, punkcikowate zapalenia rogówki, zapalenie błony naczyniowej oka, męty w ciele szklстым, suche oko, ból oka, otarcie rogówki oraz cukrzycowy obrzęk plamki nie są istotne statystycznie. W przypadku zdarzenia niepożądanego takiego jak otarcie rogówki (OR=0,06; 95% CI: 0,00; 0,77) oraz cukrzycowy obrzęk siatkówki (OR=0,07; 95% CI: 0,01; 0,99) obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych BRO;
- Iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem według klasyfikacji MedDRA, występujących u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup wynosi 0,61 (95% CI: 0,42; 0,89) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych BRO. W przypadku zdecydowanej większości analizowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych w niniejszej kategorii obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej z wyjątkiem: zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, bólu głowy oraz kaszlu. Obliczone dla niniejszych punktów końcowych ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych BRO;

- Porównywane opcje terapeutyczne (BRO vs AFL) są do siebie zbliżone pod względem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wg MedDRA ogółem, jak również wszystkich poszczególnych zdarzeń niepożądanych analizowanych w niniejszej kategorii.

Dodatkowo, w oparciu o udostępnione przez Zleceniodawcę dane płynące z analizy *post-hoc* do badania *KINGFISHER*, należy wnioskować o braku istotnych różnic w zakresie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pomiędzy subpopulacjami uprzednio leczonymi lub nieleczonymi lekami anty-VEGF (szczegóły przedstawiono w załączniku: Rozdział 12.8).

Porównanie bezpośrednie BRO vs AFL – metaanaliza badań *KESTREL/KITE*

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa brolicizumab (BRO) w porównaniu z afliberceptem (AFL) przeprowadzono na podstawie wyników opublikowanych badań klinicznych wysokiej wiarygodności *KESTREL/KITE*. Populację w niniejszych badaniach stanowili pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) oraz zajęciem centrum dołka, u których nie stosowano uprzednio leków z grupy anty-VEGF. W badaniach *KESTREL* oraz *KITE* schemat dawkowania brolicizumabu jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego, jak również z wnioskowanym programem lekowym. Ponadto, schemat dawkowania afliberceptu w niniejszych badaniach klinicznych jest zgodny z ChPL oraz obowiązującym obecnie w Polsce programem lekowym dla DME, tj. B.120 „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”. Oba badania kliniczne *KESTREL/KITE*, włączone do metaanalizy są homogenne względem metodologii, populacji, stosowanych interwencji, definicji punktów końcowych jak również długości okresów obserwacji. Wyniki efektywności klinicznej dla BRO vs AFL w oparciu o metaanalizę badań *KESTREL/KITE* przedstawiono z uwzględnieniem 52. oraz 100. tyg. okresu badania.

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej dla BRO vs AFL w zakresie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) wskazuje, iż:

- Różnica średnich zmian w zakresie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) zarówno podczas 52 tyg. jak również 100 tyg. okresu badania wynosi kolejno: WMD= -0,09 (95% CI: -2,54; 2,35) oraz WMD=0,42 (95% CI: -3,80; 4,63). A zatem, hipoteza *non-inferiority* została spełniona wskazując, na co najmniej niemniejszą skuteczność brolicizumabu względem afliberceptu ($p < 0,001$);
- Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (BRO vs AFL) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poprawy BCVA o ≥ 15 liter (OR=1,06; 95% CI: 0,76; 1,47), jak również poprawy BCVA o ≥ 15 liter lub BCVA ≥ 84 litery (OR=1,15; 95% CI: 0,85; 1,54);
- Obliczone w wyniku metaanalizy ilorazy szans wystąpienia pogorszenia ostrości wzroku BCVA o ≥ 15 liter podczas 52. oraz 100 tyg. badania wynoszą kolejno: 0,56 (95% CI: 0,12; 2,63) oraz 1,00 (95% CI: 0,37; 2,70). Uzyskane wyniki nie są znamienne statystycznie;

Analiza punktów końcowych dotyczących grubości siatkówki w polu centralnym (CSFT) wskazuje na:

- Porównywalność analizowanych opcji terapeutycznych (BRO vs AFL) w zakresie średniej zmiany grubości centralnej części siatkówki po 52. jak również 100 tyg. obserwacji względem wartości wyjściowej. Obliczone dla obu okresów obserwacji różnice średnich zmian wynoszą kolejno 52 tyg.: WMD=-18,48 (95% CI: -45,91; 8,84) oraz 100 tyg.: -11,78 (95% CI: -24,92; 1,35). Uzyskane wyniki nie są znamienne statystycznie;
- Istotnie statystycznie ilorazy** szans wystąpienia prawidłowej grubości centralnej części siatkówki dla BRO vs AFL, wynoszącej ≤ 280 μm podczas wszystkich ocenianych okresów obserwacji, tj. 32 tyg. (OR=2,13; 95% CI: 1,57; 2,88; $p < 0,001$), 52 tyg. (OR=1,83; 95% CI: 1,37; 2,45; $p < 0,001$) oraz 100 tyg. (OR=1,72; 95% CI: 1,28; 2,31; $p < 0,001$). Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych BRO.

Wśród pacjentów leczonych BRO odnotowano niższe względem osób stosujących AFL odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie płynu śródsiatkówkowego oraz podsiatkówkowego zarówno podczas 32., jak również 52. i 100 tygodni badania. Obliczone dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych BRO, tj. 32 tyg.: OR=0,55 (95% CI: 0,39; 0,77), 52 tyg.: OR=0,49 (95% CI: 0,36; 0,67), 100 tyg.: OR=0,57 (95% CI: 0,42; 0,76);

Zastosowanie leczenia brolicizumabem związane było z wyższymi względem AFL odsetkami pacjentów, u których wystąpiła ≥ 2 -stopniowa poprawa wg DRSS podczas 52. oraz 100 tyg. badania (OR=1,27; 95% CI: 0,91; 1,76 dla 52 tyg. oraz OR=1,21; 95% CI: 0,88; 1,64 dla 100 tyg.). Uzyskane wyniki nie są istotne statystycznie.

Analiza schematów dawkowania BRO vs AFL wykazała, iż:

- Terapia BRO związana była z **istotnie statystycznie** niższą względem pacjentów leczonych AFL średnią liczbą iniekcji doszkliskowych podczas wszystkich analizowanych okresów leczenia, tj. 52 tyg.: WMD=-1,61

(95% CI: -1,80; -1,41); $p < 0,001$; 56-96 tyg.: WMD= -1,15 (95% CI: -1,64; -0,66); $p < 0,001$; 96 tyg.: WMD= -2,66 (95% CI: -3,09; -2,29); $p < 0,001$;

- Podczas 96. tyg. okresu leczenia mediana liczby iniekcji w grupie BRO jest znacznie niższa i wynosi 10 w badaniu KITE oraz 11 w badaniu KESTREL, względem 15 iniekcji wśród pacjentów leczonych afliberceptem (KESTREL/KITE);
- Podczas 52 tygodni badania u 87,6% pacjentów w badaniu KESTREL oraz 95,1% pacjentów w badaniu KITE utrzymano dawkowanie BRO w schemacie, co 12 tygodni. Podczas 100 tyg. badania dawkowanie BRO w odstępach ≥ 12 tygodniowych utrzymano u około 70% pacjentów (KESTREL/KITE). Uzyskane wyniki świadczą o wysokiej skuteczności BRO w zakresie eliminacji objawów wskazujących na aktywność choroby (DME);
- W obu analizowanych badaniach klinicznych (KESTREL/KITE) odsetek pacjentów, u których ze względu na brak aktywności choroby utrzymano ≥ 12 tygodniowe dawkowanie brolicizumabu zawierał się w zakresie od 50,3%-55,1% (52 tyg. okres badania) oraz 32,9%-47,5% (100 tyg. okres badania);
- Wśród pacjentów leczonych BRO obserwowano niższe względem grupy AFL odsetki pacjentów wymagających zwiększenia dawkowania ocenianych leków ze względu na aktywność choroby, zarówno podczas 32, jak również 100 tyg. badania. Obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans podczas 100 tyg. badania wynosi 0,56 (95% CI: 0,39; 0,79) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych BRO.

Ocena bezpieczeństwa:

W przypadku niemal wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami (BRO vs AFL), wskazując tym samym na podobieństwo porównywanych interwencji. Brolicizumab jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów, zarówno podczas 52- oraz 100-tygodniowego okresu leczenia.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla porównania BRO vs AFL nie wykazała istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia:

- Okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 52. oraz 100. tyg. okresu obserwacji (52 tyg.: OR=1,05; 95% CI: 0,77; 1,42; $p=0,767$ i 100 tyg.: OR = 0,97; 95% CI: 0,72; 1,29; $p=0,814$);
- Nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji (52 tyg.: OR=0,85; 95% CI: 0,50; 1,46; $p=0,558$ i 100 tyg.: OR=0,97; 95% CI: 0,69; 1,37; $p=0,861$);
- Ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji (52 tyg.: OR=0,86; 95% CI: 0,29; 2,57; $p=0,872$ i 100 tyg.: OR=1,51; 95% CI: 0,61; 3,75; $p=0,370$);
- Ciężkich nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji [52 tyg. OR=0,85; 95%CI: 0,59; 1,23; $p=0,396$ i 100 tyg. OR=0,86; 95% CI: 0,63; 1,19; $p=0,372$];
- Zgonu podczas 52. oraz 100. tyg. okresu obserwacji (52 tyg.: OR=2,02; 95% CI: 0,60; 6,77; $p=0,255$; 100 tyg.: OR=1,34; 95% CI: 0,68; 2,60; $p=0,396$);
- Rezygnacji z badania ogółem podczas 52 tyg. obserwacji: OR=1,33 (95% CI: 0,79; 2,24); $p=0,291$;
- Rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 52 tyg. obserwacji: OR=0,75 (95% CI: 0,26; 2,17); $p=0,592$;
- Utraty pacjentów z leczenia ogółem podczas 52 tyg. obserwacji: OR=1,38 (95% CI: 0,86; 2,22); $p=0,188$;
- Utraty pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 52 tyg. obserwacji: OR=0,84 (95% CI: 0,37; 1,91); $p=0,862$;
- Zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (zapalenie wnętrza gałki ocznej) podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji (52 tyg.: OR=0,51; 95% CI: 0,05; 4,96; $p=0,566$ i 100 tyg.: OR: 2,10; 95% CI: 0,19; 23,38; $p=0,546$);
- Zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (zapalenia śródgałkowego) podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji (52 tyg.: OR=2,54; 95% CI: 0,79; 8,15; $p=0,118$) i (100 tyg.: OR=2,44; 95% CI: 0,85; 7,00; $p=0,096$);
- Zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (niedrożności naczyń siatkówki) podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji (52 tyg.: OR=1,96; 95% CI: 0,20; 18,86; $p=0,618$ i 100 tyg.: OR=2,01; 95% CI: 0,36; 11,03; $p=0,430$);
- Okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również poszczególnych okulistycznych zdarzeń niepożądanych wg MedDRA występujących u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup takich jak: wylew spojówkowy, męty w ciele szklistym, zaćma, odwarstwienie ciała szklistego, wzrost ciśnienia śródgałkowego,

cukrzycowy obrzęk siatkówki, zespół suchego oka, podrażnienie oka, zapalenie rogówki, ból oka, punkcikowate zapalenie rogówki, obniżenie ostrości wzroku, wysięk siatkówkowy, niewyraźne widzenie, przekrwienie spojówek, otarcie rogówki, zapalenie tęczęwki i ciała rzęskowego, oraz świądu oczu;

- Okulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych w badanym oku wg podziału PT (ang. *preferred term*) w zakresie zaburzeń oka ogółem, jak również torbieli spojówki, cukrzycowego obrzęku siatkówki, pterygium, mętów w ciele szklistym, zaćmy, jaskry, pólpaśca ocznego, niedrożnych naczyń siatkówki, odwarstwienia siatkówki, przedarcia siatkówki, zapalenia błony naczyniowej oka i zapalenia ciała szklistego;
- Okulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych w badanym oku wg podziału PT (ang. *preferred term*) w obszarze zakażeń i zarażeń pasożytniczych: ogółem (OR=1,00; 95%CI: 0,17; 5,82) oraz zapalenia gałki ocznej (OR=0,51; 95% CI: 0,05; 4,96);
- Nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych wg podziału PT (ang. *preferred term*), występujących u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup ogółem, jak również nadciśnienia, zapalenia nosogardzieli, infekcji dróg moczowych, kaszlu, anemii, bólu głowy, odwodnienia, biegunki, grypy, gorączki, bólu pleców, zapalenia oskrzeli, cukrzycy, nudności, infekcji górnych dróg oddechowych, wymiotów, wzrostu ciśnienia tętniczego, depresji, zawału mięśnia sercowego, zapalenia płuc, cukrzycy typu 2, bólu stawów, przewlekłej choroby nerek, alergii sezonowej, migreny, hiperlipidemii, zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, obrzęku obwodowego, zwiększonego poziomu hemoglobiny glikozylowanej, przewlekłej choroby nerek, nefropatii cukrzycowej, obecności białka w moczu, astenii, wzrostu stężenia trójglicerydów, niewydolności serca, dny moczanowej oraz białkomoczu;
- Nieokulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacji MedDRA ogółem, jak również poszczególnych zdarzeń niepożądanych wg niniejszej klasyfikacji;

Wśród pacjentów leczonych BRO odnotowano wyższe względem AFL odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zapalenie spojówek, jako okulistycznego zdarzenia niepożądanego wg MedDRA, występującego u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (1,6-2,8% w grupie BRO i poniżej 1% w grupie AFL). Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań KESTREL/KITE iloraz szans wystąpienia zapalenia spojówek wynosi **5,81 (95% CI: 1,02; 33,16); p=0,048** jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych afliberceptem.

Porównanie pośrednie BRO vs RAN

W oparciu o szczegółową analizę odnalezionych dowodów naukowych pod kątem heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej zidentyfikowano możliwość przeprowadzenia „podwójnej” analizy pośredniej dla BRO vs RAN przez wspólne grupy referencyjne (LPC, AFL) z wykorzystaniem następujących badań klinicznych:

- **W ramieniu BRO (BRO vs AFL):** badania KESTREL/KITE (publikacja Brown 2022 [23]) – dane dla 52 tyg. okresu badania;
- **W ramieniu RAN (RAN vs AFL):** badania RESTORE (publikacja Mitchell 2011 [39]), REVEAL (publikacja Ishibashi 2015 [40]), REFINE publikacja Li 2019 [41]) – 12 miesięczny okres obserwacji;
- **W ramieniu AFL (AFL vs LPC):** badania VIVID/VISTA (publikacja Korobelik 2014 [39]) – 12 miesięczny okres obserwacji.

Wobec braku lepszych dowodów na względną efektywność brolicizumabu i ranibizumabu konieczne było wnioskowanie pośrednie w oparciu o najlepsze dostępne dane.

Badania KESTREL/KITE to aktualnie jedyne opublikowane badania kliniczne dla ocenianej interwencji (dawkowanie brolicizumabu zgodnego z ChPL oraz proponowanym programem lekowym) pomimo faktu, iż stosowana uprzednio terapia lekami z grupy anty-VEGF stanowiła kryterium wyłączenia pacjentów z ww. badań. Analizując heterogeniczność badań klinicznych dla BRO rozważono również możliwość przeprowadzenia „podwójnego” porównania pośredniego z wykorzystaniem badania KINGFISHER (po stronie BRO), w której populacja uwzględniła m.in. pacjentów leczonych wcześniej lekami anty-VEGF. Głównym powodem, dla którego nie zdecydowano się na włączenie badania KINGFISHER do analizy pośredniej był nieadekwatny schemat dawkowania BRO oraz AFL – 1 iniekcja raz na miesiąc przez okres 48 tyg. (dawkowanie leków niezgodne z ChPL, proponowanym programem lekowym oraz obowiązującym programem lekowym B.120) oraz brak wyników opublikowanych w postaci pełnotekstowej publikacji. Uznano, iż częstszy sposób dawkowania BRO i AFL w badaniu KINGFISHER może przełożyć się na uzyskanie lepszych efektów terapii, względem pacjentów włączonych do badań po stronie RAN vs LPC oraz ALF vs LPC.

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej dla BRO vs RAN w zakresie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) wskazuje na:

- **Istotną statystycznie** różnicę średnich zmian w zakresie BCVA po 12 mies. wynoszącą **4,66 liter (95% CI: 1,43; 7,89)**. Zaobserwowana różnica oznacza poprawę widzenia o prawie 5 liter, czyli o niecałą 1 linię. Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych BRO (**p=0,005**).
- Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (BRO vs RAN) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie występowania poprawy BCVA o ≥ 15 liter (OR=1,93; 95% CI: 0,91; 4,09), jak również pogorszenia BCVA o ≥ 15 liter (OR=0,12; 95% CI: 0,01; 1,42).
- Przeprowadzona podwójna analiza pośrednia wyników wykazała, że średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej dla 12-miesięcznego okresu obserwacji było istotnie statystycznie większe w grupie BRO w porównaniu z RAN (**WMD= -70,68 μ m; 95% CI: -112,83; -28,53**).
- Zastosowanie leczenia brolicizumabem związane było z istotnie statystycznie wyższą względem AFL ≥ 2 -stopniową poprawą w skali DRSS (**OR=2,95; 95% CI: 1,103; 7,91; p=0,031**). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych BRO.

Ocena bezpieczeństwa:

W przypadku niemal wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami (BRO vs AFL), wskazując tym samym na podobieństwo porównywanych interwencji.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa (podwójna analiza pośrednia) dla porównania BRO vs RAN wykazała, iż:

- Iloraz szans wystąpienia okulistycznych (ocznych) zdarzeń niepożądanych raportowanych w oku badanym wynosi **0,54 (95% CI: 0,31; 0,94)** i osiągnął **znamienność statystyczną** na korzyść ocenianej interwencji (**p=0,03**).
- W przypadku wszystkich pozostałych analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa nie odnotowano istotności statystycznej uzyskanych wyników:
 - Zgon (OR=2,53; 95% CI: 0,19; 34,06);
 - Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane (OR=0,98; 95% CI: 0,11; 8,83);
 - Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane (OR=0,77; 95% CI: 0,39; 1,50);
 - Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane (OR=1,01; 95% CI: 0,49; 2,08);
 - Rezygnacji z badania ogółem (OR=1,93; 95% CI: 0,80; 4,64);
 - Rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=0,53; 95% CI: 0,10; 2,87);
 - Zaćma raportowana jako ciężkie okulistyczne AEs (OR=0,67; 95% CI: 0,01; 45,14).
- Obliczone ilorazy szans wystąpienia analizowanych okulistycznych zdarzeń niepożądanych (wylew spojówkowy, męty w ciele szklonym, zaćma, wzrost ciśnienia śródgałkowego, ból oka) oraz nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych (anemia, wymioty, zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie płuc, zakażenia dróg moczowych, zwiększony poziom hemoglobiny glikozyłowanej, cukrzyca, ból pleców, ból głowy, kaszel, nadciśnienie) nie są istotne statystycznie.

Autorzy raportu zdecydowali się na wykonanie analizy pośredniej BRO vs RAN, pomimo możliwej heterogeniczności klinicznej. Ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy pośredniej badania różnią się pomiędzy sobą, głównie w obszarach związanych z charakterystyką populacji docelowej, jednakże przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników (*fixed model effect*), a zatem zaobserwowane różnice wydają się mieć niewielki wpływ na uzyskane wyniki. Podsumowując, do interpretacji otrzymanych wyników pochodzących z „podwójnej” analizy pośredniej należy podchodzić z należytą ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia związane z samą metodologią przeprowadzania analizy pośredniej (brak randomizacji zapewniającej równowagę cech demograficznych oraz klinicznych pomiędzy grupami), jak również fakt, iż włączone do analizy badania nie są w pełni homogenne względem populacji pacjentów w badaniach dla brolicizumabu.

Wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest brolicizumab (produkt leczniczy Beovu[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) wykazała, że brolicizumab jest lekiem dobrze tolerowanym o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Beovu[®], do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia układu immunologicznego (nadwrażliwość), jak również zaburzenia oka takie jak m.in. obniżenie ostrości wzroku, krwotok siatkówkowy, zapalenie błony naczyniowej krwotok siatkówkowy, zapalenie błony naczyniowej, zapalenie tęczówki, zaćma, wylew spojówkowy, ból oka czy zwiększenie ciśnienia śródgałkowego. Do niezbyt często występujących zdarzeń niepożądanych należały m.in. ślepota, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, zapalenie ciała szklistego, obrzęk rogówki czy niedrożność naczyń siatkówki.
- W wyniku przeszkania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Beovu[®], w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu [50].
- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Beovu[®] w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring*. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia oczu, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania proceduralne.
- Na stronach FDA, MHRA, WHO-MC i URPLWmiPB nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Beovu[®] wśród pacjentów z DME.
- Wynik retrospektywnego badania jednoramiennego *Chakraborty 2022*, jak również opisu serii przypadków *Chakraborty 2021* oraz opisu przypadku *Chakraborty 2022a* wskazują, iż zastosowanie brolicizumabu wśród pacjentów z DME stanowi bezpieczną opcję terapeutyczną wśród pacjentów z DME. Podczas leczenia BRO nie odnotowano ocznych oraz systemowych zdarzeń niepożądanych związanych z stosowaną terapią.

Podsumowując, terapia brolicizumabem w populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą m.in. obniżenie ostrości wzroku, krwotok siatkówkowy, zapalenie błony naczyniowej czy wzrost ciśnienia śródgałkowego. Występowanie zdarzeń niepożądanych takich jak zapalenie naczyń siatkówki i/lub okluzji naczyń siatkówki obserwowano najczęściej na początku badania. Występujący wzrost ciśnienia śródgałkowego miał charakter przejściowy (ang. *self limiting*), natomiast stosowane standardowo metody leczenia pozwalały na jego eliminację.

Wśród pacjentów z DME, leczonych brolicizumabem ryzyko wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej jest niskie, a ryzyko wystąpienia tego zdarzenia związane jest z brakiem zachowania aseptyki podczas iniekcji. Produkt leczniczy Beovu[®] otrzymał pozytywną ocenę EMA odnośnie stosunku korzyści do ryzyka [55]. Produkt leczniczy Beovu[®] (brolicizumab) jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającym się kontroli i leczeniu zdarzeniami niepożądanymi.

Wnioski

Porównanie bezpośrednie (*head-to-head*): brolicizumab vs aflibercept

Przeprowadzona analiza pozwala wnioskować, iż zastosowanie brolicizumabu wśród pacjentów z DME oraz zajęciem centrum plamki jest skuteczną opcją terapeutyczną, zarówno wśród pacjentów, u których dozwolone było stosowanie uprzednio leków z grupy anty-VEGF (*KINGFISHER*), jak również w populacji pacjentów z DME, u których nie stosowano uprzednio inhibitorów VEGF (metaanaliza badań *KESTREL/KITE*).

Hipoteza *non-inferiority* dla głównego punktu końcowego, czyli średniej zmiany BCVA zarówno podczas 52., jak również 100 tyg. okresu badania została spełniona, wskazując na co najmniej niemniejszą skuteczność brolicizumabu względem afliberceptu ($p < 0,001$). Analizowane opcje terapeutyczne (BRO vs AFL) są do siebie zbliżone pod względem częstości występowania poprawy, jak również pogorszenia ostrości wzroku (BCVA) o ≥ 15 liter. Zastosowanie leczenia BRO skutkuje wyższą względem AFL średnią redukcją grubości centralnej części siatkówki (CSFT), co przekłada się bezpośrednio na istotnie wyższe odsetki pacjentów z prawidłową wartością CSFT ≤ 280 μm zarówno w krótszym, jak również dłuższym okresie obserwacji. Leczenie BRO związane jest z istotnie statystycznie niższą względem AFL szansą wystąpienia płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego zarówno podczas 52., jak również 100 tyg. obserwacji. Należy podkreślić, iż wśród pacjentów leczonych BRO obserwowano istotnie statystycznie niższą względem pacjentów leczonych AFL średnią

liczbę iniekcji doszkliskowych zarówno podczas 52., jak również 100 tyg. leczenia. Podczas 96 tyg. okresu leczenia mediana liczby iniekcji w grupie BRO jest znacznie niższa i wynosi 10 -11 iniekcji względem 15 iniekcji w grupie afliberceptu. Ponadto, brolicizumab stanowi skuteczną opcję terapeutyczną pozwalającą na utrzymanie dawki co ≥ 12 tygodni u 87,6%-95,1% pacjentów podczas 52 tyg. leczenia, oraz u około 70% pacjentów podczas 100 tyg. okresu badania. Natomiast podczas 100 tyg. badania szansa dotycząca konieczności zwiększenia dawki porównywanych interwencji (co 8 tyg.) z powodu aktywności choroby wśród pacjentów leczonych BRO jest znacznie niższa i stanowi 56% analogicznej szansy w grupie AFL ($p < 0,001$). Profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji (BRO vs AFL) jest zbliżony.

Porównanie pośrednie: brolicizumab vs ranibizumab

Wyniki podwójnego porównania pośredniego dla BRO vs RAN wskazują, iż średnia zmiana w zakresie ostrości wzroku BCVA po 12 miesiącach leczenia jest istotnie lepsza wśród pacjentów leczonych brolicizumabem względem osób stosujących aflibercept. Porównywane opcje terapeutyczne (BRO vs RAN) są zbliżone pod względem zarówno poprawy, jak również pogorszenia ostrości wzroku (BCVA) o ≥ 15 liter. W oparciu o wyniki przeprowadzonego porównania należy wnioskować o istotnej statystycznie przewadze BRO względem RAN w zakresie średniej zmiany grubości siatkówki w polu centralnym (CSFT), jak również ≥ 2 stopniowej poprawy wg DRSS. Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa obu interwencji (BRO vs RAN). Niemniej jednak, do interpretacji wyników pochodzących z „podwójnej” analizy pośredniej należy podchodzić z należytą ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia związane z samą metodologią przeprowadzania analizy pośredniej (brak randomizacji zapewniającej równowagę cech demograficznych oraz klinicznych pomiędzy grupami), jak również fakt, iż włączone do analizy badania nie są w pełni homogenne względem populacji pacjentów w badaniach dla brolicizumabu.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki z udziałem przeciwciała monoklonalnego w postaci brolicizumabu jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa, uwzględniający m.in. AEs ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane z podziałem na okulistyczne (oczne) oraz nieokulistyczne, uznany jest jako bardzo dobry.

Podsumowując, wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa wskazują, iż produkt leczniczy Beovu[®](brolicizumab) jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu zdarzeniami niepożądanymi. Produkt leczniczy Beovu[®] otrzymał pozytywną ocenę EMA odnośnie stosunku korzyści do ryzyka w leczeniu pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki [55].

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [15, 18].

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P – *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I – *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C – *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O – *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie, których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.

- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [4].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej brolicizumabu podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego (produkt leczniczy Beovu[®]) w porównaniu z afliberceptem oraz ranibizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki (ang. *diabetic macular edema*, DME), u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)” [12].

Są to pacjenci z rozlanym, klinicznie zmiennym obrzękiem płamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy, z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c \leq 9% po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem (analogicznie jak są stosowane obecnie leki oryginalne tj. aflibercept i ranibizumab w programie lekowym B.120).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie zmiennym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA, ang. <i>best corrected visual acuity</i>) w leczonym oku wynoszącej 0,2–0,8, określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), z HbA1c ≤9% po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem†.</p> <p>Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [12].</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	<p>Produkt leczniczy Beovu[®] (roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml): brolicizumab (BRO) w dawce 6 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego; schemat dawkowania zgodny z ChPL [11] oraz z zapisami proponowanego programu lekowego [12]*.</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aflibercept (AFL) w dawce 2 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego; schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Eylea[®] (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) [16] oraz zapisami programu lekowego B.120 [19]; ▪ Ranibizumab (RAN) w dawce 0,5 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego; schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Lucentis[®] (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) [17] oraz zapisami programu lekowego B.120 [19]. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ostrość wzroku: <ul style="list-style-type: none"> - Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowej; - Odsetek pacjentów z poprawą BCVA o ≥5, ≥10, ≥15 liter; - Odsetek pacjentów z pogorszeniem BCVA o ≥15 liter; ▪ Odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie co ≥12 tygodni (q12w); ▪ Odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie co 8 tygodni (q8w); ▪ Średnia liczba dawek leku; ▪ Parametry anatomiczne oka: <ul style="list-style-type: none"> - Status obecności płynu śródsiatkówkowego (IRF) oraz podsiatkówkowego (SRF) w obrębie siatkówki; - Czas do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu IRF/SRF w obrębie siatkówki; - Zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych; - Prawidłowa grubość centralnej części siatkówki (CSFT < 280 μm); ▪ Oceny progresji retinopatii cukrzycowej wg skali DRSS: <ul style="list-style-type: none"> - Odsetki pacjentów z co najmniej 2-stopniową poprawą DRSS względem wartości wyjściowej; - Odsetki pacjentów z co najmniej 3-stopniową poprawą DRSS względem wartości wyjściowej; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Utraty pacjentów z badania/ leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem); ▪ Poszczególne okulistyczne oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane; ▪ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; ▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane; ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT); W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne; W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne. 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej[^] 	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

[†]W przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania brolicizumabu w analizowanej populacji pacjentów, włączano doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż wnioskowana; ^{*}Dopuszczono możliwość włączenia badań z odmiennym dawkowaniem w zakresie częstotliwości jego podawania;

[^]Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną brolicizumabu (BRO) względem ranibizumabu (RAN) w analizowanej populacji docelowej. Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań¹ [15], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla wskazanej interwencji alternatywnej, celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji (tj. „*pojedynczego*” porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne, a w przypadku braku takiej możliwości – „*podwójnego*” porównania pośredniego lub w ostateczności zastosowanie prostego zestawienia danych bez dostosowania).

Z uwagi na brak badań umożliwiających przeprowadzenie „*pojedynczego*” porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (aflibercept) z wybranym komparatorem – ranibizumabem, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowego wyszukiwania publikacji dla afliberceptu, w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie „*podwójnej*” analizy pośredniej.

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej dla komparatora zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamienym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA, ang. <i>best corrected visual acuity</i>) w leczonym oku wynosząca 0,2–0,8 określoną według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), z HbA1c ≤9% po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem.</p> <p>W przypadku brak dowodów dla ww. populacji docelowej do analizy klinicznej kwalifikowano badania w populacji najbardziej zbliżonej do populacji docelowej[†].</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Ranibizumab (RAN) w dawce 0,5 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego. Schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Lucentis[®] (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) [17] oraz zapisami programu lekowego B.120 [19]; 	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

¹ tj. w celu przedstawienia porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aflibercept (AFL) w dawce 2 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego; schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Eylea[®] (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) [16] oraz zapisami programu lekowego B.120 [19]. 	
Komparatory	Jakikolwiek komparator/brak komparatora	-
Wyniki	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ostrość wzroku: <ul style="list-style-type: none"> - Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowej; - Odsetek pacjentów z poprawą BCVA o ≥ 5, ≥ 10, ≥ 15 liter; - Odsetek z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter; ▪ Odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie co ≥ 12 tygodni (q12w); ▪ Odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie co 8 tygodni (q8w); ▪ Średnia liczba dawek leku; ▪ Parametry anatomiczne oka: <ul style="list-style-type: none"> - Status obecności płynu śródsiatkówkowego (IRF) oraz podsiatkówkowego (SRF) w obrębie siatkówki; - Czas do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu IRF/SRF w obrębie siatkówki; - Zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych; - Prawidłowa grubości centralnej części siatkówki (CSFT < 280 μm); ▪ Oceny progresji retinopatii cukrzycowej wg skali DRSS: <ul style="list-style-type: none"> - Odsetki pacjentów z co najmniej 2-stopniową poprawą DRSS względem wartości wyjściowej; - Odsetki pacjentów z co najmniej 3-stopniową poprawą DRSS względem wartości wyjściowej; ▪ Jakość życia pacjentów <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Utraty pacjentów z badania/ leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem); ▪ Poszczególne okulistyczne oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane; ▪ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; ▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane; ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach. 	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT)	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim; ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej[^]. 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

[†]W przypadku brak dowodów dla ww. populacji docelowej, dopuszczono możliwość włączenia badań w populacji szerszej, niż wnioskowana; [^]W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Pozostałe zidentyfikowane publikacje prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej brolicizumabu niespełniające kryteriów włączenia do **analizy głównej** przedstawiono w rozdziałach dodatkowych, z zastosowaniem następujących kryteriów:

- **Przegląd badań wtórnych** – opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji;
- **Efektywność praktyczna** brolicizumabu (BRO) – dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy (jeśli są dostępne).
- **Poszerzona analiza bezpieczeństwa:**
 - Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Beovu[®];
 - Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.;
 - Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne na temat bezpieczeństwa stosowania brolicizumabu we wnioskowanej populacji pacjentów.
 - Inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Beovu[®] (brolicizumabu) w leczeniu dorosłych pacjentów z DME.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE przez PubMed;
 - EMBASE przez Ovid;
 - Cochrane Library przez Ovid (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane Library (przez Ovid) zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.1, 12.2, 12.3).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (brolicizumab) przeprowadzono w dniach: 11 kwietnia 2022 r. (MEDLINE przez PubMed) oraz 12 kwietnia 2022 r. (Cochrane, Embase przez

Ovid). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (■■■■). Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library przez Ovid (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE przez Ovid;
- b) rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■), a ostateczna strategia stworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: ■■■■).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (brolicizumab) przeprowadzono w dniach: 11 kwietnia 2022 r. (MEDLINE przez PubMed) oraz 12 kwietnia 2022 r. (Cochrane, Embase przez Ovid). Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla komparatora (ranibizumab, aflibercept) celem przeprowadzenia podwójnej analizy pośredniej przeprowadzono w dniach: 11 kwietnia 2022 r. (MEDLINE przez PubMed dla afliberceptu), 12 kwietnia 2022 r. (Cochrane, Embase przez Ovid dla ranibizumabu i afliberceptu) oraz 25 kwietnia 2022 r. (MEDLINE przez PubMed dla ranibizumabu). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem hasel zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku (Rozdział 12.1, 12.2, 12.3).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (■■■■). W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej (■■) na drodze konsensusu. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [4].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (Beovu[®], brolicizumab) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: (*diabetic macular oedema*) AND (*brolicizumab OR Beovu*), uzyskując odpowiednio 7 i 3 rekordy.

Zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu scharakteryzowano poniżej, natomiast szczegółowe informacje dotyczące kwerend zamieszczono w załączniku 12.1.

Tabela 3. Badania dla BRO zidentyfikowane w rejestrach badań nieopublikowanych (data wyszukiwania: 16.04.2022)

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT03481634 <i>EudraCT Number:</i> 2017-004742-23	RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy/ zakończone	Dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki (N=571)	BRO vs AFL	Badanie <i>KESTREL</i> (badanie opublikowane), Włączone do analizy głównej raportu
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03481634 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004742-23/NL				
NCT03481660 <i>EudraCT Number:</i> 2017-003960-11	RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy/ zakończone	Dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki (N=360)	BRO vs AFL	Badanie <i>KITE</i> (badanie opublikowane), Włączone do analizy głównej raportu
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481660 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003960-11/DE				

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT03917472 <i>EudraCT Number:</i> 2019-001004-37	RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy/ Zakończone (zakończone, dostępne wyniki)	Dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (N=517)	BRO vs AFL	Badanie <i>KINGFISHER</i> (dostępne w postaci materiałów konferencyjnych: <i>Barakat 2022</i>), Włączone do analizy głównej raportu
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03917472 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001004-37/SK				
NCT04058067	RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy (trwające, zakończony etap rekrutacji)	Dorośli pacjenci (chińczycy) z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (N=263)	BRO vs AFL	Badanie <i>KINGLET</i> nieopublikowane - wyłączone z raportu (brak wyników)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058067				
NCT04955171	RCT, pojedynczo zaślepienie, III fazy (etap rekrutacji)	Dorośli pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki (N=60)	BRO vs AFL	Badanie nieopublikowane - wyłączone z raportu (brak wyników)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04955171				
NCT04079231	RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy (wycofane/ anulowane z powodu COVID-19)	Dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (N=0)	BRO vs AFL	Badanie <i>BUZZARD</i> nieopublikowane, anulowane - wyłączone z raportu (brak wyników)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04079231				

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji.
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;

- dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku (Rozdział 12.7). Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [2], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), <3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [6]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [7].

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.7).

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [2, 5, 8, 9].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę *Mantela-Haenszla* [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. *time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [2]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [2] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochrane oraz I^2 [2]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [2]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [2, 10].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [2]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1). W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj. $0,5 \leq OR \leq 2$;
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań, jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

1.9. Porównanie pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną planowano ocenić stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora – tzw. analiza metodą porównania pośredniego Buchera.

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [13, 14].

Heterogeniczność metodologiczna może dotyczyć sposobu przedstawienia wyników dot. różnicy średnich zmian. Mogą one zostać przedstawione w postaci średnich arytmetycznych lub średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów. Jej istota tkwi w podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic poszczególnych grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów. Zatem, w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego w sposób wiarygodny nie jest możliwe.

Analiza metodą porównania pośredniego Buchera [13, 14] została przeprowadzona w oparciu o zagregowane wyniki dla poszczególnych porównań wchodzących w skład porównania pośredniego. Na poziomie metaanaliz wykorzystano model efektów stałych lub losowych, w zależności od heterogeniczności statystycznej.

Aby przeprowadzić analizę pośrednią należy wykonać analizę statystyczną efektu dla dwóch porównań bezpośrednich ocenianych leków A i C w odniesieniu do wspólnego komparatora B. W celu obliczenia wartości oczekiwanej rozkładu RR_{AC}/OR_{AC} porównania pośredniego obliczono iloraz wartości oczekiwanych RR_{AB}/OR_{AB} przez RR_{CB}/OR_{CB} . Przedział ufności dla RR_{AC}/OR_{AC} obliczono przy użyciu podstawowych wzorów w oparciu o założenie, że logarytmy naturalne z RR_{AB}/OR_{AB} oraz RR_{CB}/OR_{CB} mają rozkłady normalne [20]. Obliczenia statystyczne wykonywano w arkuszu kalkulacyjnym *Excel* należącym do pakietu *Microsoft Office*.

W przypadku braku badań umożliwiających porównanie pośrednie (pojedyncze lub podwójne) przez wspólną grupę referencyjną zdecydowano się na jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z badań klinicznych, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów. Warunkiem takiego porównania jest homogeniczność porównywanych badań, w szczególności w zakresie populacji pacjentów objętych badaniami.

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*),
- MEDLINE przez *Pubmed*,
- *EMBASE*.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniach: 11 kwietnia 2022 r. (MEDLINE przez *PubMed*) oraz 12 kwietnia 2022 r. (*Cochrane*, *Embase* przez *Ovid*). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego opracowania (PICOS), tj. takich, które porównują skuteczność i bezpieczeństwo brolicizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema*).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej brolicizumabu podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego (produkt leczniczy Beovu®) w porównaniu z afliberceptem oraz ranibizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME), u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” [12].

Są to pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy, z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c ≤9% po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem (analogicznie jak są stosowane obecnie leki oryginalne tj. aflibercept i ranibizumab w programie lekowym B.120).

W oparciu o dane przytoczone w analizie problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Beovu® uwzględniające aktualną praktykę kliniczną, stan refundacji technologii zarejestrowanych w Polsce, polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego wynika, że odpowiednimi komparatorami dla brolicizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z DME są: aflibercept oraz ranibizumab.

Wszystkie ww. technologie alternatywne są aktualnie objęte refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.120. „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H 36.0)”, obecne w aktualnych polskich oraz zagranicznych wytycznych, jak również mające zarejestrowane wskazanie w leczeniu DME.

Podczas selekcji doniesień naukowych dla brolicizumabu, spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu nie zastosowano ograniczeń dotyczących typu doniesień, tj. włączeniu do przeglądu podlegały badania dostępne w postaci pełnej wersji publikacji, jak również doniesienia dostępne w postaci materiałów konferencyjnych (prezentacji) lub danych dostępnych w rejestrze badań klinicznych oraz materiałów otrzymanych od Zlecniodawcy.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BRO względem AFL (*KITE*, *KESTREL*, *KINGFISHER*).

Nie zidentyfikowano natomiast badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję w drugim wybranym komparatorem – ranibizumabem. Porównanie BRO vs RAN przeprowadzono w oparciu o „podwójne” porównanie pośrednie z zastosowaniem metody Buchera przez wspólne grupy referencyjne: (1) fotokoagulację laserową (LPC) dla uzyskania pierwszego porównania pośredniego RAN vs AFL oraz (2) aflibercept w przypadku drugiego porównania pośredniego oraz uzyskania ostatecznych wyników BRO vs RAN. Do analizy pośredniej po stronie technologii alternatywnej włączono 5 badań RCT: 3 RCT (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) dla RAN vs LPC oraz 2 RCT (*VIVID*, *VISTA*) dla AFL vs LPC. Szczegóły przyjętego podejścia oraz oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przedstawiono w Rozdziale 6.

Zidentyfikowane badania kliniczne (*KESTREL*, *KITE*) charakteryzują się podobną wiarygodnością wewnętrzną w ocenie *Cochrane* – są to poprawnie zaprojektowane randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie lub umiarkowane ryzyko błędów systematycznych). A zatem w zakresie metodologicznym porównywane badania są względem siebie homogenne.

Ze względu na fakt, iż badanie *KINGFISHER* nie jest dostępne w postaci pełnotekstowej nie przeprowadzono oceny wiarygodności niniejszej próby klinicznej zgodnie z narzędziem *Cochrane*.

Pomiędzy badaniami dla BRO (*KESTREL/KITE* vs *KINGFISHER*) zidentyfikowano heterogeniczności kliniczne w zakresie wcześniejszego stosowania anty-VEGF (w badaniach *KESTREL/KITE* nie stosowano uprzednio anty-VEGF, natomiast w badaniu *KINGFISHER* dozwolone było stosowanie leków z niniejszej grupy) oraz różnice

w dawkowaniu analizowanych terapii (częstsze dawkowanie BRO oraz AFL w próbie *KINGFISHER* - co miesiąc, natomiast dawkowanie BRO oraz AFL w badaniach *KESTREL/KITE* jest zgodne z ChPL oraz wnioskowanym i obowiązującym obecnie programem lekowym B.120).

Mając powyższe na uwadze, w AKL zostaną osobno przedstawione wyniki z badania *KINGFISHER* (Rozdział 4 dla populacji ITT oraz Rozdział 12.8 dla subpopulacji stosujących lub niestujących uprzednio leki z grupy anti-VEGF), a w przypadku badań *KITE/KESTREL* przeprowadzona zostanie statystyczna agregacja danych (metaanaliza; rozdział 5). Szczegóły dotyczące przyjętego postępowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Analiza heterogeniczności 3 badań RCT (KESTREL, KITE, KINGFISHER) włączonych do analizy efektywności klinicznej w leczeniu DME

Charakterystyka badania	KESTREL	KITE	KINGFISHER
Randomizacja	TAK	TAK	TAK
Podwójne zaślepienie	TAK (double-blind)	TAK (double-blind)	TAK (double-blind)
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędów (badanie o wysokiej wiarygodności)	Niskie ryzyko błędów (badanie o wysokiej wiarygodności)	Nie przeprowadzono ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu publikacji (dane dostępne w oparciu o materiały konferencyjne/prezentację)
I rzędowy punkt końcowy	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)
Hipoteza badawcza	Non-inferiority (dodatkowo superiority dla punktów końcowych związanych z BCVA, w sytuacji wykazania hipotezy non inferiority)	Non-inferiority (dodatkowo superiority dla punktów końcowych związanych z BCVA, w sytuacji wykazania hipotezy non inferiority)	Non-inferiority (dodatkowo superiority dla punktów końcowych związanych z BCVA, w sytuacji wykazania hipotezy non inferiority)
Rodzaj przeprowadzonej analizy	Analiza ITT zachowana w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa (z wyjątkiem ≥ 2 stopniowej poprawy w skali DRSS oraz odsetka wymagający dawkowania leków co 8 tygodni z powodu aktywności choroby)	Analiza ITT zachowana w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa (z wyjątkiem ≥ 2 stopniowej poprawy w skali DRSS oraz odsetka pacjentów wymagający dawkowania leków co 8 tygodni z powodu aktywności choroby)	Analiza ITT zachowana w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa (z wyjątkiem ≥ 2 stopniowej poprawy w skali DRSS)
Populacja	Populacja		
	<p>Główne kryteria włączenia dla badań KESTREL oraz KITE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) obejmującym centrum plamki (CSFT $\geq 320 \mu\text{m}$); ▪ Cukrzyca typu 1 lub 2; ▪ HbA1c $\leq 10\%$ (średnia: 7,44-7,69); ▪ BCVA 23-78 liter wg ETDRS. <p>Główne kryteria włączenia dla badania KINGFISHER:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) obejmującym centrum plamki (CSFT $\geq 320 \mu\text{m}$); ▪ Cukrzyca typu 1 lub 2; ▪ HbA1c $\leq 12\%$ (średnia 7,84-7,98); ▪ BCVA 23-73 liter wg ETDRS. 		

Charakterystyka badania	KESTREL	KITE	KINGFISHER
	Metodyka		
	<p>Główne kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PDR); ▪ Stosowanie wcześniejszych leków z grupy VEGF; ▪ Leczenie kortykosteroidami w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania. 	<p>Główne kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie VEGF, chirurgii lub fotokoagulacji laserowej 3 mies. przed włączeniem do badania; ▪ Wysokie ryzyko proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (PDR); ▪ Niekontrolowane ciśnienie krwi ($\geq 180/100$ mmHg). 	
	Interwencja i komparator		
Dawka leku	<p>Brolicizumab 6 mg/0,005 ml Aflibercept 2mg /0,05 ml</p>	<p>Brolicizumab 6 mg/0,005 ml Aflibercept 2mg /0,05 ml</p>	<p>Brolicizumab 6 mg/0,005 ml Aflibercept 2mg /0,05 ml</p>
Sposób podania	<ul style="list-style-type: none"> • Brolicizumab 6 mg w postaci iniekcji doszkliskowej (5 dawek początkowych, co 6 tygodni), następnie co 12 tyg. (możliwość stosowania co 8 tyg.); • Aflibercept 2mg /0,05 ml w postaci iniekcji doszkliskowej (5 dawek początkowych, co 4 tygodnie), następnie co 8 tygodni 	<ul style="list-style-type: none"> • Brolicizumab 6 mg w postaci iniekcji doszkliskowej (5 dawek początkowych, co 6 tygodni), następnie co 12 tyg. (możliwość stosowania co 8 tyg.); • Aflibercept 2mg /0,05 ml w postaci iniekcji doszkliskowej (5 dawek początkowych, co 4 tygodnie), następnie co 8 tygodni 	<ul style="list-style-type: none"> • Brolicizumab 6 ml w postaci iniekcji doszkliskowej, co 4 tyg.; • Aflibercept 2mg /0,05 ml w postaci doszkliskowej, co 4 tygodnie.
Okres leczenia	do 100 tyg.	do 100 tyg.	do 52 tyg.

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BROLICIZUMABU WZGLĘDEM AFLIBERCEPTU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCOWYM OBRZĘKIEM PLAMKI (KINGFISHER) – ANALIZA GŁÓWNA

4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne wysokiej wiarygodności (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy (KINGFISHER). W powyższym badaniu bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną brolicizumabu z afliberceptem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME).

Badanie KINGFISHER stanowi główne źródło (obok badań KITE, KESTREL) na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci materiałów konferencyjnych – prezentacji *Barakat 2022* przedstawionych podczas wirtualnej konferencji *Angiogenesis, Exudation, and Degeneration* [34]. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano także wyniki oraz dane dotyczące metodyki badania przedstawione na stronie rejestru badań nieopublikowanych ClinicalTrials.gov – NCT03481660 [35]. Posiłkowano się również dodatkowymi źródłami danych w postaci materiałów udostępnionych przez Zleceniodawcę (*data on file* [38]), w których przedstawiono analizę *post-hoc* dla subpopulacji wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF: *pre-treated vs naive* (szczegóły przedstawiono w załączniku: Rozdział 12.8).

W ramach prac nad niniejszą analizą w pierwszej kolejności poszukiwano danych zawartych w prezentacji *Barakat 2022*, a w przypadku braku danych wykorzystano dane ze źródła dodatkowego. Źródła danych uwzględnione w analizie zostały odpowiednio oznaczone. Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej przedstawiono w Rozdziale 12.5.1.3.

Odnaleziona próba kliniczna KINGFISHER stanowiła wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne. Populację docelową badania stanowili dorośli pacjenci ≥ 18 r.ż. z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) w przebiegu cukrzycy (typu 1 lub 2) z HbA1c $\leq 12\%$. Ponadto pacjenci kwalifikujący się do badania musieli mieć ostrość wzroku w najlepszej korekcji (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) mieszczącą się w zakresie 78–23 liter w skali ETDRS (ekwiwalent na tablicach Snellena: 20/40 do 20/320).

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania klinicznego KINGFISHER zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Biorąc pod uwagę kryterium ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) w leczonym oku określonym zapisami proponowanego programu lekowego tj. 0,2–0,8 według tablicy Snellena, można uznać, że populacja uwzględniona w badaniu KINGFISHER zawiera się w populacji docelowej określonej predefiniowanymi kryteriami włączenia do niniejszego raportu, gdzie kryterium włączenia obejmuje wynik BCVA 23–78 liter. Populacja w badaniu jest węższa stosunku do populacji docelowej, obejmując również ciężkie upośledzenie ostrości wzroku (tabela przeliczeniowa ostrości wzroku zamieszczono w APD [3]).

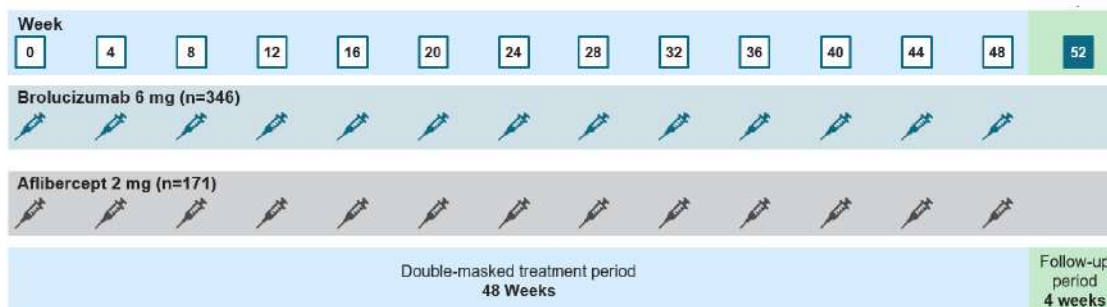
Z kolei, w kontekście kryterium wcześniejszej nieskuteczności po zastosowaniu leczenia anty-VEGF można również stwierdzić, iż populacja w badaniu KINGFISHER jest szersza względem populacji docelowej. We

włączonym badaniu około 30% pacjentów stosowało wcześniejsze leczenie anty-VEGF. Należy jednak podkreślić, iż w oparciu o materiały udostępnione przez Zleceniodawcę [data on file] możliwa była analiza efektywności klinicznej brolicizumabu (BRO) względem afliberceptu (AFL) dla subpopulacji wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF (*pre-treated vs naive*). Wyniki analizy zostały przedstawione w załączniku (Rozdział 12.8).

Na podstawie informacji zawartych w badaniu *KINGFISHER* można wnioskować o podobieństwie badanych grup (BRO vs AFL) pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby. W analizowanym badaniu większy odsetek pacjentów stanowili mężczyźni (około 60%). Średnia wieku osób biorących udział w badaniu wyniosła 60 lat, przy czym ponad 60% to pacjenci w wieku od 18. do 65. r.ż. Średni poziom HbA1c wynosił 7,9%. Z kolei, średnia wyjściowa ostrość wzroku BCVA wyniosła ponad 60 liter, a ponad 40% pacjentów miało BCVA >65 liter (w skali ETDRS). Średnia wyjściowa grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT) wynosiła 513 μ m, przy czym jedynie 16,7% miało CSFT \geq 650 μ m. U prawie wszystkich pacjentów (ponad 99%) stwierdzono obecność płynu śródsiatkówkowego, natomiast u ponad 35% obecność płynu podsiatkówkowego.

W badaniu *KINGFISHER* pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do dwóch grup interwencyjnych: brolicizumabu w dawce 6 mg oraz afliberceptu w dawce 2 mg. Oba leki podawano we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc). Okres leczenia zastosowany w badaniu wyniósł 48 tygodni, po czym następował 4 tygodniowy okres obserwacji (*follow-up*). Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 1).

Wykres 1. Diagram opisujący schemat dawkowania zastosowany w badaniu *KINGFISHER* [34]



Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia (Rozdział 1.2) określonymi na podstawie ChPL zalecana dawka brolicizumabu to 6 mg brolicizumabu (0,05 ml roztworu) podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 6 tygodni w przypadku pierwszych 5 dawek. Następnie lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych. U pacjentów z aktywnością choroby należy rozważyć dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące).

A zatem, we włączonym badaniu *KINGFISHER* zastosowano zwiększone dawkowanie brolicizumabu. Należy jednak zauważyć, iż w przypadku afliberceptu również zastosowano zwiększone dawkowanie (raz na miesiąc) pomimo, iż zgodnie z ChPL leczenie afliberceptem 2 mg rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. Mając powyższe na uwadze, autorzy przeglądu postanowili przedstawić ww. próbę kliniczną (zwiększona dawkowanie zarówno w grupie ocenianej interwencji oraz grupie komparatora), a otrzymane wyniki stanowią istotne źródło danych dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

Zastosowany w badaniu okres obserwacji (ang. *follow up*) wyniósł 4 tyg. po zakończonym 48-tygodniowym leczeniu BRO oraz AFL. Wyniki efektywności klinicznej przedstawione na koniec badania (tj. obejmujące okres do 52 tyg.) odznaczają się najwyższą wiarygodnością.

Łącznie do badania włączono 517 pacjentów: 346 do grupy BRO vs 171 pacjentów do grupy AFL. Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie. Zaślepieniu podlegali uczestnicy badania, osoby oceniające efekty leczenia, personel sponsora, analitycy danych. Osoba wykonująca iniekcję doszkliskową nie podlegała zaślepieniu.

Dla większości analizowanych parametrów skuteczności oraz bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji ($N_{BRO}=346$ pacjentów vs $N_{AFL}=171$ pacjentów). Wyjątek stanowi ocena punktów końcowych dotyczących ≥ 2 - lub ≥ 3 -stopniowej poprawy w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej, dla której analiza ITT nie została zachowana, a wyniki przedstawiono na całkowitą populację analizowanych pacjentów ($N_{BRO}=221$ vs $N_{AFL}=118$).

Rozkład pacjentów obrębie populacji analizowanych w badaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4 Przepływ pacjentów w badaniu KINGFISHER [35]

Badanie (źródło)	Przeptyw pacjentów w badaniu, n	Skrining: N = 765 → Randomizacja: 517 (346 vs 171)		
		BRO	AFL	Łącznie
KINGFISHER (NCT03481660)	Liczba pacjentów poddanych randomizacji, N	346	171	517
	Liczba pacjentów uwzględniona w populacji FAS, n	346	171	517
	Liczba pacjentów uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa (SAF)	346	171	517
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli 52 tyg. badanie, n (%*)	311 (89,9)	156 (91,2)	467 (90,3)
	Liczba pacjentów, których utracono z badania, n (%*)	35 (10,1)	15 (8,8)	50 (6,7)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; FAS – full analysis set; SAF – safety analysis set

Badanie kliniczne KINGFISHER to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe (115 ośrodków), prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Wiarygodna ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” próby KINGFISHER była niemożliwa z uwagi na brak dostępu do publikacji pełnotekstowej, a tym samym wynikającą z tego ograniczoną zasobność danych z zakresu metodologii, przedstawionych w zidentyfikowanych materiałach (tj. prezentacji oraz wynikach przedstawionych w rejestrze badań nieopublikowanych).

Pod względem metodologicznym badanie KINGFISHER reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA). Badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie nie gorszej skuteczności BRO nad AFL w odniesieniu do zmiany BCVA w 52 tyg. badania względem wartości wyjściowych – hipoteza non-inferiority.

4.2. Ocena heterogeniczności badań

Analizę heterogeniczności klinicznej, metodologicznej oraz statystycznej badań przeprowadza się w przypadku identyfikacji, co najmniej dwóch prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy głównej przeglądu.

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania brolicizumabu we wnioskowanej populacji odnaleziono 1 badanie z randomizacją (KINGFISHER), zamieszczanie opisu dotyczącego heterogeniczności jest w niniejszym rozdziale bezzasadne.

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego *KINGFISHER* włączonego do analizy efektywności klinicznej, pełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji znajdują się w załączniku niniejszej analizy (Rozdział 13.5.1.3).

Należy zauważyć, iż w zakresie porównania BRO vs AFL zidentyfikowano trzy badania RCT: *KINGFISHER*, *KITE*, *KESTREL*). Mając jednak na uwadze zidentyfikowane heterogeniczności kliniczne w zakresie wcześniejszego stosowania anty-VEGF oraz różnice w dawkowaniu analizowanych terapii (częstsze dawkowanie BRO oraz AFL w próbie *KINGFISHER*), w AKL zostaną osobno przedstawione wyniki z badania *KINGFISHER*, a w przypadku badań *KITE/KESTREL* przeprowadzona zostanie statystyczna agregacja danych (metaanaliza). Szczegóły dotyczące przyjętego postępowania przedstawiono w rozdziale: „Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych”.

4.3. Skuteczność kliniczna

We włączonym badaniu *KINGFISHER* skuteczność leczenia oceniano na podstawie zmian ostrości wzroku oraz parametrów anatomicznych takich jak: grubość centralnej części siatkówki (CSFT) i braku obecności płynów IRF/SRF (śródsiatkawkowego/podsiatkawkowego). Aktywność choroby była oceniana przez cały czas trwania badań.

Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że BRO jest nie gorszy niż AFL (*non-inferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego.

Pierwszorzędom punktem końcowym oceny skuteczności we włączonym badaniu klinicznym była ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *best corrected visual acuity*, BCVA) zbierana na koniec okresu obserwacji wyrażona w postaci średniej zmiany liczby liter odczytanych na tablicy ETDRS po 52 tyg. względem wartości wyjściowych.

Badanie zaprojektowano w celu wykazania, iż badana interwencja (BRO w dawce 6 mg podawany co 4 tyg.) jest nie mniej skuteczna (ang. *non-inferiority*) od komparatora (AFL w dawce 2 mg podawany co 4 tyg.) w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego. Margines porównywalności (ang. *margin*) dla pierwszorzędnego punktu końcowego (zmiany BCVA) został ustalony na poziomie 4 liter dla granicy przedziału ufności, jednostronnego testu *p-value* z 95% przedziałem ufności.

Dodatkowo, w badaniu *KINGFISHER*, w przypadku wykazania *non-inferiority*, zakładano przeprowadzenie analizy ukierunkowanej na wykazanie przewagi (*superiority*) BRO nad AFL w odniesieniu do zmiany BCVA (pierwszorzędnego punktu końcowego), jak również redukcji grubości siatkówki w polu centralnym (CSFT), braku obecności płynu IRF i SRF w obrębie siatkówki.

W próbie klinicznej *KINGFISHER* oceny zmian ostrości wzroku oraz parametrów anatomicznych dokonywano w momencie rozpoczęcia leczenia, a także w 4., 8., 12., 16., 20., 24., 28., 32., 36., 40., 44., 48., 52. tyg. badania. Wyniki uwzględnione w poniższym rozdziale przedstawiono na koniec okresu obserwacji tj. dla 52-tyg. oraz dodatkowo dla pośrednich punktów czasowych: po 12 oraz 24 tyg. w przypadku oceny CSF, braku obecność płynu siatkawkowego IRF/SRF oraz poprawy w skali DRESS.

Podsumowując, analiza skuteczności klinicznej BRO vs AFL została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak:

- Zmiana BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) dla 52 tyg. badania, określona na podstawie średniej zmiany względem wartości wyjściowych mierzonej liczbą przeczytanych liter na tablicy ETDRS (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- Poprawa BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) o co najmniej 5, 10 lub 15 liter odczytanych na tablicy ETDRS dla 52 tyg. badania;
- Pogorszenie BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) o co najmniej 15 liter odczytanych

na tablicy ETDRS dla 52 tyg. badania;

- Zmiana CSFT (grubość centralnej części siatkówki) dla 52 tyg. badania, określona na podstawie średniej zmiany mierzonej w μm względem wartości wyjściowych;
- Prawidłowa wielkość CSFT (grubość centralnej części siatkówki) dla 12, 24 oraz 52 tyg. badania, określona jako odsetki pacjentów, u których CSFT $<280 \mu\text{m}$;
- Brak płynu IRF oraz SRF (śródsiatkawkowego oraz podsiatkawkowego) w obrębie siatkówki dla 12, 24 oraz 52 tyg. badania;
- Czas do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu SRF/IRF w obrębie siatkówki (śródsiatkawkowego oraz podsiatkawkowego);
- Poprawa w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej (ang. *Diabetic Retinopathy Severity Scale*, DRSS) dla 12, 24 oraz 52 tyg. badania, określona jako:
 - ✓ odsetki pacjentów z co najmniej 2-stopniową poprawą DRSS w ocenianym punkcie czasowym względem wartości wyjściowej;
 - ✓ odsetki pacjentów z co najmniej 3-stopniową poprawą DRSS w ocenianym punkcie czasowym względem wartości wyjściowej.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu” (Rozdział 12.5.1).

Analizę pierwszorzędowych punktów końcowych i kluczowych drugorzędowych przeprowadzono w populacji uwzględniającej wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani procesowi randomizacji (ang. *full analysis set*, FAS). A zatem w analizie skuteczności zachowana została analiza ITT ($N_{\text{BRO}}=346$ vs $N_{\text{AFL}}=171$). Wyjątek stanowi ocena punktów końcowych dotyczących ≥ 2 - lub ≥ 3 -stopniowej poprawy w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej, dla której analiza ITT nie została zachowana, a wyniki przedstawiono na całkowitą populację analizowanych pacjentów ($N_{\text{BRO}}=221$ vs $N_{\text{AFL}}=118$).

W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy badania posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej brolicizumabu podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego (BRO) względem afliberceptu (AFL) w populacji dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki w oparciu o jedną randomizowaną próbę kliniczną *KINGFISHER*. Dane przedstawiono dla okresu obejmującego okres do 52 tyg. (48 tyg. leczenia + 4 tyg. okresu *follow-up*).

Dodatkowo, w oparciu o materiały udostępnione przez Zleceniodawcę, w załączniku przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej dla BRO vs AFL dla subpopulacji wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF tj. dla subpopulacjami uprzednio leczonymi lub nieleczonymi lekami anty-VEGF (Rozdział 12.8.1).

Tabela 5. Skuteczność kliniczna dla porównania BRO vs AFL (KINGFISHER) [34, 35] – dane ciągłe

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Brolicuzumab vs Aflibercept		Wartość p ^Δ
					Średnia zmiana LSM (95% CI) ^Δ	Różnica średnich zmian (95% CI) ^Δ	
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych	KINGFISHER (Barakat 2022, NCT03917472)	52 tyg.	BRO	346	12,2 liter (11,2; 13,2)	1,1 (-0,6; 2,9)	p<0,001 ¹ p=0,099 ²
			AFL	171	11,0 liter (9,6; 12,4)		
Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych	KINGFISHER (Barakat 2022, NCT03917472)	52 tyg.	BRO	346	-237,8 μm (-247,9; -227,7)	-41,4 (-58,9; -23,8)	p<0,001
			AFL	171	-196,5 μm (-210,8; -182,1)		

^ΔWartości raportowane przez autorów badania; ¹ dla testowanej hipotezy *non-inferiority* (dolna granica przedziału ufności w odniesieniu do zmiany BCVA musi być większa niż -4 litery); ² dla testowanej hipotezy *superiority* † W ocenie analizowanych punktów końcowych zastosowano metodologię LOCF (ang. *last observation carried forward*): metoda ostatniej przeprowadzonej obserwacji; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*)

Tabela 6. Skuteczność kliniczna dla porównania BRO vs AFL (KINGFISHER) [34, 35] – dane dichotomiczne

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicuzumab vs Aflibercept		Wartość p*
						OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	
Prawidłowe CSFT (grubość centralnej części siatkówki <280 μm)	KINGFISHER (Barakat 2022, NCT03917472)	12 tyg.	BRO	346	124 (35,8)	2,34 (1,51; 3,62)	7 (5; 12)	<0,001
			AFL	171	33 (19,3)			
		24 tyg.	BRO	346	177 (51,2)	2,40 (1,63; 3,53)	5 (4; 9)	<0,001
			AFL	171	52 (30,4)			
		52 tyg.	BRO	346	229 (66,2)	2,76 (1,89; 4,02)	5 (4; 7)	<0,001
			AFL	171	71 (41,5)			
Brak płynu IRF oraz SRF (śródsiatkawkowego oraz podsiatkawkowego)	KINGFISHER (Barakat 2022, NCT03917472)	12 tyg.	BRO	346	38 (11,0)	1,99 (0,96; 4,09)	-	0,063
			AFL	171	10 (5,8)			
		24 tyg.	BRO	346	84 (24,3)	2,56 (1,50; 4,39)	8 (6; 17)	<0,001
			AFL	171	19 (11,1)			
		52 tyg.	BRO	346	144 (41,6)	2,50 (1,64; 3,79)	6 (4; 10)	<0,001
			AFL	171	38 (22,2)			

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicuzumab vs Aflibercept		
						OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
≥2 stopniowa poprawa w skali DRSS (ang. <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i>) [^]	KINGFISHER (NCT03917472)	12 tyg.	BRO	221	56 (25,3)	1,57 (0,89; 2,75)	-	0,116
			AFL	118	21 (17,8)			
		BRO	221	82 (37,1)	1,24 (0,77; 1,99)	-	0,369	
	24 tyg.	AFL	118	38 (32,2)				
		BRO	221	95 (43,0)	1,22 (0,77; 1,93)	-	0,388	
	52 tyg.	AFL	118	45 (38,1)				
≥3 stopniowa poprawa w skali DRSS (ang. <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i>) [^]	KINGFISHER (NCT03917472)	12 tyg.	BRO	221	18 (8,1)	1,22 (0,51; 2,89)		0,653
			AFL	118	8 (6,8)			
		BRO	221	33 (14,9)	1,12 (0,59; 2,13)		0,732	
	24 tyg.	AFL	118	16 (13,6)				
		BRO	221	40 (18,1)	1,23 (0,67; 2,25)		0,508	
	52 tyg.	AFL	118	18 (15,3)				
Poprawa BCVA o ≥5 liter	KINGFISHER (NCT03917472)	52 tyg.	BRO	346	286 (82,7)	1,65 (1,06; 2,57)	12 (7; 100)	0,026
			AFL	171	127 (74,3)			
Poprawa BCVA o ≥10 liter	KINGFISHER (NCT03917472)	52 tyg.	BRO	346	211 (61,0)	1,25 (0,86; 1,81)		0,238
			AFL	171	95 (55,6)			
Poprawa BCVA o ≥15 liter	KINGFISHER (NCT03917472)	52 tyg.	BRO	346	151 (43,6)	1,14 (0,79; 1,66)		0,477
			AFL	171	69 (40,4)			
Pogorszenie BCVA o ≥15 liter	KINGFISHER (Barakat 2022)	52 tyg.	BRO	342	3 (0,9)	5,54 (0,16; 194,18)	-	0,345
			AFL	170	0 (0,0)			

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; † W ocenie analizowanych punktów końcowych zastosowano metodologię LOCF (ang. *last observation carried forward*): metoda ostatniej przeprowadzonej obserwacji; ^ Analiza ITT nie zachowana. Z analizy wykluczono osoby, u których wykonano pełną/częściową fotokoagulację panretinalną lub miejscową fotokoagulację nowego naczynia (wynik DRSS 60) podczas którejkolwiek wizyty.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna dla porównania BRO vs AFL (KINGFISHER) [39, 40] – dane typu *time to event*†

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Mediana czasu (95% CI) [^]	Różnica median	Wartość p
Czas do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu siatkówkowego (SRF oraz IRF)	KINGFISHER (Barakat 2022)	BRO	346	52,3 (51,4; 53,0)	-	-
		AFL	171	NA (NA; NA)		

[^]Wartości raportowane przez autorów badania; NA- nie osiągnięta; † W ocenie analizowanych punktów końcowych zastosowano metodologię LOCF (ang. *last observation carried forward*): metoda ostatniej przeprowadzonej obserwacji

4.3.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)

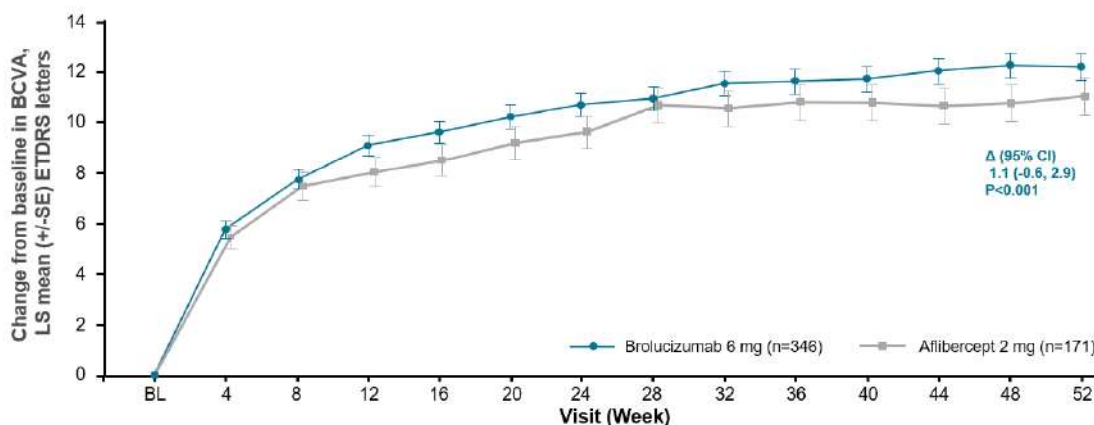
4.3.1.1. Zmiana BCVA dla 52 tyg. względem wartości wyjściowych

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania *KINGFISHER* była ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), określona jako średnia zmiana BCVA uzyskana w 52 tyg. badania względem wartości wyjściowych na podstawie liczby przeczytanych liter na tablicy ETDRS. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT z zastosowaniem metody LOCF.

Analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów badania *KINGFISHER* wykazała, że terapia BRO pozwala na uzyskanie nie gorszej poprawy BCVA (mierzonej liczbą dodatkowo przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w stosunku do AFL.

Oszacowana różnica średnich zmian dla 52 tyg. badania pomiędzy BRO a AFL dla analizowanej populacji ITT wynosi MD=1,1 (95% CI: -0,6; 2,9). A zatem, hipoteza *non-inferiority* została spełniona wskazując, na co najmniej na niemniejszą skuteczność brolicizumabu względem afliberceptu ($p < 0,001$). Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 2. Średnia zmiana BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs AFL (LOCF) [34]



Mean difference in BCVA (brolicizumab-aflibercept, Δ). Non-inferiority margin=4 letters. One-sided P-value for non-inferiority and superiority. Analysed using ANOVA model with baseline BCVA categories (≤ 65 , > 65 letters), age categories (< 65 , ≥ 65 years) and treatment as fixed effect factors. BCVA assessments after start of alternative DME treatment in the study eye are censored and replaced by the last value prior to start of this alternative treatment. ANOVA, analysis of variance; BCVA, best-corrected visual acuity; BL, baseline; CI, confidence interval; DME, diabetic macular edema; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; LS, least square; SE, standard error

Ponadto, autorzy badania dla analizowanego punktu końcowego (zmiana BCVA względem wartości wyjściowych) testowali także hipotezę wyższości BRO nad AFL (ang. *superiority*) dla jednostronnego *p-value*. Autorzy badania *KINGFISHER* wskazują, że testowana hipoteza wyższości dla zmiany BCVA w 52. tygodniu nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=0,099$) pomiędzy porównywanymi grupami BRO vs AFL.

4.3.2. Poprawa/pogorszenie BCVA względem wartości wyjściowych

W badaniu *KINGFISHER* analizowano liczby i odsetki pacjentów, którzy dla 52 tyg. badania uzyskali poprawę BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) o co najmniej 5, 10 lub 15 liter odczytanych na tablicy ETDRS. Analizowano również częstość wystąpienia pogorszenia ostrości wzroku: BCVA ≥ 15 liter odczytanych na tablicy ETDRS dla 52 tyg. badania.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych zostały przedstawione dla populacji ITT zdefiniowanej w badaniu jako *full analysis set* (FAS) z zastosowaniem metodologii LOCF.

4.3.2.1. Poprawa BCVA o co najmniej 5, 10, 15 liter

Opierając się na wykonanych analizach statystycznych dla 52-tygodniowego okresu obserwacji można wnioskować, iż brolicizumab jest skuteczniejszy niż aflibercept w poprawie ostrości wzroku BCVA o ≥ 5 liter (**82,7% vs 74,3%**; $p=0,026$). Obliczony iloraz szans wykazuje istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (**OR=1,65; 95% CI: 1,06; 2,57**). Szansa wystąpienia poprawy BCVA ≥ 5 liter wśród pacjentów leczonych BRO jest 1,65 razy większa od analogicznej szansy w grupie AFL.

Z kolei, odsetek pacjentów uzyskujących po 52-tygodniowej obserwacji istotną klinicznie poprawę BCVA o ≥ 15 liter nie różnił się w sposób istotny statystycznie ($p=0,477$) w grupie stosującej BRO w stosunku do grupy AFL (**43,6% vs 40,4%**). Obliczony iloraz szans wynosi $OR=1,14$ (95% CI: 0,79; 1,66), świadcząc o braku istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Podobnie odsetek pacjentów z poprawą BCVA o ≥ 10 liter był zbliżony w obu analizowanych grupach (**61% vs 55,6%**). Obliczony iloraz szans ($OR=1,25$; 95% CI: 0,86; 1,81) wystąpienia niniejszego punktu końcowego jest korzystny dla pacjentów leczonych BRO, nie wykazuje jednak istotności statystycznej ($p=0,238$).

4.3.2.2. Pogorszenie BCVA o co najmniej 15 liter

Autorzy badania *KINGFISHER* wskazują, że jedynie u 3 pacjentów (0,9%) z grupy BRO odnotowano istotne pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter. Nie zaobserwowano niniejszego punktu końcowego w grupie leczonej AFL (0%). Obliczony iloraz szans wystąpienia pogorszenia BCVA wynosi 5,54 (95% CI: 0,16; 194,18), a zatem nie wykazuje istotności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami ($p=0,345$).

4.3.3. Grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT)

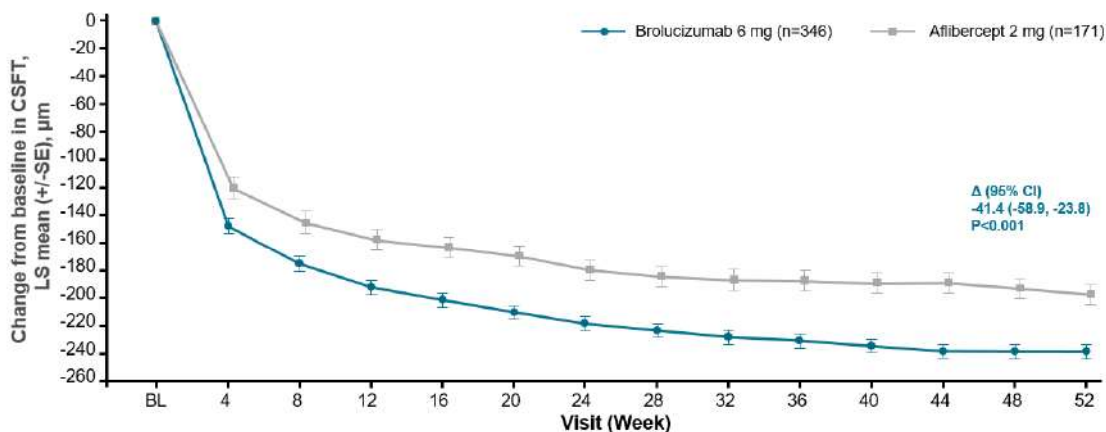
W badaniu *KINGFISHER* analizowano ocenę parametrów anatomicznych dotyczących grubości siatkówki definiowanych jako:

- Średniej zmiany grubości centralnej części siatkówki w 52 tygodniu badania względem wartości wyjściowych;
- Liczby i odsetki pacjentów, u których grubości centralnej części siatkówki powróciła do prawidłowych rozmiarów tj. CSFT $< 280 \mu\text{m}$. Wyniki przedstawiono dla 12, 24 oraz 52 tyg. badania.

Dla analizowanych punktów końcowych analiza ITT została zachowana.

4.3.3.1. Zmiana CSFT dla 52 tyg. względem wartości wyjściowych

Analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów badania *KINGFISHER* wykazała, że grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT), 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 ($p<0,001$) dla analizowanego rocznego okresu obserwacji (**MD = -41,4 μm ; 95% CI: -58,9; -23,8**). Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 3. Średnia zmiana CSFT [μm] w czasie dla porównania BRO vs AFL [34]

Mean difference in CSFT (brolicizumab-aflibercept, Δ). One-sided P-value for superiority. Analysed using ANOVA model with baseline CSFT categories (<450, ≥ 450 –<650, ≥ 650 μm), age categories (<65, ≥ 65 years) and treatment as fixed effect factors. CSFT values after start of alternative DME treatment in the study eye are censored and replaced by the last value prior to start of this alternative treatment. ANOVA, analysis of variance; BL, baseline; CI, confidence interval; CSFT, central subfield thickness; DME, diabetic macular edema; FAS, full analysis set; LOCF, last observation carried forward; LS, least square; SE, standard error

Analiza zmiany grubości siatkówki w czasie (Wykres 3) uwidacznia, iż największa redukcja grubości CSFT miała miejsce w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, zarówno w grupie ocenianej interwencji, jak i w grupie kontrolnej.

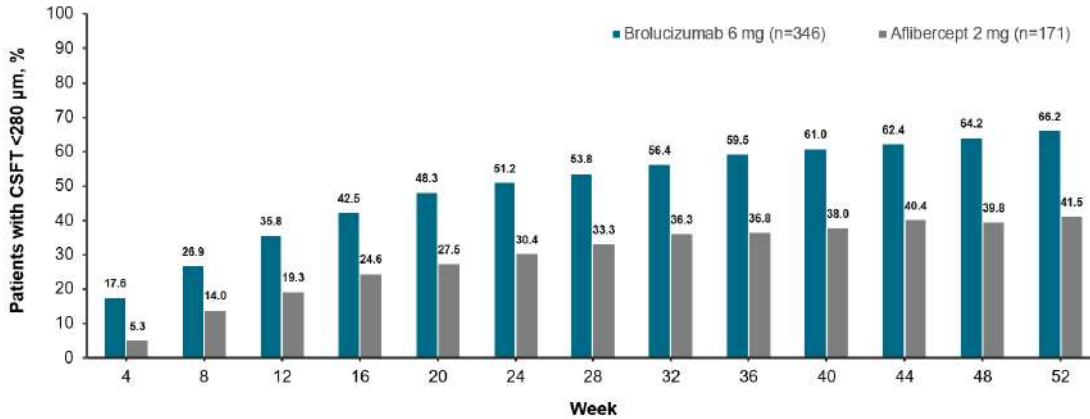
4.3.3.2. Prawidłowa grubość siatkówki (CSFT <280 μm)

Przeprowadzona analiza statystyczna (na podstawie danych zaczerpniętych z raportu materiałów konferencyjnych *Barakat 2022*) wykazała, że dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji tj. w 12, 24 oraz 52 tygodniu badania brolicizumab cechuje się istotnie statystycznie lepszą skutecznością, niż aflibercept w zakresie prawidłowej grubości siatkówki w polu centralnym (CSFT <280 μm). Pomiedzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (BRO vs AFL) obserwowano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji:

- **CSFT <280 μm dla 12 tyg.** (35,8% vs 19,3% dla BRO vs AFL) → **OR=2,34 (95% CI: 1,51; 3,62); NNT=7** (95% CI: 5, 12); $p < 0,001$;
- **CSFT <280 μm dla 24 tyg.** (51,2% vs 30,4% dla BRO vs AFL) → **OR=2,40 (95% CI: 1,63; 3,53); NNT=5** (95% CI: 4, 9); $p < 0,001$;
- **CSFT <280 μm dla 52 tyg.** (66,2% vs 41,5% dla BRO vs AFL) → **OR=2,76 (95% CI: 1,89; 4,02); NNT=5** (95% CI: 4, 7); $p < 0,001$.

Obliczone ilorazy szans dla analizowanych efektów zdrowotnych wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego dla ww. okresów badania (12 tyg., 24 tyg. oraz 52 tyg.) w grupie dorosłych pacjentów z DME leczonych brolicizumabem jest istotnie większa od analogicznej szansy w grupie afliberceptu. Wąskie przedziały ufności obu parametrów NNT świadczą o klinicznej istotności uzyskanych wyników. Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 6 oraz na poniższym wykresie.

Wykres 4. Odsetki pacjentów z CSFT < 280 µm dla porównania BRO vs AFL [34]



CSFT values after start of alternative DME treatment in the study eye are censored and replaced by the last value prior to start of this alternative treatment. CSFT, central subfield thickness; DME, diabetic macular edema; FAS, full analysis set

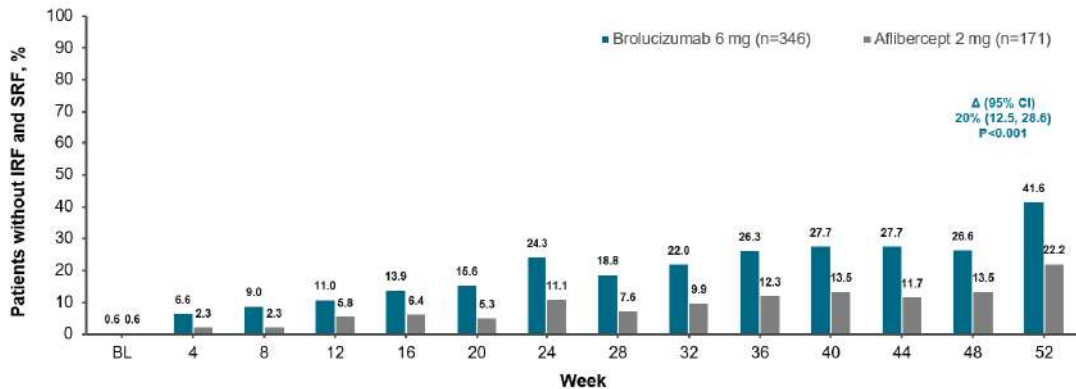
Na podstawie powyższego wykresu można stwierdzić, iż w całym analizowanym okresie obserwacji (od 4 do 52 tygodnia badania) wśród pacjentów otrzymujących leczenie brolicizumabem w dawce 6 mg obserwowano wyższy odsetek z prawidłowym CSFT (<280 µm) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi aflibercept w dawce 2 mg.

4.3.4. Status płynu siatkówkowego (SRF/IRF)

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują, że BRO w porównaniu z AFL przyczynia się do istotnego zmniejszenia ryzyka obecności płynu w obrębie siatkówki (IRF i SRF) w leczonym oku, do czego dąży się podczas terapii DME. Zależność ta obserwowana była zarówno w krótszym, 24-tygodniowym, jak i dłuższym 52-tygodniowym okresie obserwacji.

Odsetki pacjentów, u których nie stwierdzono płynu SRF i IRF w obrębie siatkówki były wyższe w grupie ocenianej interwencji (BRO), niż w grupie kontrolnej (AFL) we wszystkich analizowanych punktach czasowych, ale kryterium istotności uzyskano dla 24 tyg. (24,3% vs 11,1%; OR=2,56; 95% CI: 1,50; 4,39; p<0,001) oraz 52 tygodnia badania (41,6% vs 22,2%; OR=2,50; 95% CI: 1,64; 3,79; p<0,001). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść BRO. Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 10 oraz na poniższym wykresie.

Wykres 5. Odsetki pacjentów, u których nie stwierdzono płynu SRF i IRF w obrębie siatkówki; BRO vs AFL [34]



Statistical model used logistic regression adjusting for baseline fluid status (simultaneous absence, present), age categories (< 65, ≥65 years) and treatment as fixed effect factors. 95% CI for the treatment difference estimated using bootstrap method. Fluid status (SRF and IRF)

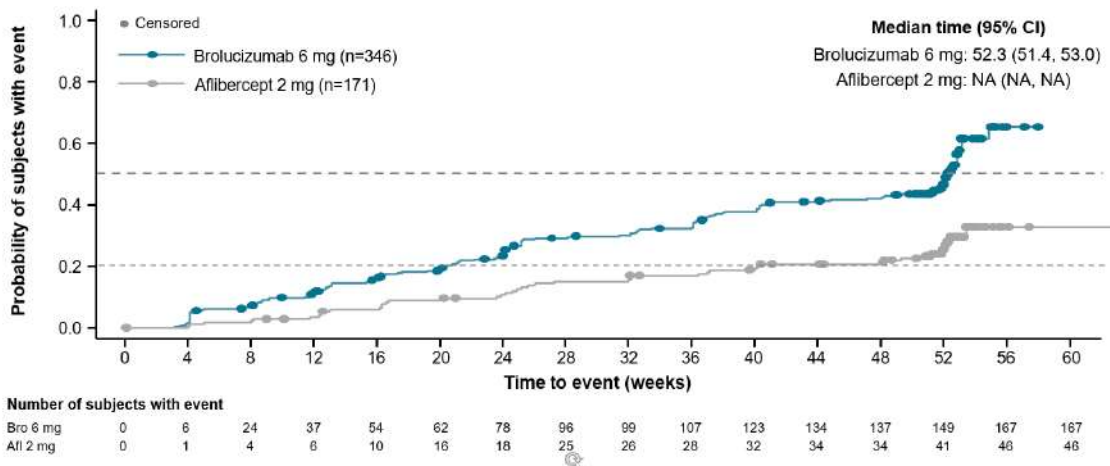
after start of alternative DME treatment in the study eye are censored and replaced by the last value prior to start of this alternative treatment. One-sided P-value for superiority.

Podsumowując, na podstawie powyższych danych autorzy badania *KINGFISHER* wskazują o wyższości brolicizumabu 6 mg nad afliberceptem 2 mg w zakresie oceny analizowanego punktu końcowego (tj. braku płynu SRF i IRF w obrębie siatkówki) w 52. tygodniu badania ($p < 0,001$).

4.3.5. Czas do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu SRF/IRF

W badaniu *KINGFISHER* analizowano również czas do pierwszego wystąpienia sytuacji, w której u pacjentów nie stwierdzono płynu SRF i IRF w obrębie siatkówki. Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Czas do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu SRF i IRF w obrębie siatkówki; BRO vs AFL [34]



Fluid status (SRF and IRF) after start of alternative DME treatment in the study eye are censored and replaced by the last value prior to start of this alternative treatment. DME, diabetic macular edema; FAS, full analysis set; IRF, intraretinal fluid; SRF, subretinal fluid

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż czas do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu SRF i IRF w obrębie siatkówki był krótszy w grupie pacjentów otrzymujących terapię brolicizumabem w porównaniu z grupą afliberceptu. Mediana analizowanego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji wynosiła ponad 52 tygodnie, z kolei w grupie kontrolnej AFL nie została osiągnięta.

4.3.6. Oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS)

W badaniu *KINGFISHER* posługiwano się skalą oceny progresji retinopatii cukrzycowej (ang. *diabetic retinopathy severity score*, DRSS).

Obliczona przez autorów AKL szansa wystąpienia co najmniej 2- lub 3-stopniowej poprawy w skali DRSS nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (BRO vs AFL). Należy jednak zauważyć, iż dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji (12, 24, 52 tyg.) obserwowano numerycznie większą poprawę progresji retinopatii cukrzycowej w skali DRSS:

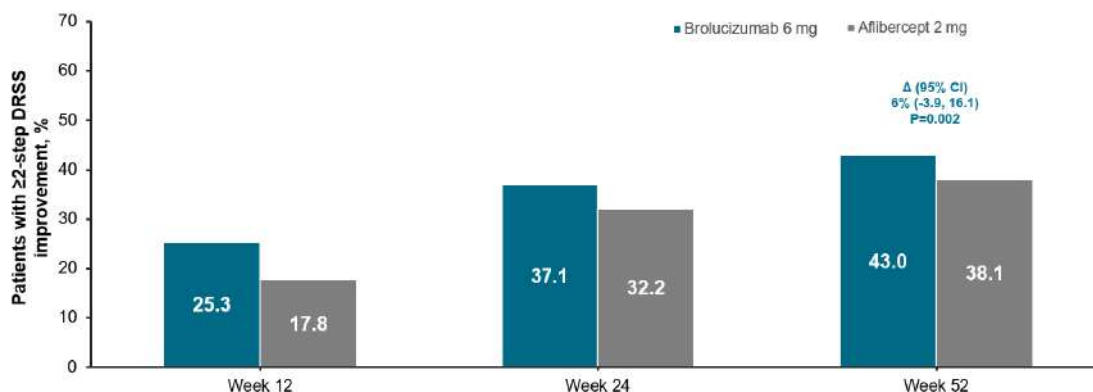
- **≥2 stopniowa poprawa w skali DRSS:**
 - **12 tyg.:** 25,3% vs 17,8% dla BRO vs AFL; OR=1,57 (95% CI: 0,89; 2,75); $p=0,116$;
 - **24 tyg.:** 37,1% vs 32,2% dla BRO vs AFL; OR=1,24 (95% CI: 0,77; 1,99); $p=0,369$;
 - **52 tyg.:** 43,0% vs 38,1% dla BRO vs AFL; OR=1,22 (95% CI: 0,77; 1,93); $p=0,388$.

- **≥3 stopniowa poprawa w skali DRSS:**

- **12 tyg.:** 8,1% vs 6,8% dla BRO vs AFL; OR=1,22 (95% CI: 0,51; 2,89); p=0,653;
- **24 tyg.:** 37,1% vs 32,2% dla BRO vs AFL; OR=1,12 (95% CI: 0,59; 2,13); p=0,732;
- **52 tyg.:** 43,0% vs 38,1% dla BRO vs AFL; OR=1,23 (95% CI: 0,67; 2,25); p=0,508.

Istotnym jest jednak fakt, iż w przypadku oceny ≥ 2 stopniowej poprawy w skali DRSS dla 52-tygodniowego okresu obserwacji autorzy badania *KINGFISHER* testowali hipotezę *non-inferiority*. Szczegóły zostały przedstawione na poniższym wykresie.

Wykres 7. Odsetki pacjentów, u których obserwowano ≥ 2 stopniową poprawę w skali DRSS; BRO vs AFL [34]



Na podstawie analizy przeprowadzonej przez autorów badania *KINGFISHER* stwierdzono, że terapia BRO wykazuje nie mniejszą skuteczność niż aflibercept w zakresie odsetka pacjentów z co najmniej 2-stopniową poprawą DRSS w tygodniu 52. względem wartości wyjściowej, przy zastosowaniu marginesu nie mniejszej skuteczności wynoszącego 10%. Szacunkowe odsetki wyniosły 43,0% i 38,1% odpowiednio u pacjentów leczonych BRO i pacjentów otrzymujących AFL, co daje różnicę pomiędzy tymi terapiami wynoszącą 6% (95% CI: -3,9; 16,1).

4.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa (BRO vs AFL) przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak:

- Zgony;
- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu: zdarzeń niepożądanych, zgonu, decyzji pacjenta, decyzji lekarza, utraty z okresu *follow-up*;
- Okulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*) z podziałem na okulistyczne SAEs oraz nieokulistyczne SAEs;
- Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA;
- Zdarzenia niepożądane szczególnie zainteresowania (ang. *Adverse Event of Special Interest*): zapalenie śródgąłkowe, zapalenie naczyń siatkówki, niedrożność naczyń siatkówki;

- Okulistyczne zdarzenia niepożądane w oku badanym oraz w drugim oku (towarzyszącym) według podziału PT (ang. *Preferred Term*) występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane (z wyłączeniem SAEs) występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup (według MedDRA).

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji *safety set*, która według ogólnie przyjętej definicji obejmuje pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę badanych leków) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (*safety population*). Z uwagi, iż populacja *safety set* obejmuje wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, analiza ITT została zachowana ($N_{\text{BRO}}=346$ vs $N_{\text{AFL}}=171$).

Zdarzenia niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA wersji 24.0 (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) oraz podziału PT (ang. *Preferred Term*). Zdarzenia niepożądane raportowano w okresie od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku do zakończenia leczenia wraz z 30-dniowym okresem obserwacji po leczeniu, do maksymalnego czasu trwania wynoszącego do 52 tygodni.

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania brolicizumabu podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklстого (BRO) w porównaniu z leczeniem afliberceptem (AFL) w populacji dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki w oparciu o jedną randomizowaną próbę kliniczną *KINGFISHER*, przedstawiono w poniższej tabeli. Dane przedstawiono dla okresu obejmującego okres do 52 tyg. (48 tyg. leczenia + 4 tyg. okresu *follow-up*).

Dodatkowo, w oparciu o materiały udostępnione przez Zleceniodawcę, w załączniku przedstawiono wyniki bezpieczeństwa dla BRO vs AFL dla subpopulacji wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF tj. dla subpopulacjami uprzednio leczonymi lub nieleczonymi lekami anty-VEGF (Rozdział 12.8.2).

Tabela 8. Bezpieczeństwo dla porównania BRO vs AFL (KINGFISHER) [34, 35]

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicuzumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs) [^]			BRO	346	105 (30,3)	0,83	-	0,340
			AFL	171	59 (34,5)	(0,56; 1,22)	-	
Nieokulistyczne			BRO	346	209 (60,4)	1,19	-	0,354
			AFL	171	96 (56,1)	(0,82; 1,73)	-	
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) [^]			BRO	346	3 (0,9)	5,53	-	0,347
			AFL	171	0 (0,0)	(0,16; 195,06)	-	
Nieokulistyczne			BRO	346	69 (19,9)	0,93	-	0,768
			AFL	171	36 (21,1)	(0,59; 1,47)	-	
Zgony			BRO	346	7 (2,0)	0,69	-	0,524
			AFL	171	5 (2,9)	(0,21; 2,19)	-	
Zapalenie śródgałkowe [†]			BRO	346	14 (4,0)	1,40	-	0,525
			AFL	171	5 (2,9)	(0,50; 3,95)	-	
AEs szczególnego zainteresowania (AESIs)			BRO	346	3 (0,9)	1,49	-	0,732
			AFL	171	1 (0,6)	(0,15; 14,40)	-	
Niedrożność naczyń siatkówki			BRO	346	1 (0,3)	0,49	-	0,618
			AFL	171	1 (0,6)	(0,03; 7,93)	-	

KINGFISHER
(Barakat 2022)
do 52 tyg.

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicizumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Ogółem			BRO	346	35 (10,1)*	1,17	-	0,627
			AFL	171	15 (8,8)*	(0,62; 2,21)		
▪ Zdarzenia niepożądane			BRO	346	3 (0,9)*	1,49	-	0,732
			AFL	171	1 (0,6)*	(0,15; 14,40)		
▪ Zgon			BRO	346	7 (2,0)*	0,69	-	0,524
			AFL	171	5 (2,9)*	(0,21; 2,19)		
Utrata pacjentów badania	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	11 (3,2)*	1,37	-	0,594
▪ Decyzja pacjenta			AFL	171	4 (2,3)*	(0,43; 4,37)		
▪ Decyzja lekarza			BRO	346	4 (1,16)*	7,06	-	0,278
			AFL	171	0 (0,0)*	(0,21; 241,20)		
▪ Utrata z okresu follow-up			BRO	346	10 (2,9)*	0,99	-	0,983
			AFL	171	5 (2,9)*	(0,33; 2,94)		
Okulistyczne zdarzenia niepożądane w oku badanym według podziału PT (ang. Preferred Term) występujące u ≥2% chorych w którejkolwiek z grup								
Odlączenie ciała szklстого			BRO	346	10 (2,9)	0,70	-	0,473
			AFL	171	7 (4,1)	(0,26; 1,86)		
Zaćma	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	9 (2,6)	0,73	-	0,564
			AFL	171	6 (3,5)	(0,26; 2,10)		
Wylew spojówkowy			BRO	346	9 (2,6)	0,63	-	0,361
			AFL	171	7 (4,1)	(0,23; 1,71)		

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicuzumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Punkcikowate zapalenie rogówki			BRO AFL	346 171	9 (2,6) 2 (1,2)	2,26 (0,48; 10,56)	-	0,301
Zapalenie błony naczyniowej oka (uveitis)			BRO AFL	346 171	8 (2,3) 1 (0,6)	4,02 (0,50; 32,44)	-	0,191
Mięty w ciele szklistym			BRO AFL	346 171	8 (2,3) 5 (2,9)	0,79 (0,25; 2,44)	-	0,677
Suche oko			BRO AFL	346 171	7 (2,0) 4 (2,3)	0,86 (0,25; 2,99)	-	0,815
Ból oka			BRO AFL	346 171	6 (1,7) 5 (2,9)	0,59 (0,18; 1,95)	-	0,383
Otarcie rogówki			BRO AFL	346 171	0 (0,0) 5 (2,9)	0,06 (0,00; 0,77)	NNT: 35 (16; 108)	0,031
Cukrzycowy obrzęk siatkówki			BRO AFL	346 171	0 (0,0) 4 (2,3)	0,07 (0,01; 0,99)	NNT: 43 (18; 186)	0,049
Okulistyczne zdarzenia niepożądane w drugim oku (towarzyszącym) według podziału PT (ang. Preferred Term) występujące u ≥2% chorych w którejkolwiek z grup								
Zaćma			BRO AFL	346 171	6 (1,73) 4 (2,34)	0,74 (0,21; 2,65)	-	0,640
Wylew spojówkowy	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO AFL	346 171	4 (1,16) 5 (2,92)	0,39 (0,10; 1,46)	-	0,163
Cukrzycowy obrzęk siatkówki			BRO	346	10 (2,89)	0,70	-	0,473

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicizumab vs Afibercept			
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	
Krwotok do ciała szklistego	AFL			171	7 (4,09)	(0,26; 1,86)			
	BRO			346	10 (2,89)	1,24		0,717	
	AFL			171	4 (2,34)	(0,38; 4,02)	-		
Zdarzenia niepożądane (z wyłączeniem SAEs) według klasyfikacji MedDRA występujące u ≥2% chorych w którejkolwiek z grup									
Ogółem				346	144 (41,62)		0,61 (0,42; 0,89)	NNT: 9 (5; 33)	0,009
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Niedokrwistość	BRO		346	8 (2,31)	0,99		-	0,985
		AFL		171	4 (2,34)	(0,29; 3,33)			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	BRO		346	3 (0,87)	0,37		-	0,191
		AFL		171	4 (2,34)	(0,08; 1,65)			
Zaburzenia ogólne	Obrzęk obwodowy			346	3 (0,87)	0,37		-	0,191
		KINGFISHER (NCT03917472)		171	4 (2,34)	(0,08; 1,65)			
Zaburzenia ogólne	Gorączka	BRO		346	4 (1,16)	0,49		-	0,315
		AFL		171	4 (2,34)	(0,12; 1,98)			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	COVID-19	BRO		346	11 (3,18)	0,48		-	0,091
		AFL		171	11 (6,43)	(0,20; 1,12)			
Zapalenie tkanki łącznej	Zapalenie tkanki łącznej	BRO		346	7 (2,02)	0,86		-	0,815
		AFL		171	4 (2,34)	(0,25; 2,99)			

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicizumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Grypa			BRO	346	2 (0,58)	0,24	-	0,104
			AFL	171	4 (2,34)	(0,04; 1,34)	-	
Zapalenie nosogardzieli			BRO	346	8 (2,31)	0,65	-	0,434
			AFL	171	6 (3,51)	(0,22; 1,91)	-	
Zakażenie dróg moczowych			BRO	346	11 (3,18)	2,77	-	0,188
			AFL	171	2 (1,17)	(0,61; 12,66)	-	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			BRO	346	9 (2,60)	1,11	-	0,858
			AFL	171	4 (2,34)	(0,34; 3,67)	-	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		BRO	346	4 (1,16)	0,27	NNT: 35 (15; 532)	0,041
			AFL	171	7 (4,09)	(0,08; 0,95)	-	
	Zwiększone ciśnienie krwi		BRO	346	7 (2,02)	0,69	-	0,524
			AFL	171	5 (2,92)	(0,21; 2,19)	-	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Cukrzyca		BRO	346	7 (2,02)	11,70	-	0,167
			AFL	171	0 (0,0)	(0,36; 381,77)	-	
	Cukrzyca typu 2		BRO	346	5 (1,45)	0,61	-	0,469
			AFL	171	4 (2,34)	(0,16; 2,31)	-	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców		BRO	346	3 (0,87)	0,37	-	0,191
			AFL	171	4 (2,34)	(0,08; 1,65)	-	

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicizumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		BRO	346	3 (0,87)	0,20 (0,05; 0,80)	NNT: 31 (14; 180)	0,023
			AFL	171	7 (4,09)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostre uszkodzenie nerek Przewlekłą chorobę nerek		BRO	346	8 (2,31)	0,99 (0,29; 3,33)	-	0,985
			AFL	171	4 (2,34)			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia	Kaszel		BRO	346	8 (2,31)	0,99 (0,29; 3,33)	-	0,985
			AFL	171	4 (2,34)			
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie		BRO	346	3 (0,87)	0,16 (0,04; 0,59)	NNT: 23 (12; 71)	0,006
			AFL	171	9 (5,26)			
			BRO	346	18 (5,20)	0,67 (0,32; 1,40)	-	0,282
			AFL	171	13 (7,60)			
Ciężkie zdarzenia niepożądane wg MedDRA†								
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	74 (21,39)	1,02 (0,65; 1,60)	-	0,930
			AFL	171	36 (21,05)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	1 (0,29)	0,49 (0,03; 7,93)	-	0,618
			AFL	171	1 (0,58)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	0 (0,0)	0,25 (0,01; 4,69)	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicizumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Ostry zespół wieńcowy			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Ostra niewydolność lewej komory			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Ostry zawał mięśnia sercowego			BRO	346	1 (0,29)	0,49	-	0,618
			AFL	171	1 (0,58)	(0,03; 7,93)		
Dławica piersiowa			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Arytmia	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	2 (0,58)	4,01	-	0,452
			AFL	171	0 (0,0)	(0,11; 149,43)		
Zaburzenia serca			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)		
Zatrzymanie akcji serca			BRO	346	3 (0,87)	1,49	-	0,732
			AFL	171	1 (0,58)	(0,15; 14,40)		
Niewydolność serca			BRO	346	4 (1,16)	7,06	-	0,278
			AFL	171	0 (0,0)	(0,21; 241,20)		
Zastoinowa niewydolność serca			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Niewydolność krążeniowo-oddechowa			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicuzumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Choroba wieńcowa			BRO	346	3 (0,87)	1,49	-	0,732
			AFL	171	1 (0,58)	(0,15; 14,40)	-	
			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)	-	
Zawał mięśnia sercowego			BRO	346	3 (0,87)	1,49	-	0,732
			AFL	171	1 (0,58)	(0,15; 14,40)	-	
Niedokrwienie mięśnia sercowego			BRO	346	2 (0,58)	0,99	-	0,992
			AFL	171	1 (0,58)	(0,09; 10,98)	-	
Zaburzenia ucha i błędnika	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)	-	
Zaćma (drugie oko)			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)	-	
Zaćma podtorebkowa (badane oko)			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)	-	
Zaburzenia oka	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)	-	
Zapalenie naczyń siatkówki (badane oko)			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)	-	

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicizumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Krwotok do ciała szklistego (drugie oko)			BRO	346	2 (0,58)	4,01	-	0,452
			AFL	171	0 (0,0)	(0,11; 149,43)		
Krwotok do ciała szklistego (badane oko)			BRO	346	2 (0,58)	4,01	-	0,452
			AFL	171	0 (0,0)	(0,11; 149,43)		
Ból brzucha			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)		
Gastropareza cukrzycowa			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)		
Zaburzenia żołądka i jelit	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Perforacja przewodu pokarmowego			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Wymioty			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)		
Ból w klatce piersiowej			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Zaburzenia ogólne	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Obrzęk uogólniony			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicizumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Obrzęk obwodowy mózgu			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Obrzke obwodowy (Peripheral swelling)			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Nagły zgon			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Zapalenie pęcherzyka żółciowego			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Zaburzenia wątroby			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)		
Ropień bakteryjny			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Zapalenie wyrostka robaczkowego			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)		

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolucizumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Wirusowe zapalenie oskrzeli			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)		
COVID-19			BRO	346	8 (2,31)	4,02	-	0,191
			AFL	171	1 (0,58)	(0,50; 32,44)		
Zapalenie płuc zw. z COVID-19			BRO	346	4 (1,16)	7,06	-	0,278
			AFL	171	0 (0,0)	(0,21; 241,20)		
Zapalenie tkanki łącznej			BRO	346	3 (0,87)	5,53	-	0,347
			AFL	171	0 (0,0)	(0,16; 195,06)		
Ropień ściany klatki piersiowej			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Zakaźne zapalenie pęcherzyka żółciowego			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)		
Zakażenie wirusem cytomegalii			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)		
Zakażenie stopy cukrzycowej			BRO	346	1 (0,29)	0,24	-	0,252
			AFL	171	2 (1,17)	(0,02; 2,72)		
Zgorzel cukrzycowa			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)		
Zgorzel			BRO	346	2 (0,58)	0,99	-	0,992
			AFL	171	1 (0,58)	(0,09; 10,98)		

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicizumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zakażenie nerek			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Zapalenie naczyń chłonnych			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Zapalenie kości i szpiku			BRO	346	3 (0,87)	0,74 (0,12; 4,47)	-	0,742
			AFL	171	2 (1,17)			
Zapalenie płuc			BRO	346	3 (0,87)	0,74 (0,12; 4,47)	-	0,742
			AFL	171	2 (1,17)			
Sepsa			BRO	346	2 (0,58)	0,99 (0,09; 10,98)	-	0,992
			AFL	171	1 (0,58)			
Wstrząs septyczny			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Posocznica gronkowca			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Ropień podskórny			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Zakażenie dróg moczowych			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Zakażenie rany gronkowcem			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicuzumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Krwawienie z wrzodu			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)	-	
Złamanie stawu skokowego			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)	-	
Powikłanie operacji zaćmy (drugie oko)			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)	-	
Stłuczenie			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)	-	
Złamanie przedramienia	KINGFISHER (NCT03917472)		BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)	-	
Uraz kończyn			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)	-	
Złamanie rzepek			BRO	346	2 (0,58)	4,01	-	0,452
			AFL	171	0 (0,0)	(0,11; 149,43)	-	
Zespół pourazowy szyi			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)	-	
Pooperacyjna niedrożność jelit			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)	-	
Złamanie żebra			BRO	346	2 (0,58)	4,01	-	0,452
			AFL	171	0 (0,0)	(0,11; 149,43)	-	

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicuzumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Krwiak podwardówkowy			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Zwiększenie stężenia glukozy we krwi			BRO	346	0 (0,0)	0,25 (0,01; 4,69)	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)			
Badania diagnostyczne	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Wzrost troponiny			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Zatrzymanie wody w organizmie			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	0 (0,0)	0,25 (0,01; 4,69)	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)			
Hiperkalemia			BRO	346	1 (0,29)	0,49 (0,03; 7,93)	-	0,618
			AFL	171	1 (0,58)			
Hipoglikemia			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Złamania patologiczne			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Gruzołak nadnerczy			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolucizumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	Rak pęcherza moczowego	KINGFISHER (NCT03917472)	BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)		
			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
	Białaczka		BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
	Krwotok mózgu		BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)		
	Zdarzenie mózgowo-naczyniowe		BRO	346	6 (1,73)	0,49	-	0,217
			AFL	171	6 (3,51)	(0,15; 1,53)		
Zaburzenia układu nerwowego	Padaczka	KINGFISHER (NCT03917472)	BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
			BRO	346	1 (0,29)	0,49	-	0,618
			AFL	171	1 (0,58)	(0,03; 7,93)		
	Udar niedokrwienny		BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
	Udar łakunarny		BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		
	Radikulopatia lędźwiowa		BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)		

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicizumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Udar zkrępowy			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)	-	
Przejęciowy atak niedokrwienny			BRO	346	1 (0,29)	0,49	-	0,618
			AFL	171	1 (0,58)	(0,03; 7,93)	-	
Ostre uszkodzenie nerek			BRO	346	4 (1,16)	1,99	-	0,540
			AFL	171	1 (0,58)	(0,22; 17,93)	-	
Przewlekła choroba nerek			BRO	346	3 (0,87)	5,53	-	0,347
			AFL	171	0 (0,0)	(0,16; 195,06)	-	
Wodonercze			BRO	346	0 (0,0)	0,25	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)	(0,01; 4,69)	-	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)	-	
Niewydolność nerek			BRO	346	2 (0,58)	4,01	-	0,452
			AFL	171	0 (0,0)	(0,11; 149,43)	-	
Zaburzenia czynności nerek			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)	-	
Masa nerek (renal mass)			BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)	-	
Zaburzenia układu	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	1 (0,29)	2,50	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)	(0,06; 104,77)	-	

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicuzumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			BRO	346	1 (0,29)	0,49 (0,03; 7,93)	-	0,618
			AFL	171	1 (0,58)			
Duszność			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Śródmiąższowa choroba płuc			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Zator płucny			BRO	346	1 (0,29)	0,49 (0,03; 7,93)	-	0,618
			AFL	171	1 (0,58)			
Obrzęk płuc			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Niewydolność oddechowa			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	0 (0,0)	0,25 (0,01; 4,69)	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)			
Rana cukrzycowa			BRO	346	0 (0,0)	0,25 (0,01; 4,69)	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)			
Martwica kończyn	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Zaburzenia naczyniowe			BRO	346	1 (0,29)	0,24 (0,02; 2,72)	-	0,252
			AFL	171	2 (1,17)			

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicizumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Nagły stan nadciśnieniowy			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Nagłe przypadki nadciśnienia tętniczego			BRO	346	0 (0,0)	0,25 (0,01; 4,69)	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)			
Niedociśnienie ortostatyczne			BRO	346	1 (0,29)	0,49 (0,03; 7,93)	-	0,618
			AFL	171	1 (0,58)			
Zarostowa choroba tętnic obwodowych			BRO	346	1 (0,29)	2,50 (0,06; 104,77)	-	0,630
			AFL	171	0 (0,0)			
Zaburzenia naczyń obwodowych			BRO	346	0 (0,0)	0,25 (0,01; 4,69)	-	0,352
			AFL	171	1 (0,58)			

BRO – brolicizumab; AFL – afibercept; AEs – zdarzenia niepożądane; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane; AESI – zdarzenie niepożądane szczególnie zainteresowania (tj. o szczególnym znaczeniu); IOI – zapalenie wewnątrzgałkowe; *Pacjent z wielokrotnym wystąpieniem AE dla preferowanego terminu lub klasy SOC był liczony tylko raz w każdej określonej kategorii. †U pacjenta, u którego wystąpiło zapalenie naczyń siatkówki, mogły wystąpić również inne zapalenie wewnątrzgałkowe AESI, a zatem mógł również zostać zaliczony do IOI; ‡Termin ze słownika MedDRA wersja 24.0. Raportowane zdarzenia zostały zebrane przez systematyczną ocenę; ^≥1 zdarzenie niepożądane

Profil bezpieczeństwa brolicizumabu (BRO) w porównaniu z leczeniem afliberceptem (AFL) oceniano w oparciu o wyniki badania KINGFISHER dla 52-tygodniowego okresu obserwacji.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż terapia schematem BRO charakteryzuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa. Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji wykazano dla (szczegółowe wyniki zamieszczono w powyższej tabeli):

- **Zdarzeń niepożądanych** (z wyłączeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych) **ogółem** (41,62% vs 53,8% dla BRO vs AFL; OR=0,61; 95% CI: 0,42; 0,89; p=0,009);
- **Okulistycznych zdarzeń niepożądanych raportowanych w oku badanym** takich jak:
 - **otarcie rogówki** (0% vs 2,9% dla BRO vs AFL; OR=0,06; 95% CI: 0,00; 0,77; p=0,031);
 - **cukrzycowy obrzęk siatkówki** (0% vs 2,3% dla BRO vs AFL; OR=0,07; 95% CI: 0,01; 0,99; p=0,049);
- **Zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi** (1,16% vs 4,09% dla BRO vs AFL; OR=0,27; 95% CI: 0,08; 0,95; p=0,041);
- **Bólu głowy** (0,87% vs 4,09% dla BRO vs AFL; OR=0,20; 95% CI: 0,05; 0,80; p=0,023);
- **Kaszlu** (0,87% vs 5,26% dla BRO vs AFL; OR=0,16; 95% CI: 0,04; 0,59; p=0,006).

W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Odsetki rezygnacji pacjentów z badania wynosiły do 10%. Wśród pacjentów leczonych BRO odnotowano numerycznie wyższą w porównaniu z grupą kontrolną (AFL) częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem. Łącznie w całym okresie obserwacji (do 52 tyg.) utracono jedynie 35 pacjentów (10%) z grupy brolicizumabu oraz 15 pacjentów (8,8%) z grupy afliberceptu. Należy podkreślić, iż częstość utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych była bardzo niska (<1%) oraz zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych (0,9% vs 0,6%).

W analizowanej populacji pacjentów otrzymujących przez 52 tyg. brolicizumabu obserwowano numerycznie niższą, niż w grupie kontrolnej częstość wystąpienia okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem raportowanych dla badanego oka (30,3% vs 34,5%). Obliczony iloraz szans nie wykazuje jednak istotności statystycznej (OR=0,83; 95% CI: 0,56; 1,22; p=0,340).

Ciężkie okulistyczne zdarzenia niepożądane dla oka badanego odnotowano jedynie u 3 pacjentów z grupy ocenianej interwencji (brak omawianych SAEs w grupie kontrolnej). Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej świadcząc o braku różnic pomiędzy porównywanymi grupami. W przypadku nieokulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano zbliżoną częstość występowania w obu grupach (19,9% vs 21,1%). W czasie trwania badania nie zidentyfikowano przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Zgony w 52-tygodniowym okresie obserwacji odnotowano u 7 pacjentów (2%) z grupy ocenianej interwencji oraz u 5 (2,9%) pacjentów z grupy kontrolnej (AFL). Pomiędzy analizowanymi grupami (BRO vs AFL) nie zidentyfikowano różnic istotnych statystycznie (p=0,524).

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla 52-tygodniowego okresu obserwacji obserwowano u niskiego odsetka pacjentów: zapalenie wewnątrzgałkowe (4% vs 2,9%), zapalenie naczyń siatkówki (0,9% vs 0,6%) oraz niedrożność naczyń siatkówki (0,3% vs 0,6%). Obliczone ilorazy szans dla analizowanych AESI nie wykazują istotności statystycznej. Ponadto, w ChPL dla Beovu® wskazuje się, że zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki, występujące zazwyczaj w przebiegu zapalenia śródgałkowego są zdarzeniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym, związanymi z ekspozycją na produkt leczniczy Beovu®.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie dorosłych pacjentów z DME z udziałem przeciwciała monoklonalnego w postaci brolicizumabu jest bardzo dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa, uwzględniający m.in. zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym okulistyczne oraz nieokulistyczne), czy AEs prowadzące do przerwania badania, uznany jest jako bardzo dobry oraz co najmniej podobny do technologii alternatywnej (AFL).

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BROLUCIZUMABU WZGLĘDEM AFLIBERCEPTU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCOWYM OBRZĘKIEM PLAMKI (KESTREL/KITE) – ANALIZA GŁÓWNA

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano m.in. 2 pierwotne wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne wysokiej wiarygodności (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy (KESTREL/KITE). W powyższym badaniu bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną brolicizumabu z afliberceptem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME).

Badania KESTREL/KITE stanowią główne źródło danych (obok badania KINGFISHER) na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a ich wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

Wyniki analizowanych prób klinicznych zostały przedstawione w publikacji *Brown 2022* (dane dla 52 tygodni badania) [23] oraz materiałach konferencyjnych/prezentacji *Regillo 2022*, przedstawiającej wyniki dla 100 tyg. badania [25].

Zidentyfikowane badania kliniczne KESTREL/KITE są homogenne pod kątem metodologii, predefiniowanych kryteriów włączenia pacjentów, analizowanych punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanych badań przedstawiono w poniższym rozdziale.

5.2. Analiza heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej

Przeprowadzono analizę heterogeniczności badań KESTREL oraz KITE, włączonych do analizy porównawczej efektywności klinicznej brolicizumabu w porównaniu z afliberceptem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME).

Odnalezione próby kliniczne KESTREL/KITE były wieloośrodkowymi, podwójnie zaślepionymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi.

Populację docelową w obu badaniach stanowili dorośli pacjenci ≥ 18 r.ż. z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) w przebiegu cukrzycy (typu 1 lub 2) z HbA1c $\leq 10\%$. Ponadto, pacjenci kwalifikujący się do badania musieli mieć ostrość wzroku w najlepszej korekcji (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) mieszczącą się w zakresie 78–23 liter w skali ETDRS (ekwiwalent na tablicach Snellena: 20/32 do 20/320).

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań klinicznych KESTREL i KITE zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Biorąc pod uwagę kryterium ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) w leczonym oku określonym zapisami proponowanego programu lekowego tj. 0,2–0,8 według tablicy Snellena, można uznać, że populacja uwzględniona w badaniach KESTREL/KITE zawiera się w populacji docelowej określonej predefiniowanymi kryteriami włączenia do niniejszego raportu, gdzie kryterium włączenia obejmuje wynik BCVA 23-78 liter. Populacja w badaniu jest węższa w stosunku do populacji docelowej, obejmującej również ciężkie upośledzenie ostrości wzroku (tabela przeliczeniowa ostrości wzroku zamieszczono w APD [3]).

Natomiast, jeśli chodzi o kryterium dotyczące stosowanego uprzednio leczenia, zarówno wśród pacjentów w badaniu *KESTREL*, jak również *KITE* nie stosowano uprzednio leków z grupy anty -VEGF.

Na podstawie informacji zawartych w publikacji *Brown 2022* można wnioskować o podobieństwie badanych grup (BRO vs AFL) pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby.

W analizowanych próbach klinicznych większy odsetek pacjentów stanowili mężczyźni (*KESTREL*: 62,7%; *KITE*: 65,3%). Średnia wyjściowa skorygowana ostrość wzroku BCVA wśród pacjentów w badaniu *KITE* była nieznacznie wyższa w grupie BRO vs AFL (66,0 liter vs 63,7 liter). Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *KESTREL* średnia wartość BCVA była zbliżona i wynosiła 65,2% w grupie AFL i 66,6% wśród pacjentów leczonych BRO. Niemal u wszystkich pacjentów w obu analizowanych badaniach klinicznych obserwowano wyjściowo obecność płynu śródsiatkówkowego (IRF), podczas gdy obecność płynu podsiatkówkowego (SRF) obserwowano u 31,3% pacjentów w grupie BRO oraz 37,0% pacjentów w grupie AFL (*KITE*). Wśród pacjentów w badaniu *KESTREL* odnotowano zbliżone odsetki pacjentów z obecnością płynu podsiatkówkowego (SFR) wynoszącą od 32,6% do 32,8%).

W obu badaniach klinicznych zastosowano randomizację do poszczególnych grup terapeutycznych z zastosowaniem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IRT).

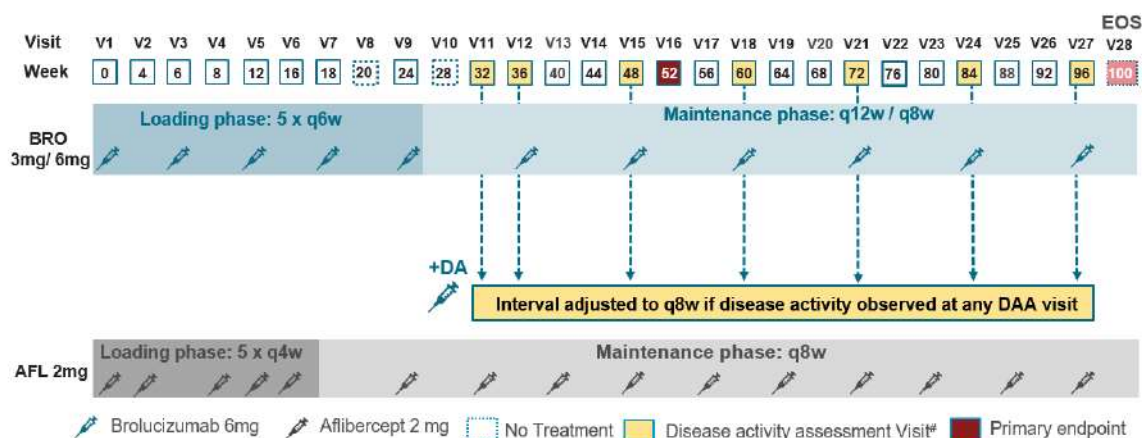
W badaniu *KESTREL* pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do trzech grup interwencyjnych: brolicizumabu 3 mg (N=190) vs brolicizumabu 6 mg (N=189) vs afliberceptu 2 mg (N=187), natomiast w badaniu *KITE* 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: brolicizumabu w dawce 6 mg oraz afliberceptu w dawce 2 mg.

Wśród pacjentów w badaniach *KESTREL* analizowano zatem również pacjentów leczonych BRO w dawce 3 mg, niemniej jednak niniejsza grupa pacjentów nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

Oba leki podawano we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 12 lub 8 tygodni. Okres leczenia zastosowany w obu badaniach wynosił do 100 tygodni.

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8. Diagram opisujący schemat dawkowania zastosowany w badaniu *KESTREL/KITE* [23, 2534]



Brolicizumab w dawce 6 mg podawano we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 6 tygodni w przypadku pierwszych 5 dawek (ang. *loading doses*; 5xq6w), następnie lek dawkowano co 12 tygodni w przypadku pacjentów z brakiem aktywności choroby lub co 8 tygodni, u pacjentów, u których obserwowano objawy choroby. Aflibercept w dawce 2 mg stosowano co 4 tygodnie w przypadku 5 pierwszych dawek (ang. *loading doses*; 5xq4w), następnie lek stosowano co 8 tygodni.

Dawkowanie obu porównywanych opcji terapeutycznych jest zgodne z kryteriami zdefiniowanymi na podstawie ChPL dla każdego z produktów leczniczych (BRO i AFL).

Łącznie do każdego z badań klinicznych włączono:

- *KESTREL*: 566 pacjentów (BRO 6mg: 189 pts vs BRO 3 mg: 190 pts. vs AFL: 187 pts.);
- *KITE*: 360 pacjentów (BRO 6mg: 179 pts. vs AFL: 181 pts.).

Badanie *KESTREL* i *KITE* opisano jako podwójnie zaślepienie. Zaślepieniu podlegali uczestnicy badania, osoby oceniające efekty leczenia, personel sponsora. Osoba wykonująca iniekcję doszkliskową nie podlegała zaślepieniu.

Dla większości analizowanych parametrów skuteczności oraz bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. Wyjątek stanowi ocena punktów końcowych dotyczących ≥ 2 stopniowej poprawy w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej oraz pacjentów wymagających dawkowania leków co 8 tygodni dla której analiza ITT nie została zachowana, a wyniki przedstawiono na całkowitą populację analizowanych pacjentów.

Badanie kliniczne *KESTREL* oraz *KITE* to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloosrodkowe (118 ośrodków), prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Pod względem metodologicznym badanie *KESTREL* i *KITE* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA). Badania zostały zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie nie gorszej skuteczności BRO nad AFL w odniesieniu do zmiany BCVA w 52 tyg. i 100 tyg. badania względem wartości wyjściowych – hipoteza *non-inferiority*.

Podsumowując, porównywane opcje terapeutyczne są do siebie zbliżone pod względem, metodologii, populacji, definicji punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji, w związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu statystycznej agregacji danych pochodzących z badań *KESTREL* i *KITE* (metaanaliza statystyczne).

5.3. Skuteczność kliniczna

We włączonych badaniach *KESTREL/KITE* skuteczność leczenia oceniano na podstawie zmian ostrości wzroku oraz parametrów anatomicznych takich jak: grubość centralnej części siatkówki (CSFT), obecność płynów IRF/SRF (śródsiatkawkowego/podsiatkawkowego) oraz zmian w zakresie schematów dawkowania analizowanych interwencji ze względu na aktywność/brak aktywności choroby (DME). Aktywność choroby była oceniana przez cały czas trwania badań.

Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że BRO jest nie gorszy niż AFL (*non-inferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego.

Pierwszorzędom punktem końcowym oceny skuteczności we włączonych badaniach klinicznych była średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *best corrected visual acuity*, BCVA), wyrażona za pomocą liczby liter, które pacjent mógł odczytać z tablic ETDRs w pozycji siedzącej z odległości 4 metrów po zakończeniu leczenia, względem wartości wyjściowej.

Badanie zaprojektowano w celu wykazania, iż badana interwencja (BRO) jest nie mniej skuteczna (ang. *non-inferiority*) od komparatora (AFL) w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego. Margines porównywalności (ang. *margin*) dla pierwszorzędnego punktu końcowego (zmiany BCVA) został ustalony dla dolnej granicy przedziału ufności wynoszącej 4 litery, dwustronnego testu p-value z 95% przedziałem ufności.

Ponadto, w przypadku wykazania hipotezy *non inferiority* dla głównego punktu końcowego, w przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych związanych z BCVA takich jak m.in. zmiana CSFT oraz obecność IRF/SRF testowano hipotezę wyższości BRO nad AFL (ang. *superiority*) dla jednostronnego *p-value* (0,025). Ocenę punktów końcowych przeprowadzono w odstępach 4-tygodniowych.

Podsumowując, analiza skuteczności klinicznej BRO vs AFL została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak:

- Zmiana BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) dla 42., 52 i 100 tyg. badania, określona na podstawie średniej zmiany względem wartości wyjściowych mierzonej liczbą przeczytanych liter na tablicy ETDRS (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- Poprawa BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku), o co najmniej 15 liter, poprawa BCVA o ≥ 15 lub ≥ 84 litery odczytanych na tablicy ETDRS dla 52 tyg. badania;
- Pogorszenie BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku), o co najmniej 15 liter odczytanych na tablicy ETDRS dla 52. i 100 tyg. badania;
- Zmiana CSFT (grubość centralnej części siatkówki) dla 52 i 88-100 tyg. badania, określona na podstawie średniej zmiany mierzonej w μm względem wartości wyjściowych;
- Prawidłowa wielkość CSFT (grubość centralnej części siatkówki) dla 32, 52 oraz 100 tyg. badania, określona jako odsetki pacjentów, u których CSFT $< 280 \mu\text{m}$;
- Obecność płynu IRF oraz SRF (śródsiatkawkowego oraz podsiatkawkowego) w obrębie siatkówki dla 32, 52 oraz 100 tyg. badania;
- Co najmniej 2 stopniowa poprawa w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej (ang. *Diabetic Retinopathy Severity Scale*, DRSS) dla 52 i 100 tyg. badania;
- Liczba iniekcji doszkliskowych (n/średnia/mediana);
- Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni, u pacjentów, u których z sukcesem zakończono pierwszy etap leczenia (tydzień 36);
- Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni;
- Pacjenci wymagający dawkowania leków co 8 tygodni.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu” (Rozdział 13.5.1.3).

Analizę pierwszorzędowych punktów końcowych i kluczowych drugorzędowych przeprowadzono w populacji uwzględniającej wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani procesowi randomizacji (ang. *full analysis set*, FAS). A zatem w analizie skuteczności zachowana została analiza ITT (KESTREL/KITE: $N_{\text{BRO}} = 368$ vs $N_{\text{AFL}} = 368$). Wyjątek stanowi ocena punktów końcowych dotyczących ≥ 2 stopniowej poprawy w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej oraz liczba pacjentów wymagających dawkowania leków co 8 tygodni, dla której analiza ITT nie została zachowana. W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy badania posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej brolicizumabu podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego (BRO) względem afliberceptu (AFL) w populacji dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki w oparciu o dwie randomizowane próby kliniczne KESTREL/KITE. Dane przedstawiono dla okresu obejmującego okres do 100 tyg. Wykresy typu *forest plot* dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w załączniku niniejszej analizy.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna dla porównania BRO vs AFL (KESTREL/KITE) – dane ciągłe [23, 25]

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interw.	N	Brolicuzumab vs Aflibercept					
					Średnia zmiana LSM (SE)*	Różnica średnich zmian (95% CI)*	Wynik metaanalizy**	p**	Ocena heterogeniczności**	
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych	KESTREL (Brown 2022)	52 tyg.	BRO	189	+9,2 liter (0,57) ^{&}	-1,3 (-2,9; 0,3); p=0,111	-0,09 (-2,54; 2,35)	0,939	Cochran Q=4,01(df=1) p=0,04	
			AFL	187	+10,5 liter (0,57) ^{&}					
	KITE (Brown 2022, ChPL)	52 tyg.	BRO	179	+10,6 liter (0,66) ^{&}	1,2 (-0,6; 3,1); p=0,204	random effects model	0,939	I ² (inconsistency)=76%	
			AFL	181	+9,4 liter (0,66) ^{&}					
	KESTREL (Brown 2022, ChPL)	40-52 tyg. ^{&}	100 tyg.	BRO	189	+9,0 liter (0,53) ^{&}	-1,5 (-2,97; -0,03); p=0,045	-0,34 (-2,69; 2,01)	0,787	Cochran Q=4,33(df=1) p=0,037
				AFL	187	+10,5 liter (0,53) ^{&}				
	KITE (Brown 2022, ChPL)	40-52 tyg. ^{&}	100 tyg.	BRO	179	+10,3 liter (0,62) ^{&}	0,90 (-0,82; 2,62); p=0,305	random effects model	0,787	I ² (inconsistency)=76,90%
				AFL	181	+9,4 liter (0,62) ^{&}				
	KESTREL (Brown 2022, Regillo 2022)	100 tyg.	100 tyg.	BRO	189	+8,8 liter	-1,7 (-3,8; 0,4);	0,42 (-3,80; 4,63)	0,846	Cochran Q=7,15(df=1) p=0,007
				AFL	187	+10,6 liter				
	KITE (Brown 2022, Regillo 2022)	100 tyg.	100 tyg.	BRO	179	+10,9 liter	2,6 (0,2; 4,9)	random effects model	0,846	I ² (inconsistency)=86,02%
				AFL	181	+8,4 liter				
Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych	KESTREL (Brown 2022)	52 tyg.	BRO	189	-166 μm	-5 (-22; 12)	-18,48 (-45,91; 8,94)	0,186	Cochran Q=4,37(df=1) p=0,0037	
			AFL	187	-160 μm					
	KITE (Brown 2022)	52 tyg.	BRO	179	-197 μm	-33 (-53; -13)	random effects model	0,186	I ² (inconsistency)=77,12%	
			AFL	181	-164 μm					

KESTREL (Brown 2022, Regillo 2022)	BRO	189	-171,9 µm	-3,5 (-20,7; 13,8)	-11,78 (-24,92; 1,35) fixed effects model	0,199	Cochran Q=2,11(df=1) p=0,147 I ² (inconsistency)=52,54%
	AFL	187	-168,5 µm				
	BRO	179	-196,6 µm	-23,2			
	AFL	181	-173,4 µm	(-43,5; -3,0)			
KITE (Brown 2022, Regillo 2022)	BRO	189	6,8 (1,2)/7	-1,70 (-1,96; -1,44); p<0,001	-1,61 (-1,80; -1,41) fixed effects model	p<0,001	Cochran Q=1,04(df=1) p=0,307 I ² (inconsistency)=4,07%
	AFL	187	8,5 (1,4)/9				
	BRO	179	7 (1,3)/7	-1,50			
	AFL	181	8,5 (1,4)/9	(-1,78; -1,22); p<0,001			
KESTREL (Brown 2022, Regillo 2022)	BRO	189	4,4 (1,2)/4	-0,90 (-1,15; -0,65); p<0,001	-1,15 (-1,64; -0,66) random effect model	p<0,001	Cochran Q=7,06(df=1) p=0,008 I ² (inconsistency)=85,83%
	AFL	187	5,3 (1,3)/6				
	BRO	179	3,8 (1,3)/4	-1,40			
	AFL	181	5,2 (1,3)/6	(-1,67; -1,13); p<0,001			
KESTREL (Brown 2022, Regillo 2022)	BRO	189	10,6 (3,0)/11,0	-2,40 (-3,03; -1,77); p<0,001	-2,66 (-3,09; -2,22) fixed effects model	p<0,001	Cochran Q=1,25(df=1) p=0,263 I ² (inconsistency)=20,29%
	AFL	187	13,0 (3,2)/15,0				
	BRO	179	10,3 (2,8)/10,0	-2,90			
	AFL	181	13,2 (3,1)/15,0	(-3,51; -2,29); p<0,001			

*Wartości raportowane przez autorów badania; ** Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów (ang. least mean); † W ocenie analizowanych punktów końcowych zastosowano metodologię LOCF (ang. last observation carried forward); metoda ostatniej przeprowadzonej obserwacji; & Dane pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego dla Beovu; # wartość średniowa uzyskana w 88-100 tygodniu leczenia

Tabela 10. Skuteczność kliniczna dla porównania BRO vs AFL (KESTREL/KITE) – dychotomicznej [23, 25]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	Brolicuzumab vs Aflibercept			
						OR (95%CI) [^]	NNT (95% CI) [^]	Wynik metaanalizy; p [^]	Ocena heterogeniczności [^]
Prawidłowe CSFT (grubość centralnej części siatkówki <280µm (ang. central subfield thickness))	KESTREL (Brown 2022)	32 tyg.	BRO	189	89 [^] (47,1)	2,14 (1,40; 3,27); p<0,001	6 (4;13)	2,13 (1,57; 2,88) p<0,001	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,979 I [^] 2(inconsistency)=0,00%
			AFL	187	55 [^] (29,4)				
	KITE (Brown 2022)	32 tyg.	BRO	179	86 [^] (48,0)	2,12 (1,38; 3,26); p<0,001	6 (4; 14)	NNT=6 (5; 10) fixed effects model	I [^] 2(inconsistency)=0,00%
			AFL	181	55 [^] (30,6)				
	KESTREL (Brown 2022)	52 tyg.	BRO	189	102 [^] (54,0)	1,75 (1,16; 2,64); p=0,007	8 (5;27)	1,83 (1,37; 2,45); p<0,001	Cochran Q=0,09(df=1) p=0,763 I [^] 2(inconsistency)=0,00%
			AFL	187	75 [^] (40,1)				
	KITE (Brown 2022)	52 tyg.	BRO	179	103 [^] (57,5)	1,92 (1,26; 2,91); p=0,002	7 (4; 18)	NNT=7 (5; 13) fixed effects model	I [^] 2(inconsistency)=0,00%
			AFL	181	75 [^] (41,4)				
	KESTREL (Brown 2022, Regillo 2022)	100 tyg.	BRO	189	120 [^] (63,5)	1,61 (1,07; 2,44); p=0,023	9 (5; 62)	1,72 (1,28; 2,31); NNT=8 (5; 17)	Cochran Q=0,20(df=1) p=0,657 I [^] 2(inconsistency)=0,00%
			AFL	187	97 [^] (51,9)				
	KITE (Brown 2022, Regillo 2022)	100 tyg.	BRO	179	111 [^] (62,0)	1,84 (1,21; 2,81); p=0,004	7 (5; 22)	p<0,001 fixed effects model	I [^] 2(inconsistency)=0,00%
			AFL	181	85 [^] (47,0)				
Obecność płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego (ang. intraretinal fluid; IRF/subretinal fluid; SRF)	KESTREL (Brown 2022)	32 tyg.	BRO	189	131 [^] (69,3)	0,45 (0,27; 0,74); p=0,001	8 (5;19)	0,55 (0,39; 0,77); p<0,001	Cochran Q=1,27(df=1) p=0,260 I [^] 2(inconsistency)=21,2%
			AFL	187	156 [^] (83,4)				
	KITE (Brown 2022)	32 tyg.	BRO	179	123 [^] (68,7)	0,66 (0,42; 1,06); p=0,086	-	NNT=9 (6; 21) fixed effects model	I [^] 2(inconsistency)=21,2%
			AFL	181	139 [^] (76,8)				
	KESTREL (Brown 2022)	52 tyg.	BRO	189	114 [^] (60,3)	0,55 (0,36; 0,86); p=0,008	8 (5;30)	0,49 (0,36; 0,67); p<0,001	Cochran Q=0,55(df=1) p=0,460
			AFL	187	137 [^] (73,3)				

KITE (Brown 2022)	BRO	179	97 [^] (54,2)	0,44 (0,28; 0,68); p<0,001	6 (4;12)	NNT=7 (5; 12) fixed effects model	I ² (inconsistency)=0,00%
	AFL	181	132 [^] (72,9)				
	BRO	189	79 [^] (41,8)	0,61 (0,41; 0,92); p<0,018	9 (5;48)	0,57 (0,42 ;0,76); p<0,001	
KESTREL (Brown 2022)	BRO	187	101 [^] (54,0)				I ² (inconsistency)=0,00%
	AFL	181	73 [^] (40,8)	0,52 (0,34; 0,79); p=0,002	7 (4;18)	NNT=8 (5; 15) fixed effects model	
KITE (Brown 2022, Regillo 2022)	BRO	179	103 [^] (56,9)				
	AFL	181					
KESTREL (Brown 2022)	BRO	186	55 (29,6)	1,51 (0,94; 2,42); p=0,086		1,27 (0,91; 1,76); p=0,160	Cochran Q=1,07(df=1) p=0,300
	AFL	184	40 (21,7)				
	BRO	176	51 (29,0)	1,07 (0,68; 1,69); p=0,764			
KITE (Brown 2022)	AFL	177	49 (27,7)				
	BRO	186	62 [^] (32,8)	1,17 (0,76; 1,81); p=0,478		1,21 (0,88; 1,64); p=0,235	
KESTREL (Brown 2022, Regillo 2022)	AFL	184	55 [^] (29,3)				I ² (inconsistency)=0,00%
	BRO	176	64 [^] (35,8)	1,24 (0,80; 1,93); p=0,333			
KITE (Brown 2022, Regillo 2022)	AFL	1177	56 [^] (31,1)				
	BRO	189	47 [^] (24,9)	0,93 (0,59; 1,48); p=0,769		1,06 (0,76; 1,47); p=0,736	
KESTREL (Brown 2022)	AFL	187	49 [^] (26,2)				I ² (inconsistency)=0,00%
	BRO	179	54 [^] (30,2)	1,20 (0,76; 1,89); p=0,443			
KITE (Brown 2022)	AFL	181	48 [^] (26,5)				
	BRO	189	70 [^] (37)	0,92 (0,61; 1,39); p=0,690		1,15 (0,85; 1,54); p=0,364	
KESTREL (Brown 2022)	AFL	187	73 [^] (39)				I ² (inconsistency)=54,4%
	BRO	189	70 [^] (37)				

≥2 stopniowa poprawa w skali DRSS (ang. Diabetic Retinopathy Severity Scale)§

Poprawa BCVA o ≥15 liter

Poprawa BCVA o ≥15 lub BVCA ≥84 litery

KITE (Brown 2022)	BRO	179	83 [^] (46,4)	1,44 (0,94; 2,19); p=0,091	fixed effects model
	AFL	181	68 [^] (37,6)	-	
KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	0 (0)	0,33 (0,01; 8,12); p=0,498	0,56 (0,12; 2,63); p=0,459 Cochran Q=0,14(df=1) p=0,710 I ² (inconsistency)=0,00%
	AFL	187	1 [^] (0,5)	-	
KITE (Brown 2022)	BRO	179	2 [^] (1,1)	0,67 (0,11; 4,06); p=0,664	fixed effects model
	AFL	181	3 [^] (1,7)	-	
KESTREL (Regillo 2022)	BRO	189	4 (2,1)	2,00 (0,36; 11,05); p=0,427	1,00 (0,37; 2,70); p=0,995 Cochran Q=1,02(df=1) p=0,314 I ² (inconsistency)=1,55%
	AFL	187	2 (1,1)	-	
KITE (Regillo 2022)	BRO	179	4 (2,2)	0,67 (0,18; 2,40); p=0,535	fixed effects model
	AFL	181	6 (3,3)	-	
Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter	BRO	189	166 [^] (87,6)	-	-
	AFL	187	nie dotyczy	-	
Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni, u pacjentów, u których z sukcesem zakończono pierwszy etap leczenia (tydzień 36) [q12w] [§]	BRO	179	170 [^] (95,1)	-	-
	AFL	181	nie dotyczy	-	
KESTREL (Regillo 2022)	BRO	189	70,2 (95% CI: 58,7;79,1)	-	-
	AFL	187	nie dotyczy	-	
KITE (Regillo 2022)	BRO	179	69,6 (95% CI: 57,4;78,9)	-	-
	AFL	181	nie dotyczy	-	
Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni	BRO	189	104 [^] (55,1)	-	-
	AFL	187	nie dotyczy	-	

(q12w) [§]	KITE (Brown 2022)	BRO	179	90 [^] (50,3)	-	-		
		AFL	181	nie dotyczy	-	-		
	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	62 [^] (32,9)	-	-		
		AFL	187	nie dotyczy	-	-		
	100 tyg.	BRO	179	85 [^] (47,5) [@]	-	-		
		AFL	181	nie dotyczy	-	-		
Pacjenci wymagający dawkowania leków co 8 tygodni (q8w) ^{§§}	KESTREL (Brown 2022)	BRO	159	32 (20,1)	0,66 (0,39; 1,10); p=0,110	0,56 (0,39; 0,79) p<0,001	Cochran Q=0,71(df=1) p=0,400	
		AFL	162	45 (27,8)				
	KITE (Brown 2022)	BRO	165	40 (24,2)	0,48 (0,30; 0,78); p=0,003	NNT = 9 (6; 21) fixed effects model	I [^] 2(inconsistency)=0,00%	
		AFL	166	66 (39,8)				
	KESTREL (Regillo 2022)	BRO	bd	(52,5)	-	-	-	
		AFL	bd	bd	-	-	-	
	100 tyg.	BRO	bd	(67,1)	-	-	-	
		AFL	bd	bd	-	-	-	
7 iniekcji	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	106 (56,1)	46,49 (18,27; 118,27); p<0,001	42,11 (21,75; 81,54); p<0,001	Cochran Q=0,09(df=1) p=0,77	
		AFL	187	5 (2,7)				
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	93 (52,0)	38,07 (14,93; 97,06); p<0,001	NNT = 2 (2; 3) fixed effects model	I [^] 2(inconsistency)=0,00%	
		AFL	181	5 (2,8)				
		52 tyg.	BRO	179	93 (52,0)	38,07 (14,93; 97,06); p<0,001	NNT = 2 (2; 3) fixed effects model	I [^] 2(inconsistency)=0,00%
			AFL	181	5 (2,8)			
8 iniekcji	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	49 (25,9)	3,74 (2,04; 6,86); p<0,001	4,80 (3,11; 7,40); p<0,001	Cochran Q=1,20(df=1) p=0,26	
		AFL	187	16 (8,6)				

		BRO	61 (34,1)	6,17 (3,29; 11,54) p<0,001	4 (3; 6)	NNT = 5 (4; 7) fixed effects model	I ² (inconsistency)= 16,95%
9 iniekcji	KITE (Brown 2022)	BRO	179				
		AFL	181				
	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	-			
		AFL	187	149 (79,7)			
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	-			
		AFL	181	145 (80,1)			

bd – brak danych; ^ Obliczono na podstawie dostępnych danych; & Dane pochodzące z ChPL dla Beovu; # wartość uśredniona uzyskana w 88-100 tygodniu leczenia; # Analiza ITT nie zachowana; \$ Dane cenzurowane, tj. odsetki pacjentów, u których nie stwierdzono ryzyka dotyczącego konieczności stosowania BRO co 8 tygodni w ciągu kolejnych wizyt; \$\$ Punkt końcowy analizowano wśród pacjentów, u których ze względu na stwierdzoną aktywność choroby konieczne było stosowanie leków co 8 tygodni, bez względu na stosowany schemat leczenia; &q12w (badanie KESTREL), q12w/q16w (badanie KITE); @ 22,7% pacjentów stosowało BRO co 12 tygodni, natomiast aż 24,8% stosowało BRO co 16 tyg.

5.3.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)

5.3.1.1. Zmiana BCVA dla 52 i 100 tyg. względem wartości wyjściowych

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania *KESTREL* i *KITE* była ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), określona jako średnia zmiana BCVA uzyskana w 52 tyg. oraz 100 tyg. badania względem wartości wyjściowych na podstawie liczby przeczytanych liter na tablicy ETDRS. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT z zastosowaniem metody LOCF.

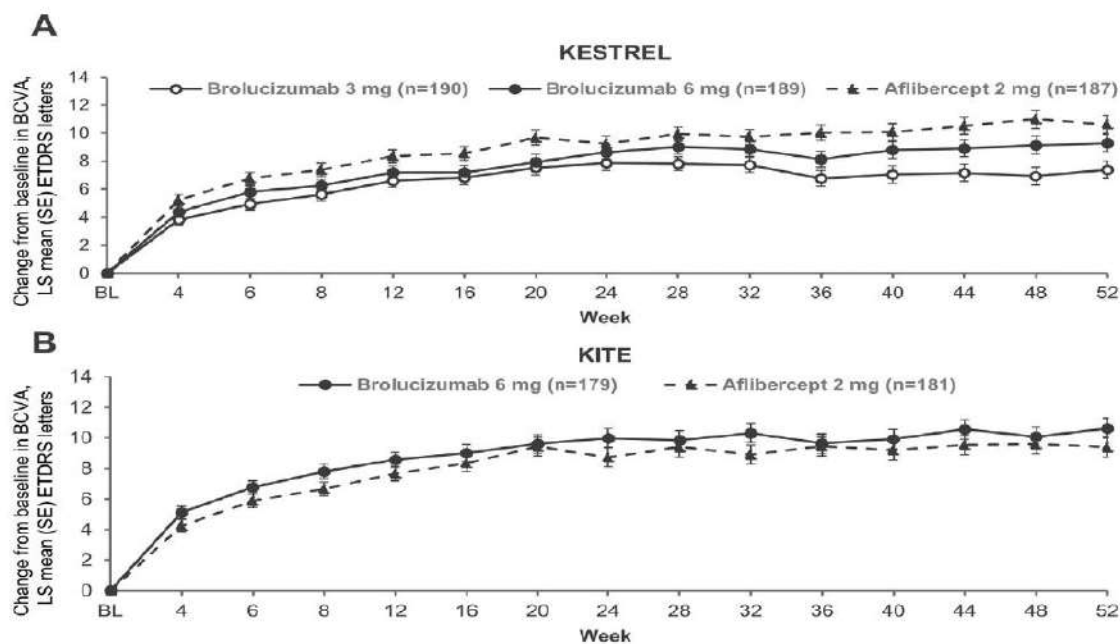
Przeprowadzona metaanaliza 2 badań klinicznych *KESTREL* i *KITE* wykazała, że terapia BRO pozwala na uzyskanie nie gorszej poprawy BCVA (mierzonej liczbą dodatkowo przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w stosunku do AFL.

Wyniki dla 52 tygodni badania

Oszacowana różnica średnich zmian dla 52 tyg. badania pomiędzy BRO a AFL dla analizowanej populacji ITT wynosi MD= -0,09 (95% CI: -2,54; 2,35). Uzyskany wynik nie jest znamieny statystycznie ($p=0,939$).

Hipoteza *non-inferiority* dla niniejszego punktu końcowego została spełniona wskazując, na co najmniej niemniejszą skuteczność brolicizumabu względem afliberceptu ($p<0,001$). Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

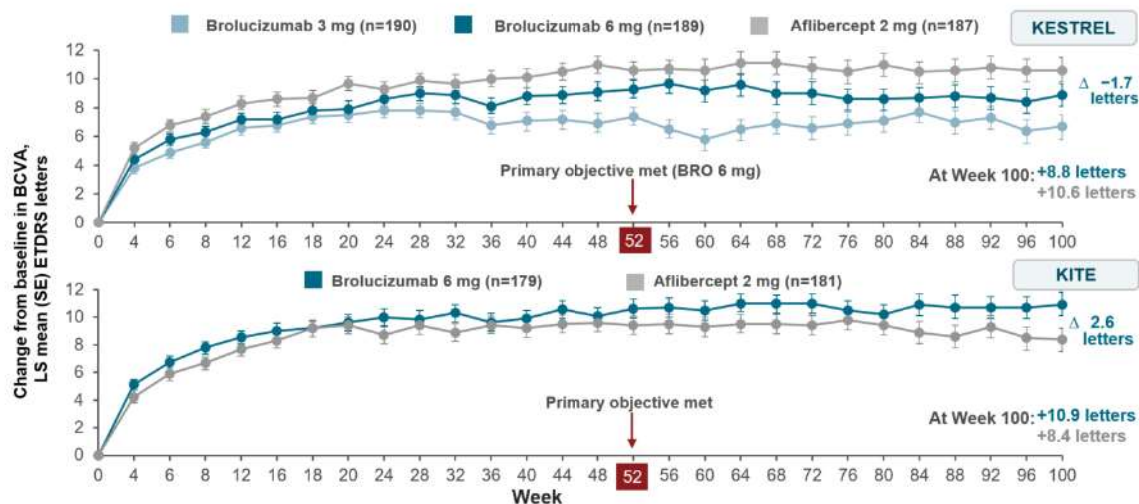
Wykres 9. Średnia zmiana BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs AFL (LOCF) [23]



Wyniki dla 100 tygodni badania

Oszacowana różnica średnich zmian dla 52 tyg. badania pomiędzy BRO a AFL dla analizowanej populacji ITT wynosi MD= 0,42 (95% CI: -3,80; 4,63). Uzyskana pomiędzy porównywanymi opacjami terapeutycznymi różnica średnich zmian nie wykazuje istotności statystycznej ($p= 0,846$). Analogicznie, jak w przypadku 52 tyg. okresu badania hipoteza *non-inferiority* została spełniona wskazując, na co najmniej niemniejszą skuteczność brolicizumabu względem afliberceptu ($p<0,001$). Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 10. Średnia zmiana BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) dla 100 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs AFL (LOCF) [25]



5.3.1.2. Poprawa BCVA względem wartości wyjściowych

W badaniach *KESTREL* i *KITE* analizowano liczby i odsetki pacjentów, którzy podczas 52 tyg. badania uzyskali poprawę BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) o co najmniej 15 liter, jak również poprawę BCVA o ≥ 15 liter lub BCVA ≥ 84 liter odczytanych na tablicy ETDRS. Analizowano również częstość wystąpienia pogorszenia ostrości wzroku o ≥ 15 liter odczytanych na tablicy ETDRS zarówno podczas 52 oraz 100 tyg. badania.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych zostały przedstawione dla populacji ITT zdefiniowanej w badaniu jako *full analysis set* (FAS) z zastosowaniem metodologii LOCF.

Obliczone w wyniku metaanalizy 2 badań klinicznych *KESTREL/KITE* ilorazy szans wystąpienia poprawy ostrości wzroku o ≥ 15 liter oraz poprawy BCVA o ≥ 15 liter lub ≥ 84 litery podczas 52 tyg. badania wynoszą kolejno; 1,06 (95% CI: 0,76; 1,47) oraz 1,15 (95% CI: 0,85; 1,54). Uzyskane wyniki nie są istotne statystycznie.

5.3.1.3. Pogorszenie BCVA względem wartości wyjściowych

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (BRO vs AFL) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie pogorszenia ostrości wzroku (BCVA) o ≥ 15 liter, zarówno podczas 52., jak również 100 tygodniowego okresu badania (52 tyg.: OR=0,56 (95% CI: 0,12; 2,63) i 100 tyg.: 1,00 (95% CI: 0,37; 2,70). Obliczone dla obu okresów obserwacji ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

5.3.2. Grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT)

W badaniach *KESTREL* oraz *KITE* przeprowadzono ocenę parametrów anatomicznych dotyczących grubości siatkówki definiowanych jako:

- Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki w 52. oraz 88-100 tygodniu badania względem wartości wyjściowych;
- Liczba i odsetki pacjentów, u których grubość centralnej części siatkówki powróciła do prawidłowych rozmiarów tj. CSFT $< 280 \mu\text{m}$. Wyniki przedstawiono dla 32., 52. oraz 100 tyg. badania.

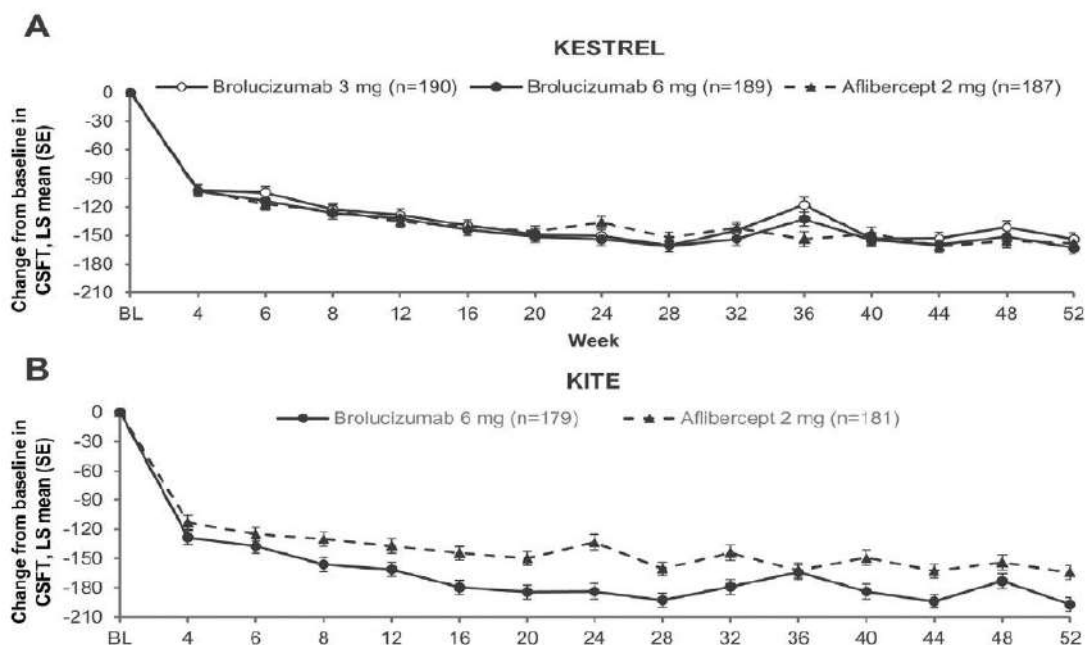
Dla analizowanych punktów końcowych analiza ITT została zachowana.

5.3.2.1. Zmiana CSFT względem wartości wyjściowych

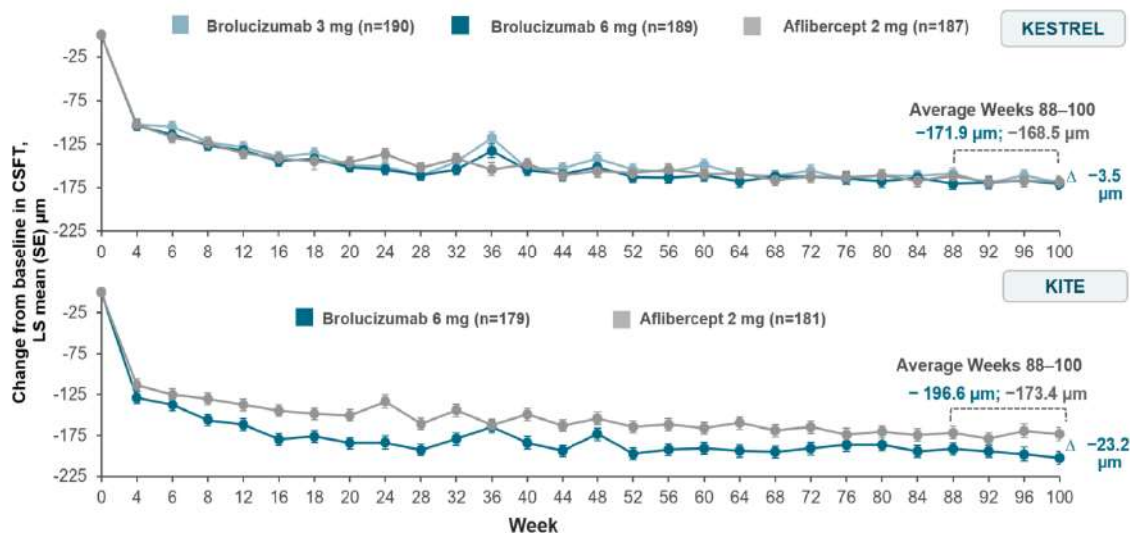
Wśród pacjentów leczonych brolicizumabem odnotowano wyższą względem pacjentów leczonych afliberceptem redukcję grubości centralnej części siatkówki (CSFT), po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowych. Obliczone w wyniku metaanalizy różnice średnich zmian w zakresie CSFT podczas 52., jak również 88-100 tyg. badania wynoszą kolejno: $-18,48 \mu\text{m}$; (95% CI: $-45,91$; $8,94$) oraz $-11,78 \mu\text{m}$; (95% CI: $-24,92$; $1,35$). Uzyskane wyniki nie wykazują istotności statystycznej.

Wyniki w formie graficznej przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 11. Średnia zmiana CSFT [μm] w czasie dla porównania BRO vs AFL: 52 tygodnie badania [23]



Wykres 12. Średnia zmiana CSFT [μm] w czasie dla porównania BRO vs AFL: 88-100 tygodnie badania [25]



W oparciu o dane przedstawione na powyższych wykresach, należy stwierdzić, iż największą redukcję grubości CSFT obserwowano w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, zarówno w grupie ocenianej interwencji, jak i w grupie kontrolnej.

5.3.2.2. Prawidłowa grubość siatkówki (CSFT <280 µm)

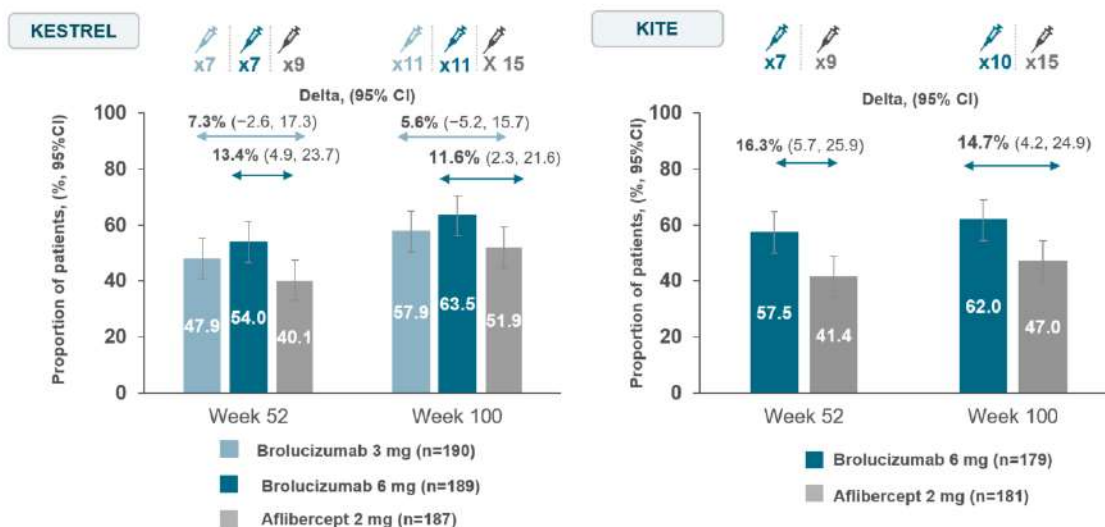
Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (BRO vs AFL) obserwowano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji:

- CSFT < 280 µm dla 32 tyg.: OR=2,13 (95% CI: 1,57; 2,88); NNT=6 (95% CI: 5, 10); p<0,001;
- CSFT < 280 µm dla 52tyg.: OR=1,83 (95% CI: 1,37; 2,45); NNT=7 (95% CI: 5, 13); p<0,001;
- CSFT < 280 µm dla 100 tyg.: OR=1,72 (95% CI: 1,28; 2,31); NNT=8 (95% CI: 5, 17); p<0,001.

Obliczone w wyniku metaanalizy ilorazy szans dla analizowanych efektów zdrowotnych wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (BRO). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego dla ww. okresów badania (32 tyg., 52 tyg. oraz 100 tyg.) w grupie dorosłych pacjentów z DME leczonych brolicuzumabem jest istotnie większa od analogicznej szansy w grupie afliberceptu. Wąskie przedziały ufności obu parametrów NNT świadczą o klinicznej istotności uzyskanych wyników.

Wyniki dla niniejszego punktu końcowego podczas 52 i 100 tyg. badania przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 13. Odsetki pacjentów z CSFT<280 µm dla porównania BRO vs AFL: 52 i 100 tyg. badania [25]



Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji tj. w 32, 52 oraz 100 tygodniu badania brolicuzumab cechuje się lepszą skutecznością, niż aflibercept w zakresie prawidłowej grubości siatkówki w polu centralnym (CSFT <280 µm).

5.3.3. Obecność płynu siatkówkowego (SRF/IRF)

We przypadku wszystkich ocenianych okresów obserwacji (32 tyg., 52 tyg. oraz 100 tyg.) w grupie pacjentów leczonych brolicuzumabem obserwowano niższe względem grupy AFL odsetki pacjentów u których odnotowano obecność płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego.

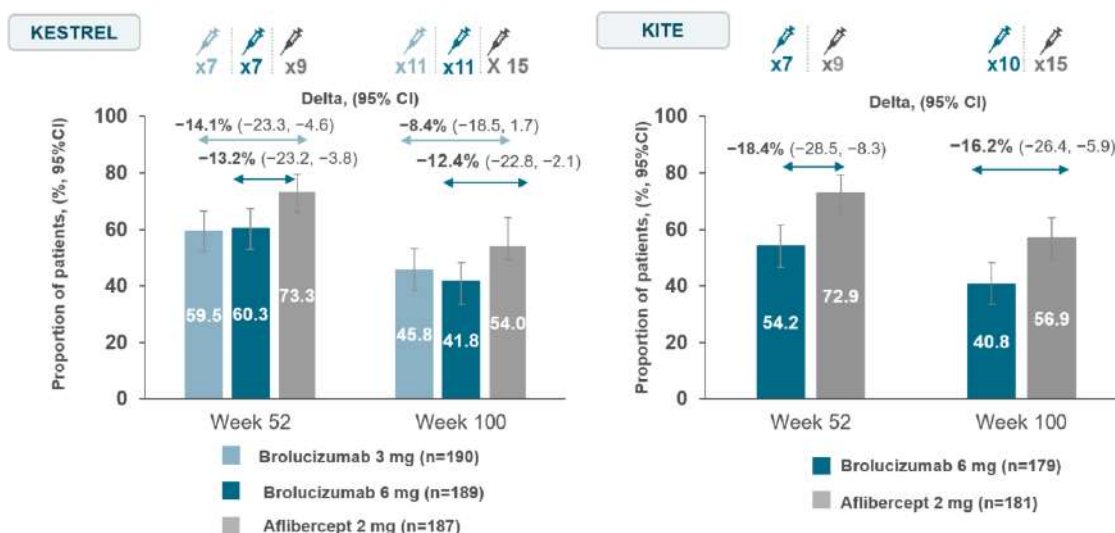
Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (BRO vs AFL) obserwowano różnice istotne statystycznie

na korzyść ocenianej interwencji:

- **Obecność IRF/SRF dla 32 tyg.:** OR=0,55 (95% CI: 0,39; 0,77); NNT=9 (95% CI: 6, 21); p<0,001;
- **Obecność IRF/SRF dla 52tyg.:** OR=0,49 (95% CI: 0,36; 0,67); NNT=7 (95% CI: 5, 12); p<0,001;
- **Obecność IRF/SRF dla 100 tyg.:** OR=0,57 (95% CI: 0,42; 0,76); NNT=8 (95% CI: 5, 15); p<0,001.

Obliczone w wyniku metaanalizy ilorazy szans dla analizowanych efektów zdrowotnych wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (BRO). A zatem szansa wystąpienia obecności płynu IRF/SRF dla ww. okresów badania (32 tyg., 52 tyg. oraz 100 tyg.) w grupie dorosłych pacjentów z DME leczonych brolicizumabem jest istotnie mniejsza od analogicznej szansy w grupie afliberceptu.

Wykres 14. Odsetki pacjentów, u których stwierdzono płyn SRF i IRF w obrębie siatkówki; BRO vs AFL: 52 tyg. i 100 tyg. badania [25]



Podsumowując, na podstawie powyższych danych autorzy badań *KESTREL* i *KITE* wskazują na wyższą brolicizumabu 6 mg nad afliberceptem 2 mg w zakresie oceny analizowanego punktu końcowego (tj. obecność płynu SRF i IRF w obrębie siatkówki) w każdym z ocenianych okresów obserwacji, tj. w 32., 52. i 100 tygodniu badania (p<0,001).

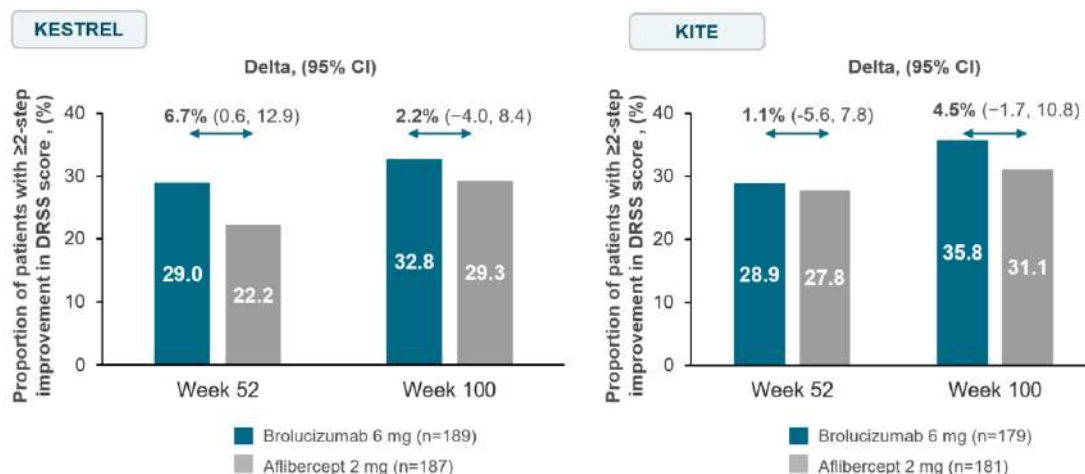
5.3.4. Oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS)

Autorzy badań *KESTREL* i *KITE* analizowali co najmniej 2 stopniową poprawę w skali oceniającej progresję retinopatii cukrzycowej (ang. *diabetic retinopathy severity score*, DRSS).

Wśród pacjentów leczonych BRO odnotowano wyższe względem pacjentów leczonych AFL odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 2 stopniowa poprawa wg skali DRSS.

Wyniki dla niniejszego punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 15. Odsetki pacjentów, u których obserwowano ≥ 2 stopniową poprawę w skali DRSS; BRO vs AFL: 52 tyg. i 100 tyg. badania [25]



Obliczone w wyniku metaanalizy 2 badań (*KESTREL/KITE*) ilorazy szans ≥ 2 stopniowej poprawy w skali DRSS zarówno podczas 52. tyg., jak również 100 tyg. badania nie wykazują istotności statystycznej [52 tyg.: 1,27 (95% CI: 0,91; 1,76) oraz 1,21 (95% CI: 0,88; 1,64)]

5.3.5. Dawkowanie ocenianych interwencji

W badaniach *KESTREL* oraz *KITE* analizowano dane dotyczące różnic w zakresie schematów dawkowania poszczególnych interwencji (BRO vs AFL) z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Średnia oraz mediana iniekcji doszklistkowych podczas 52., 56-96., oraz 96 tyg. badania;
- Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni, u pacjentów, u których z sukcesem zakończono pierwszy etap leczenia (tydzień 36); podczas 52. i 100 tyg. badania;
- Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni podczas 52. i 100 tyg. badania;
- Pacjenci wymagający dawkowania leków co 8 tygodni podczas 32. i 100 tyg. badania
- Licza pacjentów, u których zastosowano 7, 8 i 9 podczas 52 tyg. badania.

5.3.5.1. Średnia oraz mediana iniekcji doszklistkowych

Zastosowanie leczenia BRO związane było z niższą względem pacjentów leczonych AFL średnią liczbą iniekcji doszklistkowych podczas wszystkich analizowanych okresów leczenia, tj. 52 tyg., 56-96 tyg. oraz 96 tyg. Obliczone dla każdego okresu obserwacji różnice średnich zmian w liczbie stosowanych iniekcji leków są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych BRO i wynoszą kolejno:

- **52 tyg.:** WMD= -1,61 (95% CI: -1,80; -1,44); $p < 0,001$;
- **56-96 tyg.:** WMD= -1,15 (95% CI: -1,64; -0,66); $p < 0,001$;
- **96 tyg.:** WMD= -2,66 (95% CI: -3,09; -2,22); $p < 0,001$.

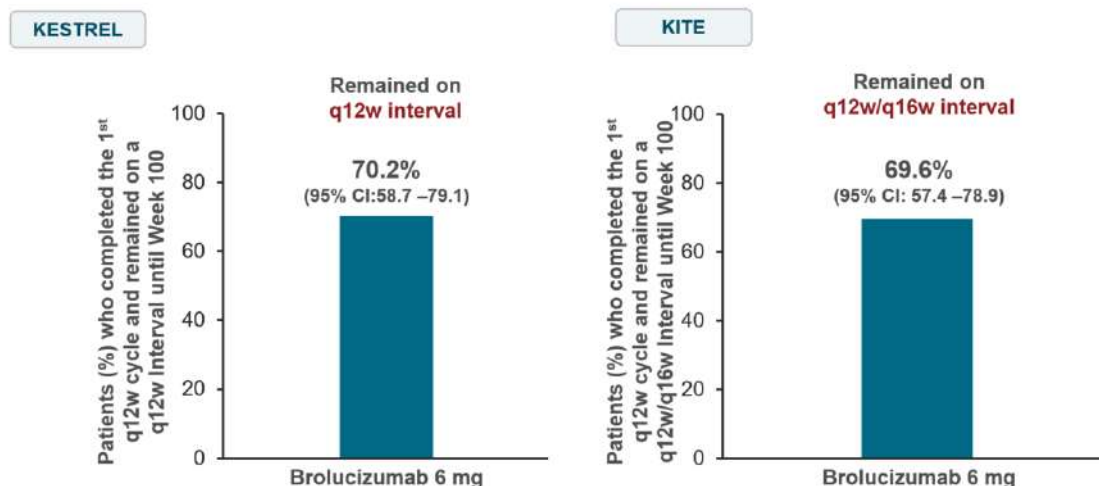
Należy podkreślić, iż podczas 96 tyg. okresu leczenia mediana liczby iniekcji w grupie BRO jest znacznie niższa i wynosi 10 w badaniu *KITE* oraz 11 w badaniu *KESTREL*, względem 15 iniekcji wśród pacjentów leczonych afliberceptem (*KESTREL* i *KITE*).

5.3.5.2. Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni, u pacjentów, u których z sukcesem zakończono pierwszy etap leczenia (tydzień 36)

Podczas 52 tygodni badania u 87,6% w badaniu *KESTREL* oraz 95,1% pacjentów w badaniu *KITE* utrzymano dawkowanie BRO w schemacie co 12 tygodni.

Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego podczas 100 tyg. okresu badania przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 16. Odsetki pacjentów, u których utrzymano dawkowanie BRO w odstępach ≥ 12 tyg.; 52. i 100 tyg. badania [25]



Estimated percentages from Kaplan Meier analysis. In *KESTREL*, there was no option to extend to q16w treatment interval

Podczas 100 tyg. badania dawkowanie BRO w odstępach ≥ 12 tygodniowych utrzymano u około 70% pacjentów (*KESTREL/KITE*).

Uzyskane dla obu okresów obserwacji wyniki świadczą o wysokiej skuteczności BRO w zakresie eliminacji objawów wskazujących na aktywność choroby (DME).

5.3.5.3. Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni

W obu analizowanych badaniach klinicznych (*KESTREL/KITE*) odsetek pacjentów, u których ze względu na brak aktywności choroby utrzymano ≥ 12 tygodniowe dawkowanie brolicuzumabu zawierał się w zakresie od 50,3%–55,1% (52 tyg. okres badania) oraz 32,9%–47,5% (100 tyg. okres badania).

5.3.5.4. Pacjenci wymagający dawkowania leków co 8 tygodni

Zarówno podczas 32 tyg., jak również 100 tyg. okresu badania wśród pacjentów leczonych brolicuzumabem odnotowano niższe względem grupy leczonej afliberceptem odsetki pacjentów, u których ze względu na aktywność choroby (DME) konieczne było zwiększenie częstości stosowania ocenianych interwencji.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dla ocenianego punktu końcowego podczas 100 tyg. okresu badania wynosi 0,56 (95%CI: 0,39 ;0,79), co oznacza, iż szansa dotycząca konieczności zwiększenia dawkowania poszczególnych interwencji (co 8 tyg.) z powodu aktywności choroby wśród pacjentów leczonych BRO jest niższa i stanowi 56% analogicznej szansy w grupie AFL. Uzyskany wyniki jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych brolicuzumabem ($p < 0,001$).

5.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa (BRO vs AFL) przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak:

- Zgony podczas 52. oraz 100 tyg. okresu obserwacji;
- Rezygnacja z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 52 tyg. okresu obserwacji;
- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 52 tyg. okresu obserwacji;
- Okulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem (badane oko) oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem podczas 52. oraz 100 tyg. okresu obserwacji;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*) z podziałem na okulistyczne SAEs (badane oko) oraz nieokulistyczne SAEs podczas 52. oraz 100 tyg. okresu obserwacji;
- Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *Adverse Event of Special Interest*): zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie śródgałkowe, niedrożność naczyń siatkówki podczas 52. oraz 100 tyg. okresu obserwacji;
- Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane (badane oko) według podziału PT (ang. *Preferred Term*) podczas 52 tyg. okresu obserwacji.;
- Poszczególne okulistyczne zdarzenia niepożądane (badane oko) występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup (według MedDRA) podczas 52 tyg. okresu obserwacji;
- Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup (według podziału PT (ang. *Preferred Term*) podczas 52 tyg. okresu obserwacji;
- Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA występujące podczas 52 tyg. okresu obserwacji.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji *safety set*, która według ogólnie przyjętej definicji obejmuje pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę badanych leków) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (*safety population*). Z uwagi, iż populacja *safety set* obejmuje wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, analiza ITT została zachowana (KESTREL: N_{BRO} =189 vs N_{AFL} =187 oraz KITE: N_{BRO} =179 vs N_{AFL} =181).

Zdarzenia niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA wersji 23.1 (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) oraz podziału PT (ang. *Preferred Term*). Zdarzenia niepożądane raportowano podczas 52. oraz 100. tygodniowego okresu obserwacji.

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania brolicizumabu podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklстого (BRO) w porównaniu z leczeniem afliberceptem (AFL) w populacji dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki w oparciu o dwie randomizowane próby kliniczne KESTREL i KITE, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Bezpieczeństwo dla porównania BRO vs AFL podczas 52 oraz 100 tygodniowego okresu badania (KESTREL/KITE) [23, 25]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	Brolicizumab vs Afibercept*			
						OR (95%CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wynik metaanalizy; p	Ocena heterogeniczności
Okulistyczne zdarzenia niepożądane (AE) [^]	KESTREL (Brown 2022)		BRO	189	76 (40,2)	1,05 (0,69; 1,59); p=0,816	-	1,05 (0,77; 1,42); p=0,767	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,983
	KITE (Brown 2022)	52 tyg.	AFL	187	73 (39,0)			<i>fixed effects model</i>	I ² (inconsistency)=0,00%
	KESTREL (Brown 2022)		BRO	179	53 (29,6)	1,04 (0,66; 1,64); p=0,854	-		
	KITE (Brown 2022)	100 tyg.	AFL	181	52 (28,7)				
	KESTREL (Brown 2022)		BRO	189	92 (48,7)	0,94 (0,63; 1,41); p=0,758	-	0,97 (0,72; 1,29); p=0,814	Cochran Q=0,04(df=1) p=0,842
	KITE (Brown 2022)	100 tyg.	AFL	187	94 (50,3)			<i>fixed effects model</i>	I ² (inconsistency)=0,00%
Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane (AE) [^]	KESTREL (Brown 2022)		BRO	189	128 (67,7)	1,12 (0,73; 1,72); p=0,610	-	0,85 (0,50; 1,46); p=0,558	Cochran Q=3,07(df=1) p=0,080
	KITE (Brown 2022)	52 tyg.	AFL	187	122 (65,2)			<i>random effects model</i>	I ² (inconsistency)=67,44%
	KESTREL (Brown 2022)		BRO	179	108 (60,3)	0,65 (0,42; 1,00); p=0,051	-		
	KITE (Brown 2022)	100 tyg.	AFL	181	127 (70,2)				
	KESTREL (Brown 2022)		BRO	189	146 (77,2)	1,04 (0,65; 1,69); p=0,858	-	0,97 (0,69; 1,37); p=0,861	Cochran Q=0,19(df=1) p=0,664
	KITE (Brown 2022)	100 tyg.	AFL	187	143 (76,5)			<i>fixed effects model</i>	I ² (inconsistency)=0,00%
Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	KESTREL (Brown 2022)		BRO	189	2 (1,1)	0,49 (0,09; 2,70); p=0,413	-	0,86 (0,29; 2,57); p=0,782	Cochran Q=0,77(df=1) p=0,381
	KITE (Brown 2022)	52 tyg.	AFL	187	4 (2,1)			<i>fixed effects model</i>	I ² (inconsistency)=0,00%
	KESTREL (Brown 2022)		BRO	179	4 (2,2)	1,36 (0,30; 6,15); p=0,693	-		
	KITE (Brown 2022)	100 tyg.	AFL	181	3 (1,7)				
KESTREL (Brown 2022)		BRO	189	7 (3,7)			1,51		

	(Brown 2022)	AFL	187	5 (2,7)	1,40	(0,61; 3,75); p=0,370	Cochran Q=0,04(df=1) p=0,835 I ² (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	5 (2,8)	(0,44; 4,49); p=0,572	fixed effects model	
		AFL	181	3 (1,7)			
Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	35 (18,5)	0,92	0,85	Cochran Q=0,18(df=1) p=0,668 I ² (inconsistency)=0,00%
		AFL	187	37 (19,8)	(0,55; 1,54); p=0,755	(0,59; 1,23); p=0,396	
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	30 (16,8)	0,78	fixed effects model	
		AFL	181	37 (20,4)	(0,46; 1,34); p=0,370		
		BRO	189	53 (28,0)	0,96	0,86	
		AFL	187	54 (28,9)	(0,61; 1,50); p=0,858	(0,63; 1,19); p=0,372	
Zgony	KITE (Brown 2022)	BRO	179	48 (26,8)	0,78	fixed effects model	Cochran Q=0,42(df=1) p=0,517 I ² (inconsistency)=0,00%
		AFL	181	58 (32,0)	(0,49; 1,22); p=0,277		
	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	5 (2,6)	2,51	2,02	
		AFL	187	2 (1,1)	(0,48; 12,12); p=0,274	(0,60; 6,77); p=0,255	
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	3 (1,7)	1,53	fixed effects model	
		AFL	181	2 (1,1)	(0,25; 9,24); p=0,646		
Rezygnacja z badania ogółem	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	8 (4,2)	1,14	1,34	Cochran Q=0,16(df=1) p=0,691 I ² (inconsistency)=0,00%
		AFL	187	7 (3,7)	(0,40; 3,20); p=0,809	(0,68; 2,60); p=0,396	
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	13 (7,3)	1,50	fixed effects model	
		AFL	181	9 (5,0)	(0,62; 3,59); p=0,367		
	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	18 (9,5)	1,21	1,33	
		AFL	187	15 (8,0)	(0,59; 2,47); p=0,607	(0,79; 2,24); p=0,291	
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	17 (9,5)	1,48	fixed effects model	Cochran Q=0,14(df=1) p=0,706 I ² (inconsistency)=0,00%
		AFL	181	12 (6,6)	(0,68; 3,29); p=0,320		
	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	2 (1,1)			

Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	(Brown 2022)	AFL	187	5 (2,7)	0,39 (0,07; 2,03); p=0,263	0,75 (0,26; 2,17); p=0,592	Cochran Q=1,20(df=1) p=0,274 I ² (inconsistency)=16,36%
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	4 (2,2)	1,36 (0,30; 6,15); p=0,693	fixed model effects	
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	181	3 (1,7)	-	-	
Utrata pacjentów z leczenia ogółem	(Brown 2022)	BRO	189	25 (13,2)	1,43 (0,75; 2,72); p=0,274	1,38 (0,86; 2,22); p=0,188	Cochran Q=0,03(df=1) p=0,861 I ² (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	18 (9,6)	-	fixed model effects	
	KESTREL (Brown 2022)	BRO	179	19 (10,6)	1,31 (0,65; 2,68); p=0,451	-	
Utrata pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	(Brown 2022)	BRO	189	4 (2,1)	0,65 (0,18; 2,35); p=0,513	0,84 (0,37; 1,91); p=0,862	Cochran Q=0,27(df=1) p=0,606 I ² (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	6 (3,2)	-	fixed model effect	
	KESTREL (Brown 2022)	BRO	179	7 (3,9)	1,01 (0,35; 2,95); p=0,983	-	
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	(Brown 2022)	BRO	189	0 (0)	0,13 (0,00; 6,75); p=0,315	0,51 (0,05; 4,96); p=0,566	Cochran Q=0,68(df=1) p=0,409 I ² (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	AFL ^{^^}	187	1 (0,5)	-	Fixed effect model	
	KESTREL (Brown 2022)	BRO [^]	179	1 (0,6)	1,01 (0,06; 16,23); p=0,994	-	
AEs szczególnie zainteresowania (AESIs)	(Brown 2022)	BRO	189	-	-	-	-
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	1 (0,5)	-	-	-
	KESTREL (Brown 2022)	BRO	179	2 (1,1)	2,10 (0,19; 23,38); p=0,546	-	-
Zapalenie śródgałkowe*	(Brown 2022)	BRO	189	7 (3,7)	7,15 (0,87; 58,73); p=0,067	2,54 (0,79; 8,15); p=0,118	Cochran Q=2,18(df=1) p=0,140 I ² (inconsistency)=54,10%
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	1 (0,5)	-	fixed model effect	
	KESTREL (Brown 2022)	BRO	179	3 (1,7)	1,01 (0,20; 5,08); p=0,989	-	
		BRO	181	3 (1,7)	-	-	
		BRO	189	8 (4,2)	-	-	

	(Brown 2022)	AFL	187	2 (1,1)	4,09 (0,86; 19,51); p=0,077	2,44 (0,85; 7,00); p=0,096	Cochran Q=1,00(df=1) p=0,317
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	4 (2,2)	1,36 (0,30; 6,15); p=0,693	fixed effect model	I ² (inconsistency)=0,00%
	AFL	181	3 (1,7)	-	-	-	-
Niedrożność naczyń siatkówki	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	1 (0,5)	7,31 (0,15; 368,51); p=0,320	1,96 (0,20; 18,86); p=0,618	Cochran Q=0,65(df=1) p=0,420
	AFL	187	0 (0)	-	-	fixed effect model	I ² (inconsistency)=0,00%
	52 tyg.	BRO	179	1 (0,6)	0,01 (0,06; 116,23); p=0,994	-	-
	AFL	181	1 (0,6)	-	-	-	-
	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	3 (1,6)	3,00 (0,31; 29,10); p=0,358	2,01 (0,36; 11,03); p=0,430	Cochran Q=0,31(df=1) p=0,55
	AFL	187	1 (0,5)	-	-	fixed effect model	I ² (inconsistency)=0,00%
100 tyg.	KITE (Brown 2022)	BRO	179	1 (0,6)	1,01 (0,06; 16,29); p=0,975	-	-
	AFL	181	1 (0,6)	-	-	-	-
Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u ≥2% chorych w którejkolwiek z grup							
Ogółem	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	76 (40,2)	1,05 (0,69; 1,59); p=0,816	1,05 (0,77; 1,42); p=0,767	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,983
	AFL	187	73 (39,0)	-	-	fixed effect model	I ² (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	53 (29,6)	1,04 (0,66; 1,64); p=0,854	-	-
	AFL	181	52 (28,7)	-	-	-	-
Wylew spojówkowy	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	14 (7,4)	0,75 (0,36; 1,56); p=0,442	0,86 (0,47; 1,58); p=0,632	Cochran Q=0,46(df=1) p=0,500
	AFL	187	18 (9,6)	-	-	fixed effect model	I ² (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	7 (3,9)	1,19 (0,39; 3,60); p=0,762	-	-
	AFL	181	6 (3,3)	-	-	-	-
Męty w ciele szklistym	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	10 (5,3)	2,56 (0,79; 8,30); p=0,118	1,73 (0,67; 4,46); p=0,254	Cochran Q=1,49(df=1) p=0,223
	AFL	187	4 (2,1)	-	-	fixed effect model	I ² (inconsistency)=32,70%
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	2 (1,1)	0,67 (0,11; 4,06); p=0,664	-	-
	AFL	181	3 (1,7)	-	-	-	-

Zaćma	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	9 (4,8)	1,12	-	0,92 (0,43; 1,99); p=0,839 fixed effect model	Cochran Q=0,40(df=1) p=0,529 I ² (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	8 (4,3)	(0,42; 2,96); p=0,821			
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 179	4 (2,2)	0,67			
	KITE (Brown 2022)	AFL 181	6 (3,3)	(0,18; 2,40); p=0,535			
Odwartwienie ciała szklistego	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	8 (4,2)	8,22	NNH=28 (14; 199)	3,43 (0,83; 14,10); p=0,088 fixed effect model	Cochran Q=2,70(df=1) p=0,100 I ² (inconsistency)=62,93%
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	1 (0,5)	(1,02; 66,39); p=0,048			
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 179	0 (0)	0,33			
	KITE (Brown 2022)	AFL 181	1 (0,6)	(0,01; 8,27); p=0,502			
Wzrost ciśnienia śródgałkowego	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	6 (3,2)	13,36	-	1,90 (0,05; 78,87); p=0,736 random effect model	Cochran Q=4,12(df=1) p=0,05 I ² (inconsistency)=74%
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	0 (0)	(0,74; 240,55); p=0,079			
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 179	1 (0,6)	0,33			
	KITE (Brown 2022)	AFL 181	3 (1,7)	(0,03; 3,24); p=0,343			
Cukrzycowy obrzęk siatkówki	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	5 (2,6)	1,67	-	1,40 (0,44; 4,47); p=0,566 fixed effect model	Cochran Q=0,16(df=1) p=0,689 I ² (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	3 (1,6)	(0,39; 7,08); p=0,489			
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 179	2 (1,1)	1,01			
	KITE (Brown 2022)	AFL 181	2 (1,1)	(0,14; 7,26); p=0,991			
Zespół suchego oka	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	5 (2,6)	1,67	-	1,21 (0,52; 2,84); p=0,660 fixed effect model	Cochran Q=0,30(df=1) p=0,586 I ² (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	3 (1,6)	(0,39; 7,08); p=0,489			
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 179	7 (3,9)	1,01			
	KITE (Brown 2022)	AFL 181	7 (3,9)	(0,35; 2,95); p=0,983			
Podrażnienie oka	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	5 (2,6)	1,67	-	1,50 (0,42; 5,38); p=0,532 fixed effect model	Cochran Q=0,10(df=1) p=0,755 I ² (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	3 (1,6)	(0,39; 7,08); p=0,489			
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 179	1 (0,6)	1,01			
	KITE (Brown 2022)	AFL 181	1 (0,6)	(0,06; 16,29); p=0,994			
Zapalenie rogówki	KESTREL	BRO 189	4 (2,1)	-	-	-	-

	(Brown 2022)	AFL 187	3 (1,6)	1,33 (0,29; 6,01); p=0,714	
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	-	-	
	AFL 181	-	-	-	
Ból oka	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	3 (1,6)	0,99 (0,20; 4,97); p=0,990	1,52 (0,53; 4,30); p=0,434
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	3 (1,6)	-	Cochran Q=0,45(df=1) p=0,502
	BRO 179	6 (3,4)	2,06 (0,51; 8,36); p=0,313	-	I ² (inconsistency)=0,00%
	AFL 181	3 (7,1)	-	-	fixed effect model
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	3 (1,6)	7,08 (0,36; 138,97); p=0,198	-
Punkcikowate zapalenie rogówki	KITE (Brown 2022)	AFL 187	0 (0)	-	-
	BRO 179	-	-	-	-
	AFL 181	-	-	-	-
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	2 (1,1)	0,32 (0,06; 1,62); p=0,169	0,55 (0,18; 1,65); p=0,287
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	6 (3,2)	-	Cochran Q=0,97(df=1) p=0,325
Obniżenie ostrości wzroku	BRO 179	3 (1,7)	1,01 (0,20; 5,08); p=0,989	-	I ² (inconsistency)=0,00%
	AFL 181	3 (1,7)	-	-	fixed effect model
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	1 (0,5)	0,49 (0,04; 5,47); p=0,564	1,34 (0,30; 6,00); p=0,704
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	2 (1,1)	-	Cochran Q=1,17(df=1) p=0,278
	BRO 179	3 (1,7)	3,07 (0,32; 29,78); p=0,334	-	I ² (inconsistency)=14,87%
Wysięk siatkówkowy	AFL 181	1 (0,6)	-	-	fixed effect model
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	1 (0,5)	0,99 (0,06; 15,94); p=0,994	0,50 (0,09; 2,74); p=0,424
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	1 (0,5)	-	Cochran Q=0,35(df=1) p=0,552
	BRO 179	1 (0,6)	0,33 (0,03; 3,24); p=0,343	-	I ² (inconsistency)=0,00%
	AFL 181	3 (1,7)	-	-	fixed effect model
Przekrwienie spojówek	BRO 189	0 (0)	-	0,33	-

	(Brown 2022)	AFL 187	1 (0,5)	(0,01; 8,12); p=0,498		
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	-	-		
	(Brown 2022)	AFL 181	-	-		
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	0 (0)	0,11		
	(Brown 2022)	AFL 187	4 (2,1)	(0,01; 2,01); p=0,136	0,40 (0,08; 2,05); p=0,270 fixed effect model	
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	1 (0,6)	3,03		
	(Brown 2022)	AFL 181	0 (0)	(0,12; 74,39); p=0,498	Cochran Q=2,31(df=1) p=0,129 I ² (inconsistency)=56,65%	
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	0 (0)	-		
	(Brown 2022)	AFL 187	0 (0)	-		
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	3 (1,7)	7,15		
	(Brown 2022)	(AFL 181	0 (0)	(0,36; 138,97); p=0,198		
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	3 (1,6)	7,08	5,81 (1,02; 33,27); p=0,048 fixed effect model	
	(Brown 2022)	AFL 187	0 (0)	(0,36; 138,96); p=0,187	Cochran Q=0,03(df=1) p=0,867 I ² (inconsistency)=0,00%	
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	5 (2,8)	5,17		
	(Brown 2022)	AFL 181	1 (0,6)	(0,60; 44,72); p=0,135	NNH=53 (28;418)	
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	-	-		
	(Brown 2022)	AFL 187	-	-		
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	4 (2,2)	9,25		
	(Brown 2022)	AFL 181	0 (0)	(0,50; 171,86); p=0,136		
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	2 (1,1)	0,49		
	(Brown 2022)	AFL 187	4 (2,1)	(0,09; 2,70); p=0,413	0,86 (0,29; 2,57); p=0,381 Cochran Q=0,77(df=1) I ² (inconsistency)=0,00%	
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	4 (2,2)	1,36		
	(Brown 2022)	AFL 181	3 (1,7)	(0,30; 6,15); p=0,693		
	Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane w badanym oku według podziału PT (ang. Preferred Term) – zaburzenia oka					
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	2 (1,1)	0,49		
	(Brown 2022)	AFL 187	4 (2,1)	(0,09; 2,70); p=0,413	0,86 (0,29; 2,57); p=0,381 Cochran Q=0,77(df=1) I ² (inconsistency)=0,00%	
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	4 (2,2)	1,36		
	(Brown 2022)	AFL 181	3 (1,7)	(0,30; 6,15); p=0,693		
	Ogółem					

Torbiel spojówki	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	2 (1,1)	0,49 (0,09; 2,70); p=0,413	0,66 (0,19; 2,36); p=0,525 fixed effect model Cochran Q=0,30(df=1) p=0,585 I ² (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	4 (2,1)	-	
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 179	2 (1,1)	1,01 (0,14; 7,26); p=0,991	
	KITE (Brown 2022)	AFL 181	2 (1,1)	-	
Cukrzycowy obrzęk siatkówki	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	1 (0,5)	3, 01 (0,12; 74,67); p=0, 502	-
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	0 (0)	-	
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 179	-	-	
	KITE (Brown 2022)	AFL 181	-	-	
Pterygium	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	1 (0,5)	3, 01 (0,12; 74,67); p=0, 502	-
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	0 (0)	-	
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 179	-	-	
	KITE (Brown 2022)	AFL 181	-	-	
Męty w ciele szklistym	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	1 (0,5)	3, 01 (0,12; 74,67); p=0, 502	-
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	0 (0)	-	
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 179	-	-	
	KITE (Brown 2022)	AFL 181	-	-	
Zaćma	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	0 (0)	0,14 (0,01; 2,71); p= 0,193	-
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	3 (1,6)	-	
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 179	-	-	
	KITE (Brown 2022)	AFL 181	-	-	
Jaskra	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	0 (0)	-	-
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	0 (0)	-	
	KESTREL (Brown 2022)	BRO 179	1 (0,6)	3,01 (0,12; 74,67); p=0,502	
	KITE (Brown 2022)	AFL 181	0 (0)	-	
Zwłóknienie płamki żółtej	KESTREL	BRO 189	0 (0)	-	-

	(Brown 2022)	AFL	187	0 (0)	
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	-	
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	181	-	
Obrzęk płamki	(Brown 2022)	BRO	189	0 (0)	
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	0 (0)	
	KESTREL (Brown 2022)	BRO	179	-	
Pólpasiec oczny	(Brown 2022)	AFL	181	-	
	KITE (Brown 2022)	BRO	189	-	
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	187	-	
Uszkodzenie nerwu wzrokowego (zaburzenia)	(Brown 2022)	BRO	179	1 (0,6)	3,01 (0,12; 74,67); p=0,502
	KITE (Brown 2022)	AFL	181	0 (0)	
	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	0 (0)	
Niedrożność naczyń siatkówki	(Brown 2022)	AFL	187	0 (0)	
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	-	
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	181	-	
Odwartwienie siatkówki (ang. <i>retinal detachment</i>)	(Brown 2022)	BRO	189	0 (0)	OR=0,33 (0,03; 3,20) p=0,340 fixed effect model
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	1 (0,5)	(0,01; 8,12); p=0,498
	KESTREL (Brown 2022)	BRO	179	0 (0)	0,33 (0,01; 8,27); p=0,498
Przedarcie siatkówki	(Brown 2022)	AFL	181	1 (0,5)	
	KITE (Brown 2022)	BRO	189	-	
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	187	-	
					Cochran Q=0,00(df=1) p=0,998 I ² (inconsistency)=0,00%

Zapalenie naczyń siatkówki	KITE (Brown 2022)	BRO 179	0 (0)	0,33 (0,01; 8,12); p=0,498	-				
	KESTREL (Brown 2022)	AFL 181	1 (0,6)						
	KITE (Brown 2022)	BRO 189	0 (0)						
	KESTREL (Brown 2022)	AFL 187	0 (0)						
Zakrzepica żył siatkówki	KITE (Brown 2022)	BRO 179	-						
	KESTREL (Brown 2022)	AFL 181	-						
	KITE (Brown 2022)	BRO 189	0 (0)						
	KESTREL (Brown 2022)	AFL 187	0 (0)						
Zapalenie błony naczyniowej oka	KITE (Brown 2022)	BRO 179	1 (0,6)	0,99 (0,06; 15,94); p=0,994	-				
	KESTREL (Brown 2022)	AFL 181	1 (0,6)						
	KITE (Brown 2022)	BRO 189	0 (0)						
	KESTREL (Brown 2022)	AFL 187	0 (0)						
Zapalenie ciała szklonego	KITE (Brown 2022)	BRO 179	-						
	KESTREL (Brown 2022)	AFL 181	-						
	KITE (Brown 2022)	BRO 189	0 (0)						
	KESTREL (Brown 2022)	AFL 187	0 (0)						
Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane w badanym oku według podziału PT (ang. Preferred Term) – zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
Ogółem	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	0 (0)	0,33 (0,01; 8,12); p=0,498	-	1,00 (0,17; 5,82); p=0,996	Cochran Q=0,79(df=1) p=0,373		
	KITE (Brown 2022)	AFL 187	1 (0,5)			fixed effect I ² (inconsistency)=0,00%			
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	2 (1,1)	2,03 (0,18; 22,63); p=0,564					
	KESTREL (Brown 2022)	AFL 181	1 (0,6)						
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	KITE (Brown 2022)	BRO 189	0 (0)	0,13 (0,00; 6,75); p=0,315	-	0,51 (0,05; 4,96); p=0,566	Cochran Q=0,68(df=1) p=0,409		
	KESTREL (Brown 2022)	AFL 187	1 (0,5)			I ² (inconsistency)=0,00%			
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	52 tyg.						
	KESTREL (Brown 2022)	AFL 181	1 (0,6)						

Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejś z grup według podziału PT (ang. Preferred Term)						
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	1 (0,6)	1,01 (0,06; 16,23); p=0,994	-	fixed effect model
Ogółem	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	128 (67,7)	1,12 (0,73; 1,72); p=0,610	-	0,85 (0,50; 1,46); p=0,558 Cochran Q=3,07(df=1)
		AFL 187	122 (65,2)			Random effect model I^2 (inconsistency)=67,44%
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	108 (60,3)	0,65 (0,42; 1,00); p=0,051	-	
		AFL 181	127 (70,2)			
Nadciśnienie	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	17 (9,0)	1,06 (0,52; 2,16); p=0,881	-	1,17 (0,67; 2,01); p=0,583 Cochran Q=0,17(df=1)
		AFL 187	16 (8,6)			Fixed effect model I^2 (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	13 (7,3)	1,34 (0,57; 3,14); p=0,502	-	
		AFL 181	10 (5,5)			
Zapalenie nosogardzieli	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	16 (8,5)	1,24 (0,58; 2,65); p=0,583	-	1,09 (0,62; 1,91); p=0,612 Cochran Q=0,26(df=1)
		AFL 187	13 (7,0)			Fixed effect model I^2 (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	11 (6,1)	0,92 (0,40; 2,15); p=0,851	-	
		AFL 181	12 (6,6)			
Infekcje dróg moczowych	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	15 (7,9)	2,22 (0,88; 5,57); p=0,090	-	0,81 (0,06; 11,44); p=0,873 Cochran Q=3,12(df=1)
		AFL 187	7 (3,7)			Random effect model I^2 (inconsistency)=67,94%
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	0 (0)	0,14 (0,01; 2,77); p=0,197	-	
		AFL 181	3 (1,7)			
Kaszel	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	8 (4,2)	0,99 (0,36; 2,69); p=0,983	-	0,84 (0,37; 1,90); p=0,672 Cochran Q=0,31(df=1)
		AFL 187	8 (4,3)			Fixed effect model I^2 (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	3 (1,7)	0,60 (0,14; 2,55); p=0,489	-	
		AFL 181	5 (2,8)			
Anemia	KESTREL (Brown 2022)	BRO 189	7 (3,7)	0,99 (0,34; 2,88); p=0,984	-	0,78 (0,35; 1,74); p=0,508 Cochran Q=0,44(df=1)
		AFL 187	7 (3,7)			I^2 (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	BRO 179	5 (2,8)			
		AFL 181	5 (2,8)			

Ból głowy	KITE (Brown 2022)	BRO	179	4 (2,2)	0,57 (0,16; 1,98); p=0,374	-	Fixed effect model		
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	181	7 (3,9)					
	KITE (Brown 2022)	BRO	189	7 (3,7)	3,56 (0,73; 17,35); p=0,117	-	1,89 (0,75; 4,80); p=0,180	Cochran Q=1,12(df=1) p=0,290	
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	187	2 (1,1)			Fixed effect model	I ² (inconsistency)=10,52%	
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	6 (3,4)	1,22 (0,37; 4,07); p=0,746	-			
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	181	5 (2,8)					
Odwodnienie	KITE (Brown 2022)	BRO	189	6 (3,2)	13,36 (0,74; 240, 56); p=0,079	-	-	-	
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	0(0)					
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	-	-	-			
	KITE (Brown 2022)	AFL	181	-					
Biegunka	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	6 (3,2)	1,50 (0,42; 5,40); p=0,535	-	0,90 (0,36; 2,23); p=0,816	Cochran Q=1,30(df=1) p=0,254	
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	4 (2,1)			Fixed effect model	I ² (inconsistency)=23,03%	
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	3 (1,7)	0,50 (0,12; 2,02); p=0,328	-			
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	181	6 (3,3)					
	KITE (Brown 2022)	BRO	189	6 (3,2)	2,01 (0,50; 8,16); p=0,328	-	1,44 (0,54; 3,83); p=0,464	Cochran Q=0,46(df=1) p=0,497	
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	3 (1,6)			Fixed effect model	I ² (inconsistency)=0,00%	
Grypa	KITE (Brown 2022)	BRO	179	4 (2,2)	1,01 (0,25; 4,11); p=0,987	-			
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	181	4 (2,2)					
	KITE (Brown 2022)	BRO	189	6 (3,2)	3,03 (0,60; 15,22); p=0,178	-	2,45 (0,85; 7,03); p=0,095	Cochran Q=0,13(df=1) p=0,722	
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	187	2 (1,1)			Fixed effect model	I ² (inconsistency)=0,00%	
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	6 (3,4)	2,06 (0,51; 8,36); p=0,313	-			
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	181	3 (1,3)					
Gorączka	KITE (Brown 2022)	BRO	189	5 (2,6)	2,51 (0,48; 13,12); p=0,274	-	2,28 (0,70; 7,47); p=0,174	Cochran Q=0,03(df=1) p=0,865	
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	187	2 (1,1)				I ² (inconsistency)=0,00%	
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	4 (2,2)	2,05	-			

Zapalenie oskrzeli	(Brown 2022)	AFL	181	2 (1,1)	(0,37; 11,31); p=0,412	Fixed effect model
	KESTREL	BRO	189	5 (2,6)	1,24	1,59
	(Brown 2022)	AFL	187	4 (2,1)	(0,33; 4,70); p=0,748	(0,61; 4,14) p=0,344
	KITE	BRO	179	6 (3,4)	2,06	Cochran Q=0,26(df=1) p=0,609
Cukrzyca	(Brown 2022)	AFL	181	3 (1,3)	(0,51; 8,36); p=0,313	Fixed effect model I ² (inconsistency)=0,00%
	KESTREL	BRO	189	5 (2,6)	1,67	1,22
	(Brown 2022)	AFL	187	3 (1,6)	(0,39; 7,08); p=0,489	(0,35; 4,28); p=0,759
	KITE	BRO	179	0 (0)	0,33	Fixed effect model I ² (inconsistency)=0,00%
Nudności	(Brown 2022)	AFL	181	1 (0,6)	(0,01; 8,27); p=0,502	Fixed effect model
	KESTREL	BRO	189	5 (2,6)	2,51	2,35
	(Brown 2022)	AFL	187	2 (1,1)	(0,48; 13,12); p=0,274	(0,60; 9,18); p=0,218
	KITE	BRO	179	2 (1,1)	2,03	Fixed effect model I ² (inconsistency)=0,00%
Infekcje górnych dróg oddechowych	(Brown 2022)	AFL	181	1 (0,6)	(0,18; 22,63); p=0,564	Fixed effect model
	KESTREL	BRO	189	5 (2,6)	2,51	2,54
	(Brown 2022)	AFL	187	2 (1,1)	(0,48; 13,12); p=0,274	(0,79; 8,18); p=0,118
	KITE	BRO	179	5 (2,8)	2,57	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,985
Wymioty	(Brown 2022)	AFL	181	2 (1,1)	0,49; 13,43); p=0,263	Fixed effect model I ² (inconsistency)=0,00%
	KESTREL	BRO	189	5 (2,6)	2,51	0,78
	(Brown 2022)	AFL	187	2 (1,1)	(0,48; 13,12); p=0,274	(0,05; 13,17); p=0,862
	KITE	BRO	179	0 (0)	0,14	Random effect model I ² (inconsistency)=65,03%
Wzrost ciśnienia tętniczego	(Brown 2022)	AFL	181	3 (1,7)	(0,01; 2,77); p=0,197	Fixed effect model
	KESTREL	BRO	189	4 (2,1)	1,33	1,00
	(Brown 2022)	AFL	187	3 (1,6)	(0,29; 6,01); p=0,714	(0,32; 3,13); p=0,998
	KITE	BRO	179	2 (1,1)	0,67	Cochran Q=0,32(df=1) p=0,570
	(Brown 2022)	AFL	181	3 (1,7)	(0,11; 4,06); p=0,664	Fixed effect model I ² (inconsistency)=0,00%

Depresja	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	4 (2,1)	2,00 (0,36; 11,05); p=0,427	1,67 (0,40; 7,05); p=0,486	Cochran Q=0,17(df=1) p=0,682
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	2 (1,1)	-	Fixed effect model I ² (inconsistency)=0,00%	
Zawał mięśnia sercowego	KESTREL (Brown 2022)	BRO	179	1 (0,6)	1,01 (0,06; 16,29); p=0,994	1,50 (0,25; 9,04); p=0,273	Cochran Q=2,26(df=1) p=0,132
	KITE (Brown 2022)	AFL	181	1 (0,6)	-	Fixed effect model I ² (inconsistency)=55,85%	
Zapalenie płuc	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	4 (2,1)	0,99 (0,24; 4,02); p=0,988	0,62 (0,20; 1,91); p=0,398	Cochran Q=1,09(df=1) p=0,296
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	4 (2,1)	-	Fixed effect model I ² (inconsistency)=8,31%	
Cukrzyca typu 2	KESTREL (Brown 2022)	BRO	179	1 (0,6)	0,25 (0,03; 2,25); p=0,215	1,67 (0,40; 7,05); p=0,846	Cochran Q=0,17(df=1) p=0,682
	KITE (Brown 2022)	AFL	181	4 (2,2)	-	Fixed effect model I ² (inconsistency)=0,00%	
Ból stawów	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	4 (2,1)	2,00 (0,36; 11,05); p=0,427	0,55 (0,18; 1,66); p=0,287	Cochran Q=0,29(df=1) p=0,588
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	2 (1,1)	-	Fixed effect model I ² (inconsistency)=0,00%	
Przewlekła choroba nerek	KESTREL (Brown 2022)	BRO	179	1 (0,6)	1,01 (0,06; 16,29); p=0,994	0,75 (0,26; 2,17); p=0,591	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,984
	KITE (Brown 2022)	AFL	181	1 (0,6)	-	Fixed effect model I ² (inconsistency)=0,00%	
Alergia sezonowa	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	3 (1,6)	0,74 (0,16; 3,34); p=0,693	0,75 (0,26; 2,17); p=0,591	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,984
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	4 (2,1)	-	Fixed effect model I ² (inconsistency)=0,00%	
Alergia sezonowa	KESTREL (Brown 2022)	BRO	179	3 (1,7)	0,74 (0,17; 3,42); p=0,715	0,75 (0,26; 2,17); p=0,591	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,984
	KITE (Brown 2022)	AFL	181	4 (2,2)	-	Fixed effect model I ² (inconsistency)=0,00%	
Alergia sezonowa	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	3 (1,6)	-	-	-
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	4 (2,1)	-	-	-

	(Brown 2022)	AFL	187	4 (2,1)	0,74 (0,16; 3,34); p=0,693	
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	-	-	
Migrena	KESTREL (Brown 2022)	AFL	181	-	-	
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	1 (0,5)	0,24 (0,03; 2,20); p=0,455	
Hiperlipidemia	KESTREL (Brown 2022)	AFL	187	4 (2,1)	-	
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	-	-	
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	KESTREL (Brown 2022)	AFL	181	-	-	
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	6 (3,4)	3,10 (0,62; 15,59); p=0,545	
Obrzęk obwodowy	KESTREL (Brown 2022)	AFL	187	2 (1,1)	0,20 (0,01; 4,11); p=0,294	1,21 (0,05; 29,33); p=0,907 Cochran Q=2,97(df=1) p=0,085 I ² (inconsistency)=66,29%
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	5 (2,8)	5,17 (0,60; 44,72); p=0,135	Random effect mode
Zwiększony poziom hemoglobiny glikozylowanej	KESTREL (Brown 2022)	AFL	181	1 (0,6)	0,99 (0,20; 4,97); p=0,990	1,61 (0,52; 4,97); p=0,405 Cochran Q=0,66(df=1) p=0,417
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	5 (2,8)	2,57 (0,49; 13,43); p=0,263	Fixed effect model I ² (inconsistency)=0,00%
Przewlekłe choroby nerek	KESTREL (Brown 2022)	AFL	181	2 (1,1)	0,14 (0,01; 2,71); p=0,193	0,60 (0,18; 1,94); p=0,392 Cochran Q=1,46(df=1) p=0,227
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	4 (2,2)	1,01 (0,25; 4,11) p=0,987	Fixed effect model I ² (inconsistency)=31,63%
	KESTREL	BRO	189	3 (1,6)	-	

Nefropatia cukrzycowa	(Brown 2022)	AFL	187	4 (2,1)	0,74 (0,16; 3,34); P=0,693	0,75 (0,26; 2,17) p=0,594 Fixed effect model	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,984 I ² (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	3 (1,7)	0,75 (0,17; 3,43); p=0,715	-	-
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	181	4 (2,2)	0,99 (0,06; 15,94); p=0,004	0,44 (0,13; 1,44); p=0,175	Cochran Q=0,39(df=1) p=0,531 I ² (inconsistency)=0,00%
Obecność białka w moczu	KITE (Brown 2022)	BRO	179	3 (1,7)	0,37 (0,10; 1,41); p=0,145	-	-
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	181	8 (4,4)	-	-	-
	KITE (Brown 2022)	BRO	189	0 (0)	-	-	-
Astenia	KESTREL (Brown 2022)	AFL	187	0 (0)	0,40 (0,08; 2,08); p=0,274	-	-
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	2 (1,1)	0,33 (0,01; 8,12); p=0,498	0,27 (0,04; 1,66); p=0,158	Cochran Q=0,02(df=1) p=0,886 I ² (inconsistency)=0,00%
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	181	5 (2,8)	0,25 (0,03; 2,25); p=0,215	0,50 (0,12; 2,00); p=0,328	-
Wzrost stężenia trójglicerydów	KITE (Brown 2022)	BRO	179	1 (0,6)	1,99 (0,18; 22,13); p=0,576	-	-
	KESTREL (Brown 2022)	AFL	187	1 (0,5)	0,20 (0,02; 1,71); p=0,141	0,392 Fixed effect model	Cochran Q=1,97(df=1) p=0,160 I ² (inconsistency)=49,34%
	KITE (Brown 2022)	BRO	181	4 (2,2)	3,00 (0,31; 29,11); p=0,343	0,80 (0,21; 3,00); p=0,740	-
Niewydolność serca	KESTREL (Brown 2022)	BRO	179	1 (0,6)	0,25 (0,03; 2,25); p=0,215	-	-
	KITE (Brown 2022)	AFL	181	4 (2,2)	0,99	-	-
	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	1 (0,5)	-	-	-
Dna moczanowa	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	1 (0,5)	-	-	-

		AFL 187		1 (0,5)		(0,06; 15,94); p=0,994		0,33 (0,07; 1,65); p=0,177		Cochran Q=0,82(df=1) p=0,367	
Białkomoc	(Brown 2022)	AFL	187	1	(0,5)						
	KITE	BRO	179	1	(0,6)						
	(Brown 2022)	AFL	181	5	(2,8)						I ² (inconsistency)=0,00%
	KESTREL	BRO	189	2	(1,1)						
	(Brown 2022)	AFL	187	0	(0)						Cochran Q=3,60(df=1) p=0,058
	KITE	BRO	179	1	(0,6)						Random I ² (inconsistency)=72,19%
(Brown 2022)	AFL	181	7	(3,9)						effect model p=0,067	
Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA†											
Ogółem	KESTREL	BRO	189	35	(18,5)						
	(Brown 2022)	AFL	187	37	(19,8)						Cochran Q=0,18(df=1) p=0,668
	KITE	BRO	179	30	(16,8)						I ² (inconsistency)=0,00%
	(Brown 2022)	AFL	181	37	(20,4)						fixed effects model
	KESTREL	BRO	189	1	(0,5)						
	(Brown 2022)	AFL	187	1	(0,5)						Cochran Q=0,13(df=1) p=0,718
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	KITE	BRO	179	1	(0,6)						I ² (inconsistency)=0,00%
	(Brown 2022)	AFL	181	2	(1,1)						Fixed effect model
	KESTREL	BRO	189	9	(4,8)						
	(Brown 2022)	AFL	187	8	(4,3)						Cochran Q=2,63(df=1) p=0,105
	KITE	BRO	179	3	(1,7)						I ² (inconsistency)=62,02%
	(Brown 2022)	AFL	181	10	(5,5)						Fixed effect model
Zaburzenia serca	KESTREL	BRO	189	-	-						
	(Brown 2022)	AFL	187	-	-						
	KITE	BRO	179	0	(0)						
	(Brown 2022)	AFL	181	1	(0,6)						
	KESTREL	BRO	189	0	(0)						
	(Brown 2022)	AFL	187	0	(0)						
Zaburzenia ucha i błędnika	KITE	BRO	179	0	(0)						
	(Brown 2022)	AFL	181	1	(0,6)						
	KESTREL	BRO	189	0	(0)						
	(Brown 2022)	AFL	187	0	(0)						
	KITE	BRO	179	0	(0)						
	(Brown 2022)	AFL	181	1	(0,6)						
Zaburzenia endokrynologiczne	KESTREL	BRO	189	0	(0)						
	(Brown 2022)	AFL	187	0	(0)						
	KITE	BRO	179	0	(0)						
	(Brown 2022)	AFL	181	1	(0,6)						
	KESTREL	BRO	189	0	(0)						
	(Brown 2022)	AFL	187	0	(0)						

Zaburzenia żołądka i jelit	(Brown 2022)	AFL	187	1 (0,5)	(0,01; 8,12); p=0,498	0,33 (0,03; 3,20); p=0,340	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,998
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	0 (0)	0,33 (0,01; 8,27); p=0,502	Fixed effect model	I ² (inconsistency)=0,00%
	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	3 (1,6)	3,00 (0,31; 29,11); p=0,343	0,77 (0,19; 3,15); p=0,722	Cochran Q=2,62(df=1) p=0,106
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	1 (0,5)	0,14 (0,01; 2,77); p=0,197	Fixed effect model	I ² (inconsistency)=61,83%
Zaburzenia ogólne i w miejscu iniekcji	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	1 (0,5)	0,99 (0,06;15,94); p=0,994	3,02 (0,48; 19,15); p=0,242	Cochran Q=0,94(df=1) p=0,331
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	1 (0,5)	7,17 (0,37;138,52); p=0,193	Fixed effect model	I ² (inconsistency)=0,00%
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	2 (1,1)	1,99 (0,18; 22,13); p=0,567	0,71 (0,14; 3,63); p=0,682	Cochran Q=1,37(df=1) p=0,241
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	1 (0,5)	0,20 (0,01; 4,20); p=0,299	Fixed effect model	I ² (inconsistency)=27,11%
Zaburzenia układu immunologicznego	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	-	-	-	-
	KITE (Brown 2022)	AFL	187	-	-	-	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	KESTREL (Brown 2022)	BRO	179	1 (0,6)	3,03 (0,12; 74,39); p=0,498	0,92 (0,41; 2,05); p=0,840	Cochran Q=0,96(df=1) p=0,328
	KITE (Brown 2022)	AFL	181	0 (0)	0,62 (0,20; 1,94); p=0,412	Fixed effect model	I ² (inconsistency)=0,00%
	KESTREL	BRO	189	2 (1,1)	-	-	-

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	(Brown 2022)	AFL	187	4 (2,1)	0,49 (0,09; 2,70); p=0,413	0,49 (0,12; 1,99); p=0,321 Fixed effect model	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,986 I ² (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	BRO AFL	179 181	1 (0,6) 2 (1,1)	0,50 (0,05; 5,60); p=0,576	-	-
Investigations	KESTREL (Brown 2022)	BRO AFL	189 187	0 (0) 0 (0)	-	-	-
	KITE (Brown 2022)	BRO AFL	179 181	- -	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	KESTREL (Brown 2022)	BRO AFL	189 187	5 (2,6) 1 (0,5)	5,05 (0,58; 43,68); p=0,141	3,54 (0,73; 17,16); p=0,116 Fixed effect model	Cochran Q=0,31(df=1) p=0,579 I ² (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	BRO AFL	179 181	2 (1,1) 1 (0,6)	2,03 (0,18; 22,63); p=0,564	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	KESTREL (Brown 2022)	BRO AFL	189 187	0 (0) 3 (1,6)	0,14 (0,01; 2,71); p=0,193	0,55 (0,12; 2,61); p=0,455 Fixed effect model	Cochran Q=1,95(df=1) p=0,163 I ² (inconsistency)=48,63%
	KITE (Brown 2022)	BRO AFL	179 181	2 (1,1) 1 (0,6)	2,03 (0,18; 22,63); p=0,564	-	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	KESTREL (Brown 2022)	BRO AFL	189 187	5 (2,6) 2 (1,1)	2,51 (0,48; 13,12); p=0,274	1,51 (0,53; 4,30); p=0,433 Fixed effect model	Cochran Q=0,68(df=1) p=0,410 I ² (inconsistency)=0,00%
	KITE (Brown 2022)	BRO AFL	179 181	4 (2,2) 4 (2,2)	1,01 (0,25; 4,11); p=0,987	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	KESTREL (Brown 2022)	BRO AFL	189 187	2 (1,1) 8 (4,3)	0,24 (0,05; 1,14); p=0,073	0,53 (0,21; 1,34); p=0,182 Fixed effect model	Cochran Q=2,01(df=1) p=0,156 I ² (inconsistency)=50,20%
	KITE (Brown 2022)	BRO AFL	179 181	5 (2,8) 5 (2,8)	1,01 (0,29; 3,56); p=0,986	-	-
Zaburzenia psychiczne	KESTREL	BRO	189	0 (0)	-	-	-

	(Brown 2022)	AFL	187	1 (0,5)	0,33 (0,01; 8,12); p=0,498	
	KITE (Brown 2022)	BRO	179	-	-	
	AFL	181	-	-	-	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	KESTREL (Brown 2022)	BRO	189	4 (2,1)	0,65 (0,18; 2,35); p=0,513	0,59 (0,21; 1,65); p=0,314 Fixed effect model
	AFL	187	6 (3,2)	-	-	Cochran Q=0,06(df=1) p=0,807 I ² (inconsistency)=0,00%
	BRO	179	2 (1,1)	-	0,50 (0,09; 2,76); p=0,427	
Zaburzenia układu rozrodczego oraz piersi	AFL	181	4 (2,2)	-	-	
	BRO	189	0 (0)	-	-	
	AFL	187	0 (0)	-	-	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersi	BRO	179	0 (0)	0,33 (0,01; 8,27); p=0,502	-	
	AFL	181	1 (0,6)	-	-	
	BRO	189	5 (2,6)	1,67 (0,39; 7,08); p=0,489	1,40 (0,44; 4,47); p=0,566 Fixed effect model	Cochran Q=0,16(df=1) p=0,689 I ² (inconsistency)=0,00%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	AFL	187	3 (1,6)	1,01 (0,14; 7,26); p=0,991	-	
	BRO	179	2 (1,1)	-	-	
	AFL	181	2 (1,1)	-	-	
Zaburzenia naczyń	BRO	189	1 (0,5)	0,99 (0,06; 15,94); p=0,994	-	
	AFL	187	1 (0,5)	-	-	
	BRO	179	-	-	-	
	AFL	181	-	-	-	
	BRO	189	7 (3,7)	1,76 (0,51; 6,11); p=0,374	1,86 (0,68; 5,07); p=0,229 Fixed effect model	Cochran Q=0,02(df=1) p=0,889 I ² (inconsistency)=0,00%
	AFL	187	4 (2,1)	-	-	
	BRO	179	4 (2,2)	2,05 (0,37; 11,32); p=0,412	-	
	AFL	181	-	-	-	
	BRO	189	-	-	-	

AFL 181 2 (1,1)

BRO – brolicizumab; AFL – aflibercept; AEs – zdarzenia niepożądane; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane; AESI – zdarzenie niepożądane szczególne (tj. o szczególnym znaczeniu); *Obliczono na podstawie dostępnych danych, ^ Pacjent z wielokrotnym wystąpieniem AE dla preferowanego terminu lub klasy SOC był liczony tylko raz w każdej określonej kategorii, tj. analizowano liczbę/odsetki pacjentów, u których wystąpiło ≥1 zdarzenie niepożądane; ^ negatywny wynik w zakresie obecności kultur bakterii powodujących zapalenie wnętrza gałki ocznej; ^^ pozytywny wynik w zakresie obecności kultur bakterii powodujących zapalenie wnętrza gałki ocznej; & odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie śródgałkowe. Jedynie wśród pacjentów leczonych BRO 6 mg (KESTREL) odnotowano jeden dodatkowy przypadek wystąpienia zapalenia naczyń siatkówki, który nie został dodany do całkowitej liczby pacjentów, u których obserwowano wystąpienie zapalenia śródgałkowego. W przypadku wszystkich pozostałych grup terapeutycznych nie obserwowano przypadków wystąpienia zapalenia naczyń siatkówki; †Termin ze słownika MedDRA wersja 23.1. Raportowane zdarzenia zostały zebrane przez systematyczną ocenę; @ ≥ 1 zdarzenie niepożądane.

Profil bezpieczeństwa brolicizumabu (BRO) w porównaniu z leczeniem afliberceptem (AFL) oceniano w oparciu o wyniki badania *KESTREL* oraz *KITE* dla 52. oraz 100 tygodniowego okresu obserwacji.

Analiza dostępnych danych wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie prawie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji (BRO vs AFL). Brolicizumab jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano **zbliżone odsetki** pacjentów, u których odnotowano wystąpienie **okulistycznych** oraz **nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem** podczas obu analizowanych okresów obserwacji. Obliczone w wyniku metaanalizy badań *KESTREL/KITE* ilorazy szans wystąpienia:

- **okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem** podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji wynoszą kolejno: [1,05 (95%CI: 0,77; 1,42); p=0,767] i [0,97 (95% CI: 0,72; 1,29); p=0,814]. Uzyskane wyniki **nie są istotne statystycznie**;
- **nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem** podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji wynoszą kolejno: OR=0,85 (95% CI: 0,50; 1,46); p=0,558 oraz OR=0,97 (95 %CI: 0,69; 1,37); p=0,861. Uzyskane wyniki **nie są znamienne statystycznie**;
- **ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem** podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji wynoszą kolejno: OR=0,86 (95% CI: 0,29; 2,57); p=0,782 oraz OR=1,51 (95% CI: 0,61; 3,75); p=0,370. Uzyskane wyniki **nie są istotne statystycznie**;
- **ciężkich nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem** podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji wynoszą kolejno: OR=0,85 (95% CI:0,59; 1,23); p=0,396 oraz OR=0,86 (95% CI: 0,63; 1,19); p=0,372. Uzyskane wyniki **nie są znamienne statystycznie**;
- W obu analizowanych okresach obserwacji **nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** w częstości występowania **zgonów** dla 52 tyg. okres obserwacji: OR= 2,02 (95% CI: 0,60; 6,77); p=0,255 oraz 100 tyg. okres obserwacji: OR= 1,34 (95% CI: 0,68; 2,60); p=0,396.

Pomiędzy porównywanymi grupami (BRO vs AFL) **nie obserwowano znamienych statystycznie różnic** w częstości występowania:

- **rezygnacji z badania ogółem**: OR=1,33 (95% CI: 0,79; 2,24); p=0,291;
- **rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych**: OR=0,75 (95% CI: 0,26; 2,17); p= 0,592;
- **utraty pacjentów z leczenia ogółem**: OR=1,38 (95% CI: 0,86; 2,22); p= 0,188;
- **utraty pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych**: OR=0,84 (95% CI: 0,37; 1,91); p=0,862.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESIs) takich jak:

- **zapalenie wnętrza gałki ocznej** podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji wynoszą kolejno: OR=0,51 (95% CI: 0,05; 4,96); p= 0,566 oraz OR=2,10 (95% CI: 0,19; 23,38); p= 0,546. Uzyskane wyniki **nie są istotne statystycznie**;
- **zapalenia śródgałkowego** podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji wynoszą kolejno: OR=2,54 (95% CI: 0,79; 8,15); p=0,118 oraz OR=2,44 (95% CI: 0,85; 7,00); p=0,096. Uzyskane wyniki nie są znamienne statystycznie;
- **niedrożności naczyń siatkówki** podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji wynoszą kolejno: OR=1,96 (95% CI: 0,20; 18,86); p=0,618 oraz OR=2,01 (95% CI: 0,36; 11,03); p=0,430. Uzyskane wyniki **nie są istotne statystycznie**.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla dwóch badań klinicznych *KESTREL/KITE* podczas 52 tyg. okresu obserwacji **nie wskazuje na istotne statystycznie** różnice w szansie wystąpienia okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również poszczególnych okulistycznych zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 2\%$ pacjentów grupie eksperymentalnej (BRO) lub kontrolnej (AFL) takich jak: wylew spojówkowy, męty w ciele szklistym, zaćma, odwarstwienie ciała szklistego, wzrost ciśnienia śródgałkowego, cukrzycowy obrzęk siatkówki, zespół suchego oka, podrażnienie oka, zapalenie rokówki, ból oka, punkcikowate zapalenie rogówki, obniżenie ostrości wzroku, wysiek siatkówkowy, niewyraźne widzenie, przekrwienie spojówek, otarcie rogówki, zapalenie tęczęwki i ciała rzęskowego, oraz świądu oczu.

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań *KESTREL* i *KITE* iloraz szans wystąpienia **zapalenia spojówek** wynosi **5,81 (95% CI: 1,02; 33,16); p=0,048** jest **istotny statystycznie** na korzyść pacjentów leczonych afliberceptem. Niemniej jednak należy podkreślić, iż częstość występowania niniejszego punktu końcowego w obu grupach pacjentów była niska i wynosiła 1,6-2,8% w grupie BRO i poniżej 1% w grupie AFL.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia **okulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych w badanym oku w zakresie zaburzeń oka** ogółem, jak również torbieli spojówki, cukrzycowego obrzęku siatkówki, pterygium, mętów w ciele szklistym, zaćmy, jaskry, półpaśca ocznego, niedrożnych naczyń siatkówki, odwarstwienia siatkówki, przedarcia siatkówki, zapalenia błony naczyniowej oka i zapalenia ciała szklistego **nie jest istotny statystycznie**.

W żadnej z ocenianych grup pacjentów (BRO vs AFL) nie odnotowano przypadków wystąpienia uszkodzenia nerwu wzrokowego, zapalenia naczyń siatkówki, zakrzepicy żył siatkówki oraz zapalenia ciała szklistego.

W obu ocenianych grupach pacjentów BRO vs AFL częstość występowania okulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych w badanym oku w obszarze zakażeń i zarażeń pasożytniczych (ang. *preffered term*) jest niska i wynosi $\leq 1,1\%$. Obliczone w wyniku metaanalizy ilorazy szans wystąpienia ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zapalenia wnętrza gałki ocznej nie wykazują istotności statystycznej.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT (ang. *preffered term*) ogółem, jak również nadciśnienia, zapalenia nosogardzieli, infekcji dróg moczowych, kaszlu, anemii, bólu głowy, odwodnienia, biegunki, grypy, gorączki, bólu pleców, zapalenia oskrzeli, cukrzycy, nudności, infekcji górnych dróg oddechowych, wymiotów, wzrostu ciśnienia tętniczego, depresji, zawału mięśnia sercowego, zapalenia płuc, cukrzycy typu 2, bólu stawów, przewlekłej choroby nerek, alergii sezonowej, migreny, hiperlipidemii, zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, obrzęku obwodowego, zwiększonego poziomu hemoglobiny glikozyłowanej, przewlekłej choroby nerek, nefropatii cukrzycowej, obecności białka w moczu, astenii, wzrostu stężenia trójglicerydów, niewydolności serca, dny moczanowej oraz białkomoczu.

Analizowane opcje terapeutyczne (BRO vs AFL) są porównywalne pod względem wszystkich ocenianych nieokulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacji MedDRA.

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BROLUCIZUMABU WZGLĘDEM RANIBIZUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCOWYM OBRZĘKIEM PLAMKI – ANALIZA POŚREDNIA

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (brolucizumab, BRO) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem, czyli ranibizumabem (RAN).

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących przedmiotowe interwencje, kolejnym krokiem była identyfikacja badań dla wskazanego komparatora (RAN), celem oceny możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*).

W związku z powyższym przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla ranibizumabu w medycznych bazach danych w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego BRO vs RAN przez wspólną grupę referencyjną, mając na uwadze predefiniowane kryteria włączenia badań do analizy (PICOS).

Nie odnaleziono jednak badań umożliwiających przeprowadzenie „*pojedyńczej*” analizy pośredniej dla BRO vs RAN przez wspólną grupę referencyjną we wnioskowanej populacji pacjentów.

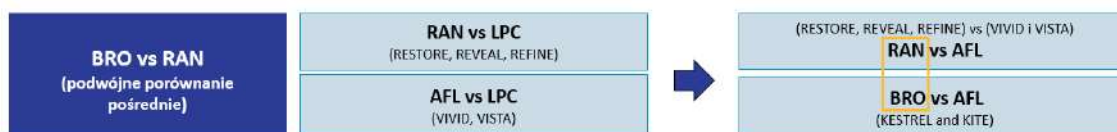
W związku z powyższym, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowego wyszukiwania publikacji dla afliberceptu, w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie „*podwójnej*” analizy pośredniej dla BRO vs RAN przez wspólne grupy referencyjne (LPC oraz AFL).

W ramach dodatkowego wyszukiwania publikacji dla ranibizumabu oraz afliberceptu poszukiwano prób klinicznych najbardziej homogennych względem badań dla brolucizumabu, zarówno pod względem metodologii, populacji, stosowanych interwencji, ocenianych punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji, które pozwoliłyby na przeprowadzenie podwójnego porównania pośredniego dla BRO vs RAN.

Włączeniu do przeglądu podlegały próby kliniczne opublikowane, dostępne w postaci pełnotekstowej.

Podsumowując, w oparciu o szczegółową analizę badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania dla 1) brolucizumabu, jak również dodatkowego wyszukiwania dla 2) ranibizumabu oraz 3) afliberceptu, pod kątem możliwości przeprowadzenia „*podwójnej*” analizy pośredniej, biorąc pod uwagę porównywalność zidentyfikowanych badań (pod kątem metodologii, populacji, stosowanych interwencji, zbieżności definicji w zakresie analizowanych punktów końcowych oraz długości okresów obserwacji), jak również predefiniowane kryteria włączenia (PICOS) zidentyfikowano możliwość przeprowadzenia „*podwójnej*” analizy pośredniej dla BRO vs RAN przez wspólną grupę referencyjną, którą stanowiła: (1) fotokoagulacja laserowa dla uzyskania pierwszego porównania pośredniego RAN vs AFL oraz (2) aflibercept w przypadku drugiego porównania pośredniego BRO vs RAN w wnioskowanej populacji pacjentów wg schematu przedstawionego poniżej.

Wykres 17. Podejście do „podwójnej” analizy pośredniej dla BRO vs RAN przez wspólną grupę referencyjną (fotokoagulacja laserowa; LPC)



Biorąc powyższe pod uwagę do „podwójnej” analizy pośredniej dla BRO vs RAN włączono następujące badania kliniczne:

➤ **W ramieniu BRO:**

- Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa przedstawione w badaniu *KESTREL/KITE*, uwzględnione w publikacji *Brown 2022* [23] – dane dla 52 tygodniowego okresu obserwacji.

Należy podkreślić, iż badania *KESTREL/KITE* to aktualnie jedyne opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych badania kliniczne dla ocenianej interwencji (dawkowanie brolicizumabu zgodnego z ChPL oraz proponowanym programem lekowym) pomimo faktu, iż stosowana uprzednio terapia lekami z grupy anty-VEGF stanowiła kryterium wyłączenia pacjentów z ww. badań.

Autorzy przeglądu rozważyli również możliwość przeprowadzenia podwójnego porównania pośredniego z wykorzystaniem badania *KINGFISHER* (po stronie BRO), w którym populacja pacjentów była zgodna z populacją wnioskowaną (pacjenci leczeni wcześniej lekami anty-VEGF). Głównym powodem, dla którego nie zdecydowano się jednak na włączeniu badania *KINGFISHER* do analizy pośredniej był nieadekwatny schemat dawkowania zarówno BRO, jak i AFL – 1 iniekcja raz na miesiąc przez okres 48 tyg. (dawkowanie BRO oraz AFL niezgodne z ChPL, proponowanym programem lekowym oraz obowiązującym programem lekowym B.120) oraz brak wyników opublikowanych w postaci pełnotekstowej publikacji. Uznano, iż częstszy sposób dawkowania BRO i AFL w badaniu *KINGFISHER* może przelożyć się na uzyskanie lepszych efektów terapii, względem pacjentów włączonych do badań po stronie RAN vs LPC oraz ALF vs LPC.

➤ **W ramieniu RAN:**

- Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa przedstawione w badaniu *RESTORE*, uwzględnione w publikacji *Mitchell 2011* [39] – dane dla 12 miesięcznego okresu obserwacji;
- Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa przedstawione w badaniu *REVEAL*, uwzględnione w publikacji *Ishibashi 2015* [40] – 12 miesięcznego okresu obserwacji;
- Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa przedstawione w badaniu *REFINE*, uwzględnione w publikacji *Li 2019* [41] – 12 miesięcznego okresu obserwacji.

➤ **W ramieniu AFL**

- Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa przedstawione w badaniu *VIVID/VISTA*, uwzględnione w publikacji *Korobelik 2014* [39] – dane dla 12 miesięcznego okresu obserwacji.

6.2. Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego BRO vs RAN

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną brolicizumabu względem ranibizumab konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego.

W celu oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla BRO vs RAN w oparciu o identyfikowane badania kliniczne przeprowadzono szczegółową analizę homogenności zidentyfikowanych prób klinicznych, zarówno pod względem metodologicznym, jak również klinicznym, tak aby odnalezione badania kliniczne spełniały potencjalne kryteria włączenia do przeglądu.

Poszukiwano prób klinicznych najbardziej zbliżonych do siebie pod względem metodologii, charakterystyki wyjściowej pacjentów, stosowanych interwencji, analizowanych punktów końcowych oraz porównywalnych okresów obserwacji.

Ze względu na brak prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie „pojedynczej” pośredniej analizy efektywności klinicznej dla BRO vs RAN przez wspólną grupę referencyjną, kolejnym krokiem była identyfikacja

oraz analiza prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie podwójnej analizy pośredniej BRO vs RAN dla najbardziej homogenicznych względem siebie prób klinicznych.

Biorąc pod uwagę predefiniowane kryteria włączenia badań do przeglądu m.in. w zakresie wnioskowanej populacji, schematu dawkowania ocenianych interwencji, zidentyfikowano możliwość wykonania „podwójnej” analizy pośredniej dla BRO vs RAN przez wspólną grupę referencyjną, którą jest fotokoagulacja laserowa (LPC).

Szczegółowe charakterystyki badań RCT włączonych do zestawienia danych znajdują się w załączniku (Rozdział 13.6.1 oraz 13.6.2).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badań włączonych do analizy pośredniej, celem oceny heterogeniczności porównywanych prób klinicznych:

- Brolicizumab (*KESTREL/KITE*);
- Ranibizumab (*RESTORE, REVEAL, REFINE*);
- Aflibercept (*VIVID/VISTA*).

Tabela 12. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych (KESTREL/KITE vs RESTORE/REVEAL/REFINE vs VIVID/VISTA) – zestawienie danych

Heterogeniczność metodologiczna									
Badanie	Randomizowane badanie kliniczne	Zaslepienie (double-blind)	Rodzaj badania	Liczebność populacji	Okres obserwacji (mies.)	Testowana hipoteza	Analiza ITT	Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Liczba ośrodków
Zidentyfikowane badania dla brolicizumabu (BRO)									
KESTREL [23]	TAK	TAK (double-blind)	Równoległe	BRO: N=189 [^] AFL: N=187 [^]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 52 tyg. ▪ 100 tyg. † 	Non-inferiority*	TAK**	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	118
KITE [23]	TAK	TAK (double-blind)	Równoległe	BRO: N=179 [^] AFL: N=181 [^]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 52 tyg. ▪ 100 tyg. † 	Non-inferiority*	TAK**	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	79
Zidentyfikowane badania dla ranibizumabu (RAN)									
RESTORE [39]	TAK	TAK (double-blind)	Równoległe	RAN: N=116 [^] LPC: N= 111 [^]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 mies. ▪ Do 36 mies. (faza extension) ‡ 	Superiority	NIEŚ	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	73
REVEAL [40]	TAK	TAK (double-blind)	Równoległe	RAN: N=133 [^] LPC: N= 131 [^]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 mies. 	Superiority	NIEŚ	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	52
REFINE [41]	TAK	TAK (double-blind)	Równoległe	RAN: N=307 [^] LPC: N= 77 [^]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 mies. 	Superiority	TAK‡	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	28
Zidentyfikowane badania dla afliberceptu (AFL)									
VISTA [42]	TAK	TAK (double-blind)	Równoległe	RAN: N=151 [^] LPC: N= 154 [^]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 52 tyg. ▪ 100 tyg. † 	Superiority	NIEŚ§	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	54

Heterogeniczność metodologiczna									
Badanie	Randomizowane badanie kliniczne	Zaslepienie (double-blind)	Rodzaj badania	Liczebność populacji	Okres obserwacji (mies.)	Testowana hipoteza	Analiza ITT	Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Liczba ośrodków
VISTA [42]	TAK	TAK (double-blind)	Równoległe	RAN: N=135 [^] LPC: N= 132 [^]	■ 52 tyg. ■ 100 tyg. ‡	Superiority	NIES\$§	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	73

*Dodatkowo testowano hipotezę *superiority* dla punktów końcowych związanych z BCVA, w sytuacji wykazania hipotezy *non inferiority*; ** z wyjątkiem ≥2 stopniowej poprawy w skali DRSS oraz odsetka pacjentów wymagający dawkowania leków co 8 tygodni z powodu aktywności choroby); ***z wyjątkiem ≥2 stopniowej poprawy w skali DRSS; ^ Dotyczy populacji poddani procesowi randomizacji; § analiza skuteczności w populacji FAS (uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥1 stosowaną terapię w badaniu (w tym pozorowaną iniekcję lub pozorowaną laseroterapię) i dla których był dostępny ≥1 wynik BCVA post-baseline; Bezpieczeństwo: analiza *safety set* (uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥1 stosowaną terapię w badaniu i dla których była dostępna ≥1 post-baseline ocenę bezpieczeństwa); §§ Skuteczność: populacja FAS (ang. *full analysis set*) uwzględniającej wszystkich pacjentów poddanych leczeniu, dla których dostępny był co najmniej jeden wynik post-baseline – RESTORE: 115 pts. (99,1%) vs 110 pts. (99,1%); REVEAL: 133 pts. (100%) vs 128 pts (97,7%); REFINE: 307 pts. (100%) vs 77 pts (100%); Bezpieczeństwo: populacja SAS (*safety analysis set*) obejmującej pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie i dla których były dostępne wyniki – RESTORE: 115 pts. (99,1%) vs 110 pts. (99,1%); REVEAL: 133 pts. (100%) vs 128 pts (97,7%); REFINE: 307 pts. (100%) vs 75 pts (97,4%); \$\$\$ Skuteczność: populacja FAS (ang. *full analysis set*) uwzględniającej wszystkich pacjentów poddanych leczeniu, dla których dostępny był co najmniej jeden wynik post-baseline (VISTA: 151 pts. (98,1%) vs 154pts. (98,7%); VIVID: 135 pts. (100%) vs 132 pts (97,8%)); Bezpieczeństwo: populacja SAS (*safety analysis set*) obejmującej pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie i dla których były dostępne wyniki (VISTA: 152 pts. (98,7%) vs 154 pts. (98,7%); VIVID: 135 (100%) vs 133 pts (98,5%); ±W ocenie skuteczności klinicznej ITT zachowana. W ocenie bezpieczeństwa ITT nie zachowana. ‡ Zidentyfikowano publikacje Lang 2013 oraz Schmidt-Erfurh 2014, w których zaprezentowano wyniki fazy *extension* do badania RESTORE podczas okresu obserwacji wynoszącego kolejno: 24 miesiące oraz 36 miesięcy. Ze względu na heterogeniczność metodologiczną (przedłużona faza *extension*, prowadzona bez zaślepienia próby), jak również nieadekwatny sposób przedstawienia wyników (konieczność ukończenia 12-miesięcznej fazy głównej badania; wszyscy pacjenci otrzymywali RAN), stwierdzono brak możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej dla 2-letniego okresu obserwacji, a dane pochodzące z niniejszych publikacji zostały wyłączone z analizy.

Tabela 13. Ocena heterogeniczności klinicznej badań (KESTREL/KITE vs RESTORE/REVEAL/REFINE vs VIVID/VISTA) – zestawienie danych

Charakterystyka populacji/ interwencji	Główne kryteria kwalifikacji pacjentów		Stosowane interwencje	Komparator
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia		
KESTREL [23]	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia badania; • DME obejmujące środek plamki, z centralną grubością siatkówki (CSRT) (mierzoną RPE i ILM) $\geq 20 \mu\text{m}$ w badaniu SD-OCT; • Cukrzyca typu 1 lub typu 2 i poziomem HbA1c $\leq 10\%$; • Leczenie farmakologiczne cukrzycy musi być stabilne w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją (oczekuje się, że leczenie pozostanie stabilne podczas trwania badania); • Wynik BCVA między 78 a 23 literami, przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (przybliżony odpowiednik w skali Snellena od 20/32 do 20/320). 	<p>BADANIA DLA BROLUCIZUMABU (BRO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PDR); • Współistniejące choroby oczu mogące wpłynąć na wyniki leczenia; • Stosowanie uprzednio leków z grupy VEGF • Leczenie kortykosteroidami w ciągu 6 mies. przed randomizacją; • Zastosowanie fotokoagulacja laserowa (ogniskowa/typu "grid" lub panretinalna) w oku badanym w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; • Przebyte operacje witreoretinalne w badanym oku, • Jakiegokolwiek wcześniejsze stosowanie deksametazonu w postaci implantu doszkliskowego (Ozurdex) lub acetonidu fluocinolonu w postaci implantu doszkliskowego (Iluvien). 	<ul style="list-style-type: none"> • BRO: 6 mg (wstrzyknięcie do ciała szklistego) po 5 dawek nasycających co 6 tygodni (5xq6w): tydzień 0, 6, 12, 18 i 24), następnie co 12 tygodni (q12w) z możliwością dostosowania do podawania co 8 tygodni (q8w) przez resztę okresu badania, jeśli aktywność choroby (np. pogorszenie BCVA o ≥ 5 liter ze wzrostem CSFT w porównaniu ze stanem choroby w tygodniu 28) zostanie stwierdzona podczas którejkolwiek z wcześniejszej określonych wizyt oceniających. • AFL: AFL w dawce 2 mg (wstrzyknięcie do ciała szklistego) po 5 dawek nasycających co miesiąc (5xq4w): tydzień 0, 4, 8, 12 i 16), następnie dawkowanie co 8 tygodni (q8w). 	

Charakterystyka populacji/ interwencji	Główne kryteria kwalifikacji pacjentów			Stosowane interwencje	
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Interwencja	Interwencja	Komparator
KITE [23]	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia badania; DME obejmujące środek plamki, z centralną grubością siatkówki (CSRT) (mierzoną RPE i ILM) ≥ 320 μm w badaniu SD-OCT; Cukrzyca typu 1 lub typu 2 i poziomem HbA1c $\leq 10\%$; Leczenie farmakologiczne cukrzycy musi być stabilne w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją (oczekuje się, że leczenie pozostanie stabilne podczas trwania badania); Wynik BCVA między 78 a 23 literami, przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (przybliżony odpowiednik w skali Snellena od 20/32 do 20/320). 	<ul style="list-style-type: none"> Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PDR); Współistniejące choroby oczu mogące wpłynąć na wyniki leczenia; Stosowanie uprzednio leków z grupy VEGF Leczenie kortykosteroidami w ciągu 6 mies. przed randomizacją; Zastosowanie fotokoagulacja laserowa (ogniskowa/typu "grid" lub panretinalna) w oku badanym w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; Przebyte operacje witreoretinalne w badanym oku; Jakiegokolwiek wcześniejsze stosowanie deksametazonu w postaci implantu doszkliskowego (Ozurdex) lub acetonidu fluocinolonu w postaci implantu doszkliskowego (Iluvien). 	<p>BRG: BRG 6 mg (wstrzyknięcie do ciała szklistego) po 5 dawek nasycających co miesiąc po 5 dawek nasycających co miesiąc (5xq4w): tydzień 0, 4, 8, 12 i 16), następnie dawkowanie co 8 tygodni (q8w).</p> <p>AFEL: AFEL w dawce 2 mg mg (wstrzyknięcie do ciała szklistego) po 5 dawek nasycających co miesiąc (5xq4w): tydzień 0, 4, 8, 12 i 16), następnie dawkowanie co 8 tygodni (q8w).</p>	<p>BRG: BRG 0,5 mg w postaci jednego wstrzyknięcia do ciała szklistego na miesiąc, w trzech kolejnych dawkach (wyjściowo, 1. i 2. mies.), a następnie terapię kontynuowano zgodnie ze schematem <i>pro re nata</i>, tzn. jedna iniekcja na miesiąc, w przypadku nie osiągnięcia stałej ostrości wzroku.</p> <p>RAN + sham LPC: RAN 0,5 mg w postaci jednego wstrzyknięcia do ciała szklistego na miesiąc, w trzech kolejnych dawkach (wyjściowo, 1. i 2. mies.), a następnie terapię kontynuowano zgodnie ze schematem <i>pro re nata</i>, tzn. jedna iniekcja na miesiąc, w przypadku nie osiągnięcia stałej ostrości wzroku.</p>	<p>LPC + sham RAN: LPC w dniu 1., jeśli było to wymagane, to piąszą LPC podzielono na 2 sesje, w odstępie 4 tyg. Ponadto ponowne zabiegi LPC były prowadzone zgodnie z ETDRS w odstępach nie krótszych niż co 3 mies. od poprzedniej laseroterapii, jeżeli wg opinii badacza było to wymagane. Dodatkowo pacjenci otrzymywali pozorowaną iniekcję do ciała szklistego w takim samym schemacie, jak grupa RAN (jeśli pacjent spełniał kryteria do podania iniekcji).</p>
RESTORE [39]	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci (≥ 18 lat); Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub typu 2 Poziom HbA1c $\leq 10\%$ podczas wizyty skriningowej; Zaburzenie widzenia spowodowane ogniskowym lub rozlanym (<i>focal lub diffuse</i>) cukrzycowym obrzękiem plamki (DME); BCVA między 78 a 39 literami, przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (około 20/32–20/160 na tablicach Snellena). 	<ul style="list-style-type: none"> Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PDR); Stosowanie leków antyangiogennych (pegaptanb sodu, bewacyzumab, ranibizumab, octan anekortawu itp.) w badanym oku w ciągu ostatnich 3 mies. przed randomizacją; Współistniejące choroby oczu mogące wpłynąć na wyniki leczenia; Leczenie doszkliskowe kortykosteroidami w badanym oku; Witrektomia w wywiadzie w badanym oku. 	<p>RAN + sham LPC: RAN 0,5 mg w postaci jednego wstrzyknięcia do ciała szklistego na miesiąc, w trzech kolejnych dawkach (wyjściowo, 1. i 2. mies.), a następnie terapię kontynuowano zgodnie ze schematem <i>pro re nata</i>, tzn. jedna iniekcja na miesiąc, w przypadku nie osiągnięcia stałej ostrości wzroku.</p> <p>LPC + sham RAN: LPC w dniu 1., jeśli było to wymagane, to piąszą LPC podzielono na 2 sesje, w odstępie 4 tyg. Ponadto ponowne zabiegi LPC były prowadzone zgodnie z ETDRS w odstępach nie krótszych niż co 3 mies. od poprzedniej laseroterapii, jeżeli wg opinii badacza było to wymagane. Dodatkowo pacjenci otrzymywali pozorowaną iniekcję do ciała szklistego w takim samym schemacie, jak grupa RAN (jeśli pacjent spełniał kryteria do podania iniekcji).</p>	<p>RAN + sham LPC: RAN 0,5 mg w postaci jednego wstrzyknięcia do ciała szklistego na miesiąc, w trzech kolejnych dawkach (wyjściowo, 1. i 2. mies.), a następnie terapię kontynuowano zgodnie ze schematem <i>pro re nata</i>, tzn. jedna iniekcja na miesiąc, w przypadku nie osiągnięcia stałej ostrości wzroku.</p> <p>LPC + sham RAN: LPC w dniu 1., jeśli było to wymagane, to piąszą LPC podzielono na 2 sesje, w odstępie 4 tyg. Ponadto ponowne zabiegi LPC były prowadzone zgodnie z ETDRS w odstępach nie krótszych niż co 3 mies. od poprzedniej laseroterapii, jeżeli wg opinii badacza było to wymagane. Dodatkowo pacjenci otrzymywali pozorowaną iniekcję do ciała szklistego w takim samym schemacie, jak grupa RAN (jeśli pacjent spełniał kryteria do podania iniekcji).</p>	<p>LPC + sham RAN: LPC w dniu 1., jeśli było to wymagane, to piąszą LPC podzielono na 2 sesje, w odstępie 4 tyg. Ponadto ponowne zabiegi LPC były prowadzone zgodnie z ETDRS w odstępach nie krótszych niż co 3 mies. od poprzedniej laseroterapii, jeżeli wg opinii badacza było to wymagane. Dodatkowo pacjenci otrzymywali pozorowaną iniekcję do ciała szklistego w takim samym schemacie, jak grupa RAN (jeśli pacjent spełniał kryteria do podania iniekcji).</p>

Charakterystyka populacji/ interwencji	Główne kryteria kwalifikacji pacjentów		Stosowane interwencje	
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Interwencja	Komparator
REVEAL [40]	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci (≥ 18 lat); Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub typu 2 Poziom HbA1c ≤10% podczas wizyty skrynigowej; Zaburzenie widzenia spowodowane ogniskowym lub rozlanym (<i>focal lub diffuse</i>) cukrzycowym obrzękiem plamki (DME); BCVA między 78 a 39 literami, przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (około 20/32–20/160 na tablicach Snellena). 	<ul style="list-style-type: none"> Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PDR); Stosowanie leków antyangiogennych (pegaptanib sodu, bewacizumab, ranibizumab octan anekortawu itp.) w badanym oku w ciągu ostatnich 3 mies. przed randomizacją; Współistniejące choroby oczu mogące wpłynąć na wyniki leczenia; Leczenie doświadczone kortykosteroidami w badanym oku; Witrektomia w wywiadzie w badanym oku. 	<p>RAN + sham LPC:</p> <p>RAN 0,5 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego: jedno wstrzyknięcie na miesiąc, aż do uzyskania stabilnych wyników BCVA w co najmniej trzech kolejnych comiesięcznych wizytach.</p> <p>LPC + sham RAN:</p> <p>LPC 1. dnia, a jeżeli było to wymagane, to pierwsza laseroterapię podzielono na 2 sesje, w odstępie 4 tyg. Ponadto kolejne LPC były prowadzone zgodnie z wytycznymi ETDRS w odstępach nie krótszych niż co 3 mies. od poprzedniej laseroterapii, jeżeli wg opinii badacza było to konieczne.</p> <p>Dodatkowo pacjenci otrzymywali pozorowaną iniekcję do ciała szklistego w takim samym schemacie, jak RAN.</p>	
REFINE [41]	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci (≥ 18 lat), chińczycy; Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub typu 2; Poziom HbA1c ≤10% podczas wizyty skrynigowej; Zaburzenie widzenia spowodowane ogniskowym lub rozlanym (<i>focal lub diffuse</i>) cukrzycowym obrzękiem plamki (DME); BCVA między 78 a 39 literami, przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (około 20/32–20/160 na tablicach Snellena). 	<ul style="list-style-type: none"> Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PDR); Stosowanie leków anti-VEGF w badanym oku w ciągu ostatnich 3 mies. przed randomizacją; Współistniejące choroby oczu mogące wpłynąć na wyniki leczenia; Fotokoagulacja laserowa przeprowadzona w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją; Leczenie doświadczone kortykosteroidami w badanym oku; Witrektomia w wywiadzie w badanym oku. 	<p>RAN + sham LPC:</p> <p>RAN 0,5 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego w ramach 3 początkowych iniekcji wykonanych w odstępach miesięcznych, tj. w dniu 1., oraz w 1 i 2 miesiącu. Następnie terapię kontynuowano zgodnie ze schematem <i>pro re nata</i>, tzn. jedna iniekcja na miesiąc, w przypadku nie osiągnięcia stałej ostrości wzroku.</p> <p>Dodatkowo pacjenci otrzymali pozorowaną terapię LPC.</p> <p>LPC + sham RAN:</p> <p>LPC 1. dnia, a jeżeli było to wymagane, to pierwsza laseroterapię podzielono na 2 sesje, w odstępie 4 tyg. Ponadto kolejne LPC były prowadzone zgodnie z wytycznymi ETDRS w odstępach nie krótszych niż co 3 mies. od poprzedniej laseroterapii, jeżeli wg opinii badacza było to konieczne (maksymalnie 3 LPC).</p> <p>Dodatkowo pacjenci otrzymywali pozorowaną iniekcję RAN do ciała szklistego.</p>	

Charakterystyka populacji/ interwencji	Stosowane interwencje		
	Główne kryteria kwalifikacji pacjentów	Interwencja	Komparator
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorosli pacjenci (≥ 18 lat), chińscy; • Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub typu 2 • Średni poziom HbA1c od 7,6%-7,9% • Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), obejmujący centrum plamki, zdefiniowane jako pogrubienie siatkówki obejmującej centralny obszar o średnicy 1 mm w badaniu OCT; • BCVA między 73 a 24 literami, przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (20/40–20/320 na tablicach Snellena). <p>VISTA [42]</p>	<p>Kryteria wyłączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PDR); • Stosowanie leków antyangiogennych (pegaptanib sodu, bewacyzumab, ranibizumab, itp.) w którymkolwiek z oczu w ciągu 90 dni od dnia 1.; • Współistniejące choroby oczu mogące wpłynąć na wyniki leczenia; • Fotokoagulacja laserowa w badanym oku przeprowadzona w ciągu 90 dni od dnia 1.; • Leczenie doszkliskowe kortykosteroidami w badanym oku w ciągu 120 dni od dnia 1.; • Witrektomia w wywiadzie w badanym oku. 	<p>AFL + sham LPC:</p> <p>AFL (2q8): w dawce 2 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego: jedno wstrzyknięcie na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach (baseline, 4., 8., 12., 16. tygodniu), a następnie jedno wstrzyknięcie co 8 tyg. (24–148 tyg.). Pozorowane iniekcje do ciała szklistego rozpoczęto w 20 tyg. na naprzemiennych wizytach, na których nie było planowane podanie aktywnego leczenia. Dodatkowo pacjenci otrzymali pozorowaną LPC podczas baseline oraz wizyty, na której zostały spełnione kryteria do ponownej terapii laserem (rozpoczęcie w 12 tyg. i nie częściej niż co 12 tyg.).</p>	<p>LPC+ sham AFL:</p> <p>LPC przeprowadzono w oparciu o zmodyfikowany protokół ETDRS na początku badania oraz podczas wizyt, na których były spełnione kryteria ponowne o leczenia (nie częściej niż co 12 tyg.). Pozorowaną iniekcję do ciała szklistego wykonywano co 4 tyg. (od baseline do 48 tyg.). Ponadto pacjenci otrzymali terapię AFL, w razie potrzeby podczas 3 roku.</p>
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorosli pacjenci (≥ 18 lat), chińscy; • Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub typu 2 • Średni poziom HbA1c od 7,6%-7,9% • Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), obejmujący centrum plamki, zdefiniowane jako pogrubienie siatkówki obejmującej centralny obszar o średnicy 1 mm w badaniu OCT; • Centralna grubość siatkówki ≥300 µm; • BCVA między 73 a 24 literami, przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (20/40–20/320 na tablicach Snellena). <p>VIVID [42]</p>	<p>Kryteria wyłączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PDR); • Stosowanie leków antyangiogennych (pegaptanib sodu, bewacyzumab, ranibizumab, itp.) w którymkolwiek z oczu w ciągu 90 dni od dnia 1.; • Współistniejące choroby oczu mogące wpłynąć na wyniki leczenia; • Fotokoagulacja laserowa w badanym oku przeprowadzona w ciągu 90 dni od dnia 1.; • Leczenie doszkliskowe kortykosteroidami w badanym oku w ciągu 120 dni; • Witrektomia w wywiadzie w badanym oku. 	<p>AFL+ sham LPC:</p> <p>AFL (2q8): w dawce 2 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego: jedno wstrzyknięcie na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach (baseline, 4., 8., 12., 16. tygodniu), a następnie jedno wstrzyknięcie co 8 tyg. (24–148 tyg.). Pozorowane iniekcje do ciała szklistego rozpoczęto w 20 tyg. na naprzemiennych wizytach, na których nie było planowane podanie aktywnego leczenia. Dodatkowo pacjenci otrzymali pozorowaną LPC podczas baseline oraz wizyty, na której zostały spełnione kryteria do ponownej terapii laserem (rozpoczęcie w 12 tyg. i nie częściej niż co 12 tyg.).</p>

Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie zidentyfikowane próby kliniczne, spełniające potencjalne kryteria włączenia do analizy są to wysokiej wiarygodności wielośrodkowe, randomizowane badania kliniczne, prowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT).

Podczas selekcji doniesień naukowych dla brolicizumabu, spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu nie zastosowano ograniczeń dotyczących typu doniesień, tj. włączeniu do przeglądu podlegały w pierwszej kolejności badania dostępne w postaci pełnej wersji publikacji, jak również dowody naukowe dostępne w postaci materiałów konferencyjnych (prezentacji) oraz materiały otrzymane od Zleceniodawcy (dane nieopublikowane).

W ramach selekcji badań klinicznych dla RAN i AFL pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla BRO vs RAN przez wspólną grupę referencyjną, uwzględniono badania kliniczne dostępne w postaci pełnotekstowej.

We wszystkich badaniach klinicznych zastosowano podwójne zaślepienie (*double blind*). W analizowanych próbach klinicznych przedstawiono opis sposobu randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych.

Badania dla brolicizumabu zaprojektowano w celu wykazania hipotezy *non inferiority*. Niemniej jednak w niniejszych badaniach klinicznych testowano dodatkowo hipotezę *superiority* dla punktów końcowych związanych z BCVA, w sytuacji wykazania hipotezy *non inferiority*. Badania dla ranibizumab oraz afliberceptu zaprojektowano w celu wykazaniu hipotezy *superiority* względem fotokoagulacji laserowej (LPC).

Należy podkreślić, iż w badaniach zakwalifikowanych do porównia pośredniego poszukiwano i analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach włączonych do bezpośredniego porównania ocenianej interencji, tj. BRO vs AFL (*KESTREL/KITE*).

We wszystkich próbach klinicznych pierwszorzędowym punktem końcowym była najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA). W badaniach dla brolicizumabu (*KESTREL/KITE*), jak również w badaniach dla afliberceptu (*VIVID/VISTA*) wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawiono w postaci średniej zmiany BCVA po 52 tygodniach badania. W przypadku badań dla ranibizumabu (*RESTORE, REVEAL, REFINE*) pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności była średnia zmiana BCVA od 1 do 12 mies. (ang. *average change BCVA*). Jednak, wśród drugorzędowych punktów końcowych analizowano również średnią zmianę BCVA po 12 miesiącach.

Wyniki porównania pośredniego przedstawione zostały dla porównywalnego we wszystkich próbach klinicznych okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy.

Dodatkowo, autorzy przeglądu podjęli próbę przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej dla BRO vs RAN z uwzględnieniem 2-letniego okresu obserwacji. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano publikację *Lang 2013* [7] oraz *Schmidt-Erfurh 2014* [6], w których zaprezentowano wyniki *extension* do badania *RESTORE* podczas okresu obserwacji wynoszącego kolejno: 24 miesięcy oraz 36 miesięcy. Ze względu na heterogeniczność metodologiczną (przedłużona faza *extension*, prowadzona bez zaślepienia próby), jak również nieadekwatny sposób przedstawienia wyników (konieczność ukończenia 12-miesięcznej fazy głównej badania; wszyscy pacjenci otrzymywali RAN), stwierdzono brak możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej dla 2-letniego okresu obserwacji, a dane pochodzące z niniejszych publikacji zostały wyłączone z analizy.

Podsumowując, zidentyfikowane badania kliniczne, zakwalifikowane do włączenia do analizy pośredniej charakteryzują się podobną wiarygodnością wewnętrzną w ocenie *Cochrane* – poprawnie zaprojektowane randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie lub umiarkowane ryzyko błędu systematycznego). A zatem w zakresie metodologicznym

porównywane badania są względem siebie homogenne.

Heterogeniczność kliniczna

Zidentyfikowane w ramach wyszukiwania badania kliniczne, włączone do analizy pośredniej **nie są w pełni homogenne** pod względem analizowanej populacji pacjentów.

We wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci z DME oraz cukrzycą typu 1 lub 2. Analizowane badania kliniczne są zbliżone pod względem średniej wyjściowej wartości hemoglobiny, wynoszącej poniżej 10%.

W badaniach klinicznych dla brolicizumabu (*KESTREL/KITE*) oraz afliberceptu (*VIVID/VISTA*) uczestniczyli pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki obejmującym centrum plamki oraz centralną grubością siatkówki wynoszącą $\geq 320 \mu\text{m}$ (*KESTREL/KITE*) oraz $\geq 300 \mu\text{m}$ w badaniach *VIVID/VISTA*, podczas gdy w badaniach dla ranibizumabu uczestniczyli pacjenci z ogniskowym oraz rozlanym DME.

Do badań *KESTREL/ KITE* oraz *VIVID/VISTA* kwalifikowano pacjentów z ostrością wzroku BCVA wynoszącą odpowiednio 78- 23 liter oraz 73-24 liter, natomiast w badaniach dla ranibizumab tj. *RESTORE, REVEAL, REFINE* uczestniczyli pacjenci z BCVA pomiędzy 78-39 liter (przybliżony odpowiednik w skali Snellena od 20/32–20/160). We wszystkich badaniach klinicznych zakwalifikowanych do porównania ostrość wzroku mierzono przy użyciu ETDRS z odległości 4 metrów.

Kryterium wyłączenia z analizowanych badań klinicznych stanowiły m.in. aktywna proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, współistniejące choroby oczu mogące wpłynąć na wyniki stosowanego leczenia oraz przebyte operacje witreoretinalne w badanym oku.

Jednym z kryterium wyłączenia pacjentów z badań dla BRO (*KESTREL, KITE*) było stosowanie uprzednio leków z grupy VEGF, natomiast w badaniach dla ranibizumab oraz afliberceptu dozwolone było stosowanie uprzednio leków z niniejszej grupy, co sugeruje heterogeniczność pomiędzy badaniami w zakresie niniejszego kryterium. Niemniej jednak, w przypadku każdego z badań dla RAN oraz AFL określono, iż okres od ostatniego zastosowania leków z grupy VEGF do momentu rozpoczęcia udziału w badaniu wynosił 90 dni. Autorzy badań dla ranibizumab (RAN vs LPC) nie uwzględnili informacji odnośnie odsetka pacjentów w poszczególnych grupach terapeutycznych, u których zastosowano uprzednio leki z grupy VEGF. Wśród pacjentów uczestniczących w badaniach dla afliberceptu (AFL vs LPC) odsetki osób leczonych uprzednio lekami z grupy VEGF wynosiły kolejno: 41-45% w badaniu *VISTA* oraz 10-11% osób w badaniu *VIVID*.

W badaniach *KESTREL* oraz *KITE* schemat dawkowania brolicizumabu jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego, jak również wnioskowanym programem lekowym. Ponadto, schemat dawkowania afliberceptu w niniejszych badaniach klinicznych jest zgodny z obowiązującym obecnie w Polsce programem lekowym dla DME, tj. B.120 „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

Wszystkie badania kliniczne umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. RAN vs LPC i AFL vs LPC były homogenne pod względem zastosowanego komparatora, czyli fotokoagulacji laserowej (LPC). Zabieg fotokoagulacji laserowej przeprowadzano w dniu 1., jeśli było to wymagane pierwszą laseroterapię podzielono na 2 sesje przeprowadzone w odstępach 4 tygodniowych. Następnie w zależności od potrzeb LPC powtarzano zgodnie z wytycznymi ETDRS, tj. nie częściej niż co 12 tygodni od poprzedniej laseroterapii. Ponadto, celu zapewnienia zaślepienia próby oraz pozyskania wiarygodnych danych klinicznych wszystkie badania dla porównania RAN vs LPC oraz AFL vs LPC zostały przeprowadzone z zastosowaniem terapii pozorowanej w zależności od ramienia terapeutycznego (*sham laser* w grupie RAN/AFL lub *sham RAN/AFL* w grupie LPC).

Podsumowując, uwzględnione w analizie pośredniej badania kliniczne są homogenne pod kątem względem metodologicznych. Włączeniu do przeglądu podlegały wysokiej wiarygodności badania RCT, prowadzone w schemacie grup równoległych, w których zachowano podwójne zaślepienie). Zidentyfikowane badania kliniczne były porównywalne pod względem terapii stosowanej w grupach kontrolnych (AFL oraz LPC). W każdym z badań

oprócz stosowanych interwencji (RAN lub AFL lub LPC) zastosowano równocześnie terapię pozorowaną (sham), co może przekładać się bezpośrednio na poprawę wiarygodności uzyskanych danych.

Przeprowadzona ocena homogenności wykazała, iż włączone do podwójnej analizy pośredniej próby kliniczne **nie są w pełni homogene** pod względem analizowanej populacji pacjentów. Niniejsze badania różnią się pomiędzy sobą w pewnym stopniu w zakresie charakterystyki populacji docelowej, w szczególności w zakresie kryterium dotyczącym możliwości zastosowania wcześniejszej terapii lekami z grupy anty-VEGF, stanowiącym kryterium wyłączenia w badaniach dla BRO (*KESTREL*, *KITE*), z kolei w badaniach dla ranibizumab (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) oraz afliberceptu (*VIVID*, *VISTA*) stosowanie uprzednio leków z niniejszej grupy było dozwolone: pacjenci mogli rozpocząć udział w badaniu po zachowaniu 90-dniowego okresu przerwy od zakończenia terapii VEGF do rozpoczęcia udziału w badaniu. Niemniej jednak przeprowadzona analiza homogenności pomiędzy badaniami w zakresie pozostałych analizowanych powyżej cech metodologicznych i klinicznych uzasadnia przeprowadzenie „podwójnej” analizy pośredniej.

6.3. Porównanie ranibizumab vs fotokoagulacja laserowa w leczeniu DME

Przeprowadzono analizę heterogeniczności badań *RESTORE*, *REVEAL* oraz *REFINE*, włączonych do analizy porównawczej efektywności klinicznej ranibizumabu w porównaniu z fotokoagulacją laserową w leczeniu dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME).

Wyniki ww. badań zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów – publikacje *Mitchell 2011 r. (RESTORE)* [39], *Ishibashi 2015 (REVEAL)* [40] oraz *Li 2019 (REFINE)* [41] opisujące wyniki po 12 miesiącach (~52 tygodniach).

Mając na uwadze wiarygodność prezentowanych danych autorzy niniejszego raportu nie wykorzystywali dodatkowych wyników ze źródeł niepublikowanych (tj. z rejestru *ClinicalTrials.gov*). Dopuszcza się jedynie uzupełnienie danych dotyczących metodyki/ charakterystyk wyjściowych zidentyfikowanych badań (w razie braku lub potrzeby zweryfikowania kluczowych informacji).

Dodatkowo w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano publikację *Lang 2013* [7] oraz *Schmidt-Erfurh 2014* [6], w których zaprezentowano wyniki fazy *extension* do badania *RESTORE* podczas okresu obserwacji wynoszącego kolejno: 24 miesiące oraz 36 miesięcy. Ze względu na heterogeniczność metodologiczną (przedłużona faza *extension*, prowadzona bez zaślepienia próby), jak również nieadekwatny sposób przedstawienia wyników (konieczność ukończenia 12-miesięcznej fazy głównej badania; wszyscy pacjenci otrzymywali RAN), stwierdzono brak możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej dla 2-letniego okresu obserwacji, a dane pochodzące z niniejszych publikacji zostały wyłączone z analizy.

Ponadto, zidentyfikowano również dodatkowe publikacje pełnotekstowe dla subpopulacji/ analiz *post hoc/ wyników extension* nie stanowiących przedmiotu niniejszej analizy – brak adekwatnych wyników po stronie ocenianej interwencji uniemożliwi ich wykorzystanie w prezentowanym porównaniu pośrednim (szczegóły przedstawiono w tabeli końcowej: 12.5.2.1).

6.3.1. Ocena heterogeniczności badań RAN vs LPC

Odnalezione próby kliniczne *RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE* były wieloośrodkowymi, prospektywnymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi z podwójnym zaślepieniem (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. W analizowanych badaniach klinicznych szczegółowo przedstawiono opis sposobu randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych (RAN vs LPC).

Badanie *RESTORE* przeprowadzone zostało w Europie, badanie *REVEAL* w populacji azjatyckiej, natomiast badanie *REFINE* wśród chińskiej populacji pacjentów. W charakterystyce produktu leczniczego dla BRO,

uwzględnio informację iż wyniki leczenia w podgrupach możliwych do oceny, m. in. w zależności od rasy pacjentów w każdym badaniu były na ogół spójne z wynikami w populacjach ogólnych. W ChPL dla ranibizumabu nie uwzględniono informacji o wpływie rasy na uzyskane wyniki leczenia. W związku z powyższym w opinii autorów przeglądu kryterium to nie stanowiło ograniczenia niniejszej analizy.

We wszystkich badaniach randomizację przeprowadzono centralnie przy użyciu systemu komputerowego. Nie uwzględniono jednak informacji pozwalających na określenie czy ukrycie kodu randomizacji było prawidłowe.

W badaniach zastosowano podwójne zaślepienie (ang. *double-masked*). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami oceniającymi wyniki badań. Badacz, który podawał doszkliskowe iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiony.

W obu próbach klinicznych szczegółowo przedstawiono także opis sposobu oszacowania wielkości próby, jak również liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji (szczegóły przedstawiono w załączniku 12.5.2).

Badania zaprojektowano w celu potwierdzenia hipotezy *superiority* dla ranibizumabu (RAN) względem fotokoagulacji laserowej (LPC).

We wszystkich badaniach zastosowano metodę imputacji brakujących danych, polegająca na podaniu ostatniej dostępnej dla pacjenta (udokumentowanej) wartości (LOCF; ang. *last observation carried forward*).

Analiza ITT w ocenie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji została zachowana w badaniu *REFINE*, a w przypadku badań *RESTORE* i *REVEAL* reguła ITT nie została zachowana. W ocenie bezpieczeństwa wszystkich analizowanych badań klinicznych nie zachowano reguły ITT.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności we włączonych badaniach klinicznych (*RESTORE*, *REVEAL* oraz *REFINE*) była średnia zmiana BCVA od 1 do 12 mies. (ang. *average change BCVA*). Niemniej jednak dostępne były również dane dotyczące średniej zmiany BCVA po 12 miesiącach.

Zidentyfikowane badania kliniczne charakteryzują się zatem jednakową wiarygodnością wewnętrzną w ocenie *Cochrane* – poprawnie zaprojektowane randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie ryzyko błędu systematycznego). A zatem w zakresie metodologicznym porównywane badania są względem siebie homogenne.

Heterogeniczność kliniczna

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań *RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE* zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Populację docelową w obu badaniach stanowili dorośli pacjenci ≥ 18 r.ż. z zaburzeniami widzenia spowodowanymi ogniskowym lub rozlanym (*focal lub diffuse*) cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) w przebiegu cukrzycy (typu 1 lub 2). Wyjściowy poziom hemoglobiny we wszystkich badaniach klinicznych wynosił $\leq 10\%$. Do badań kwalifikowano wyłącznie jedno oko u danego pacjenta.

Do badań kwalifikowano Ponadto do badania kwalifikowano pacjentów z ostrością wzroku BCVA (ang. *best corrected visual acuity*) mieszczącą się w zakresie 78–39 liter w skali ETDRS (ekwiwalent na tablicach Snellena: 20/32–20/160).

Natomiast, jeśli chodzi o kryterium dotyczące stosowanego uprzednio leczenia, zarówno wśród pacjentów w badaniu *RESTORE*, jak również *REVEAL* i *REFINE* jako kryterium wyłączenia było stosowanie leków z grupy anty-VEGF w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów we wszystkich badaniach była zbliżona, z wyjątkiem faktu i badanie *RESTORE* prowadzone było w Europie, natomiast badania *REVEAL* oraz *REFINE* uwzględniają pacjentów rasy

azjatyckiej. W żadnym z badań nie uwzględniono informacji odnośnie odsetka pacjentów, u których stosowano wcześniej inhibitory VEGF.

Średni wiek pacjentów w grupie RAN zawierał się w zakresie od 58,6 -62,9 roku, natomiast w grupie RAN od 59 do 63,5 roku. Średnia wyjściowa skorygowana ostrość wzroku BCVA wynosiła od 58,8 do 64,8 liter w grupie RAN oraz od 58,2 do 62,4 litery w grupie LPC. Średni czas trwania cukrzycy w grupie RAN wynosił od 11,21 roku (*REVEAL*) do 15,23 roku (*RESTORE*) oraz od 11,34 roku (*REVEAL*) do 12,93 roku (*RESTORE*) wśród pacjentów leczonych LPC. W badaniu *REFINE* nie uwzględniono informacji odnośnie długości trwania cukrzycy. Średnie stężenie HbA1c wśród pacjentów leczonych RAN było porównywalne i wynosiło od 7,44 (*REFINE*) do 7,5 w badaniu *REVEAL* oraz od 7,30 (*REFINE*) do 7,5 w badaniu *REVEAL*. W badaniu *RESTORE* nie uwzględniono informacji odnośnie niniejszej cechy klinicznej.

Na podstawie powyższych informacji można wnioskować o podobieństwie badanych grup (RAN vs LPC) pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby.

Łącznie do każdego z badań klinicznych włączono:

- *RESTORE*: 345 pacjentów ($N_{RAN} = 116$ pts. vs $N_{RAN+LPC} = 118$ pts. vs $N_{LPC} = 111$ pts.);
- *REVEAL*: 396 pacjentów ($N_{RAN} = 133$ pts. vs $N_{RAN+LPC} = 132$ pts. vs $N_{LPC} = 131$ pts.);
- *REFINE*: 384 pacjentów ($N_{RAN} = 307$ pts. vs $N_{LPC} = 77$ pts.).

W wszystkich badaniach klinicznych RAN w dawce 0,5 mg podawano we wstrzyknięciu do ciała szklistego: jedno wstrzyknięcie na miesiąc, aż do uzyskania stabilnych wyników BCVA w co najmniej trzech kolejnych comiesięcznych wizytach. Następnie terapię kontynuowano zgodnie ze schematem *pro re nata*, tzn. jedna iniekcja na miesiąc, w przypadku nie osiągnięcia stałej ostrości wzroku. Ponadto, u pacjentów przeprowadzono pozorowaną laseroterię na początku badania. Kolejne LPC były przeprowadzane zgodnie z wytycznymi ETDRS w odstępach co najmniej 3 miesięcznych od poprzedniej laseroterapii (jeśli w opinii badacza było to konieczne). W grupie kontrolnej, na początku badania przeprowadzono LPC, następnie podczas kolejnych wizyt, gdy spełnione zostały kryteria do ponownego zabieg (jednak w odstępach nie częstszych niż 3 miesiące). Ponadto pacjenci otrzymywali pozorowaną terapię doszkliskową (*sham*).

W razie potrzeby pacjenci mogli otrzymywać dodatkowo terapię ratunkową.

Podsumowując, badanie kliniczne *RESTORE*, *REVEAL* i *REFINE* to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe, prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Pod względem metodologicznym badania *RESTORE*, *REVEAL* i *REFINE* prezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA). Badania zostały zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości AFL nad LPC w odniesieniu do średniej zmiany BCVA po 52tyg. względem wartości wyjściowych – hipoteza *superiority*.

Podsumowując, porównywane opcje terapeutyczne są do siebie zbliżone pod względem, metodologii, populacji, definicji punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji, w związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu statystycznej agregacji danych pochodzących z badań *RESTORE*, *REVEAL* i *REFINE* (metaanalizy statystycznej).

6.3.2. Skuteczność kliniczna

We włączonych badaniach *RESTORE*, *REVEAL* oraz *REFINE* skuteczność leczenia RAN vs LPC oceniano na podstawie zmian ostrości wzroku, oceny parametrów anatomicznych oraz jakości życia pacjentów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności we włączonych badaniach klinicznych (*RESTORE*, *REVEAL* oraz *REFINE*) była średnia zmiana BCVA od 1 do 12 mies. (ang. *average change BCVA*). Wszystkie 3 badania zaprojektowano w celu udowodnienia, że terapia z zastosowaniem ranibizumabu (RAN) wykazuje wyższą skuteczność (hipoteza *superiority*) w porównaniu z fotokoagulacją laserową (LPC) w ocenie ww. pierwszorzędowego punktu końcowego.

Wśród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych poddanych ocenie w badaniach *RESTORE*, *REVEAL* oraz *REFINE* wymienia się:

- Zmiana BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) po 52 tyg. badania, określona na podstawie średniej zmiany względem wartości wyjściowych mierzonej liczbą przeczytanych liter na tablicy ETDRS;
- Poprawę BCVA zdefiniowaną, jako odsetek pacjentów, w których wystąpiła poprawa BCVA o ≥ 5 liter (*RESTORE*, *REVEAL*), ≥ 10 liter (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) oraz ≥ 15 liter (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) względem wartości wyjściowych;
- Pogorszenie BCVA zdefiniowaną, jako odsetek pacjentów, w których wystąpiło pogorszenie BCVA o ≥ 10 liter (*RESTORE*, *REVEAL*) oraz ≥ 15 liter (*RESTORE*, *REVEAL*) lub pogorszenie BCVA o < 10 oraz < 15 liter (*REFINE*) względem wartości wyjściowych;
- Odsetki pacjentów z BCVA ≥ 73 liter po 12 miesiącach (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*);
- Ocena poprawy lub pogorszenia w 10-punktowej skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej DRSS m.in.: poprawa zdefiniowana jako odsetek pacjentów, w których wystąpiła ≥ 1 -stopniowa oraz ≥ 2 -stopniowa poprawa (*REFINE*);
- Średnia zmiana grubości siatkówki (CSFT) w polu centralnym w OCT (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*);
- Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 (*RESTORE*, *REVEAL*).

Należy podkreślić, że w ww. badaniach zakwalifikowanych do porównia pośredniego poszukiwano i analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach włączonych do bezpośredniego porównania ocenianej interwencji tj. BRO vs AFL pochodzącego z badań *KITE*, *KESTREL*.

Ponadto, mając na uwadze charakter analizy podwójnej pośredniej (BRO vs AFL, RAN vs LPC, AFL vs LPC), w przypadku badań porównujących RAN vs LPC (*RESTORE*, *REVEAL*, *RETAIN*) analizowano i ekstrahowano wyłącznie tylko te punkty końcowe, które były również zbieżne z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach porównujących AFL vs LPC (*VISTA*, *VIVID*) w adekwatnym okresie obserwacji.

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie następujących punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną RAN vs LPC:

- Zmiana BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) po 12 miesiącach, określona na podstawie średniej zmiany względem wartości wyjściowych mierzonej liczbą przeczytanych liter na tablicy ETDRS (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*);
- Zmiana CSFT (grubości centralnej części siatkówki) po 12 miesiącach, określona na podstawie średniej zmiany mierzonej w μm względem wartości wyjściowych (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*);
- Poprawa BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku), o co najmniej 15 liter odczytanych na tablicy ETDRS po 12 miesiącach (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*);
- Pogorszenie BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku), o co najmniej 15 liter odczytanych na tablicy ETDRS po 12 miesiącach (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*);
- Poprawa w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej (ang. *Diabetic Retinopathy Severity Scale*, DRSS) po 12 miesiącach określona jako: odsetki pacjentów z co najmniej 2-stopniową poprawą DRSS w ocenianym punkcie czasowym względem wartości wyjściowej (*REFINE*);

- Średnia liczba iniekcji doszklistkowych (dane tylko dla RAN).

Natomiast dla pozostałych zidentyfikowanych punktów końcowych uwzględnionych zarówno po stronie porównania BRO vs AFL (*KESTREL*, *KITE*), jak i po stronie RAN vs LPC oraz AFL vs LPC (np. ocena jakości życia) nie było możliwe przeprowadzenia porównania pośredniego z powodu: np. rozbieżności w definicjach punktów końcowych, odmiennych okresów raportowania danych lub braku danych. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu” (Rozdział).

Analizę wyżej wymienionych punktów końcowych przeprowadzono w populacji określonych przez autorów wszystkich badań jako populacja FAS (ang. *full analysis set*, FAS), uwzględniającej wszystkich zrandomizowanych pacjentów poddanych leczeniu (*REFINE*), dla których dostępny był co najmniej jeden wynik *post-baseline* (*RESTORE*, *REVEAL*). W przypadku badania *REFINE* populacja FAS pokrywa się z populacją ITT (tj. populacją wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji: $N_{\text{RAN}}=307$ pts. (100%) vs $N_{\text{LPC}}=77$ pts (100%); analiza ITT została zachowana). Natomiast w przypadku badań *RESTORE* oraz *REVEAL* w analizie skuteczności analiza ITT nie została zachowana (*RESTORE*: 115 pts. (99,1%) vs 110 pts. (99,1%); *REVEAL*: 133 pts. (100%) vs 128 pts (97,7%)).

We wszystkich badaniach (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) w celu uzupełnienia brakujących danych autorzy posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*). Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano po 52 tyg.

Okres obserwacji we wszystkich badaniach wynosił 12 mies., przy czym pacjenci, którzy ukończyli badanie *RESTORE* mogli brać udział w przedłużonej fazie badania, trwającej do 36 mies. w trakcie, której wszyscy pacjenci stosowali ranibizumab (wyniki nie zostały uwzględnione w analizie pośredniej).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej ranibizumabu podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego (RAN) względem fotokoagulacji laserowej (LPC) w populacji dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki w oparciu o trzy randomizowane próby kliniczne *RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*. Dane przedstawiono dla 12-miesięcznego okresu obserwacji. Wykresy typu *forest plot* dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w załączniku niniejszej analizy (Rozdział 12.6.2).

Tabela 14. Skuteczność kliniczna dla porównania RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE) – dane ciągłe† [39, 40, 41]

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interw.	N	Ranibizumab vs Fotokoagulacja laserowa			Ocena heterogeniczności*
					Średnia zmiana (SD) [^]	Różnica średnich zmian (95% CI), p	Wynik metaanalizy WMD (95% CI)*	
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych [#]	RESTORE (Mitchell 2011)		RAN	115	6,8 liter (8,3)	5,90 (3,28; 8,52)*;		
			LPC	110	0,9 liter (11,4)	p<0,001		
	REVEAL (Ishibashi 2015)	12 mies. (1 rok)	RAN	133	6,6 liter (7,68)	4,80 (2,86; 6,74)*;	5,26 (3,99; 6,53)	Cochran Q=0,46(df=2)
			LPC	128	1,8 liter (8,27)	p<0,001	fixed effects model	p=0,794
	REFINE (Li 2019)		RAN	307	7,8 liter (8,72)	5,40 (3,2; 7,6) [^] ;		I ² (inconsistency)=0,00%
			LPC	77	2,5 liter (8,78)	p<0,001		
Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych [#]	RESTORE (Mitchell 2011)		RAN	115	-118,7 μm (115,07)	-61,5 (-93,8; -29,2) [^]		
			LPC	110	-61,3 μm (132,29)	p=0,0002		
	REVEAL (Ishibashi 2015)	12 mies. (1 rok)	RAN	133	-132,5 μm (115,33**)	-73,90 (-104,52; -43,28)*	-66,36 (-85,91; -46,80)	Cochran Q=0,40(df=2)
			LPC	128	-58,6 μm (135,76**)	p<0,001	fixed effects model	p=0,821
	REFINE (Li 2019)		RAN	307	-146,5 μm (157,61)	-60,60 (-101,78; -19,42)*		I ² (inconsistency)=0,00%
			LPC	77	-85,9 μm (166,60)	p=0,004		
Średnia liczba iniekcji doszkliskowych (SD) ^{^^}	RESTORE (Mitchell 2011)		RAN	115	7,0 (2,81)	-		
			LPC	120	-			
	REVEAL (Ishibashi 2015)	12 mies. (1 rok)	RAN	133	7,8 (2,94)	-		
			LPC	128	-			
	REFINE (Li 2019)		RAN	307	7,9 (2,82)	-		
			LPC	77	-			

RAN – ranibizumab; LPC – fotokoagulacja laserowa; [^]Wartości raportowane przez autorów badania; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*); † W ocenie analizowanych punktów końcowych zastosowano metodologię LOCF (ang. *last observation carried forward*): metoda ostatniej przeprowadzonej obserwacji; *Obliczone na podstawie dostępnych danych; **Wartości odczytane z wykresu; # Wyniki przedstawione na populację FAS (ang. *full analysis set*); ^^ Wyniki przedstawiono jedynie dla grupy leczenia aktywnego ranibizumabem (nie uwzględniono pozorowanych iniekcji LPC)

Tabela 15. Skuteczność kliniczna dla porównania dla porównania RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE) – dychotomiczne[†] [39, 40, 41]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	Ranizumab vs Fotokoagulacja laserowa		
						OR (95%CI)*, p*	NNT (95% CI)*	
Poprawa BCVA o ≥ 15 liter	RESTORE		RAN	115	26 (22,6)	3,28 (1,46; 7,37); p= 0,004	7 (5; 20)	
			LPC	110	9 (8,2)			
	REVEAL	52 tyg. (1 rok)	RAN	133	25* (18,8)	2,73 (1,25; 5,95); p= 0,011	10 (6; 37)	Cochran Q=0,16(df=2) p=0,923 I^2 (inconsistency)=0,00% fixed effects model
			LPC	128	10* (7,8)			
	REFINE		RAN	307	57* (18,5)	2,62 (1,08; 6,34); p=0,032	10 (6; 77)	
			LPC	75	6* (8,0)			
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (% [^])	Ranizumab vs Fotokoagulacja laserowa		
						OR (95%CI)*, p*	NNT (95% CI)*	
Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter	RESTORE		RAN	115	1 (0,9)	0,10 (0,01; 0,79); p= 0,029	14 (8; 54)	
			LPC	110	9 (8,2)			
	REVEAL	52 tyg. (1 rok)	RAN	133	2* (1,5)	0,38 (0,07; 1,97); p=0,247	-	Cochran Q=1,22(df=2) p=0,542 I^2 (inconsistency)=0,00% fixed effects model
			LPC	128	5* (3,9)			
	REFINE**		RAN	307	3* (1*)	0,36 (0,06; 2,20); p=0,268	-	
			LPC	75	2* (2,7*)			
≥ 2 stopniowa poprawa w skali DRSS	RESTORE		W badaniach RESTORE oraz REVEAL nie raportowano tego punktu końcowego					
	REVEAL	52 tyg.	RAN	307	40* (13,0)	1,29 (0,58; 2,89); p=0,532	-	
	REFINE		LPC	77	8* (10,4)	-	-	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; #Wyniki przedstawione na populację FAS (ang. full analysis set); † W ocenie analizowanych punktów końcowych zastosowano metodologię LOCF; ^Wartości raportowane przez autorów badania; **W badaniu przedstawiono BCVA<15 liter, a zatem w obliczeniach uwzględniono różnicę: 100% - BCVA<15

6.3.3. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)

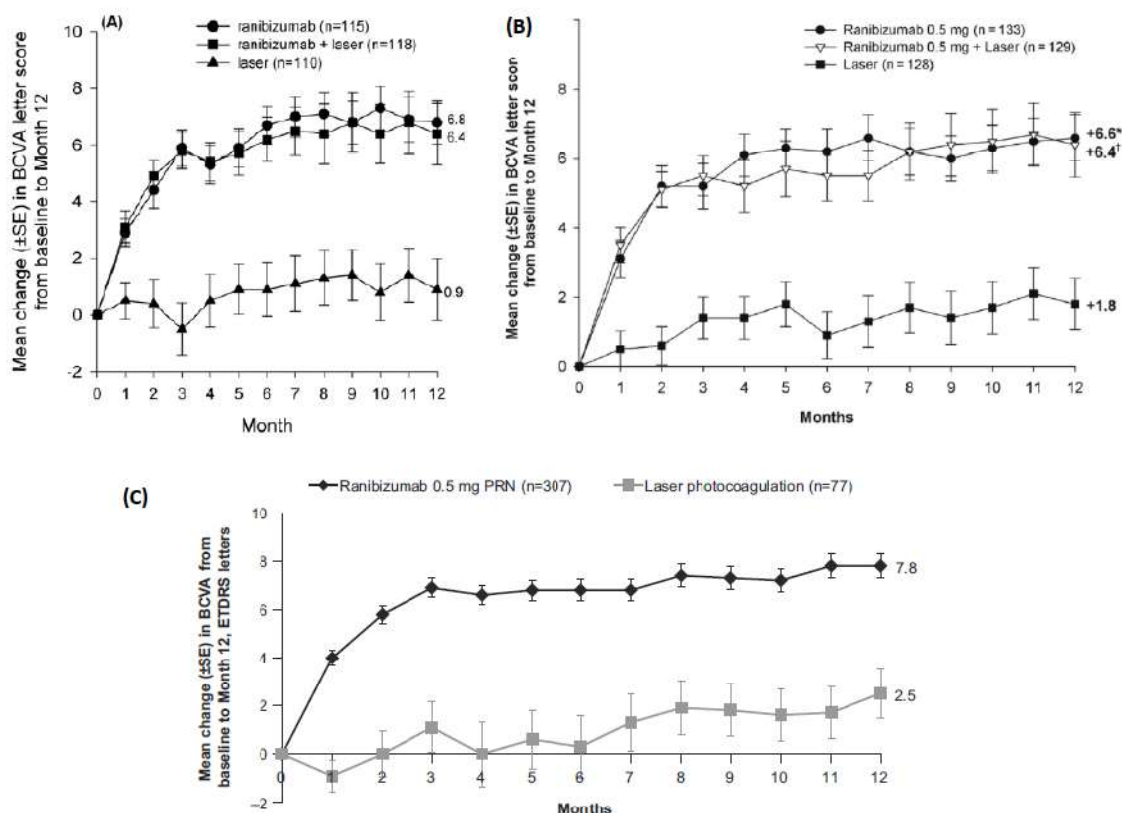
6.3.3.1. Zmiana BCVA po 12 mies. względem wartości wyjściowych

Drugorzędowym punktem końcowym badań *RESTORE*, *REVEAL* oraz *REFINE* była średnia zmiana BCVA po 12 miesiącach terapii względem wartości wyjściowych. Wyniki przedstawiono dla populacji FAS przy zastosowaniu metody LOCF.

Przeprowadzona metaanaliza 3 badań klinicznych wykazała, że terapia RAN jest skuteczniejszą terapią w zakresie poprawy BCVA (mierzonej liczbą dodatkowo przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w stosunku do fotokoagulacji laserowej.

Przeprowadzona metaanaliza wyników wykazała, że oszacowana różnica średnich zmian w zakresie BCVA po 12 mies. jest istotnie statystycznie większa w grupie RAN w porównaniu z LPC (**WMD=5,26 liter; 95% CI: 3,99; 6,53**). Zaobserwowana różnica oznacza poprawę widzenia o ponad 5 liter, czyli o 1 linię. Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść RAN (**p<0,001**). Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników (*fixed model effect*). Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 18. Średnia zmiana BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) po 12 mies. względem wartości wyjściowych dla porównania RAN vs LPC (LOCF): (A) *RESTORE*; (B) *REVEAL*; (C) *REFINE* [39, 40, 41]



6.3.3.2. Poprawa BCVA ≥ 15 liter

We wszystkich badaniach *RESTORE*, *REVEAL* oraz *REFINE* analizowano liczby i odsetki pacjentów, którzy po 12 mies. uzyskali poprawę BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) o co najmniej 15 liter, odczytanych

na tablicy ETDRS. Wyniki dla analizowanych punktów końcowych zostały przedstawione dla populacji *full analysis set* (FAS) z zastosowaniem metodologii LOCF.

Odsetek pacjentów uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 15 liter wynosił 20% w ramieniu RAN i był 2,5-krotnie wyższy niż w ramieniu LPC, w którym wynosił 8%.

Obliczone w wyniku metaanalizy 3 badań klinicznych (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) ilorazy szans wystąpienia poprawy BCVA o ≥ 15 po 12 mies. wynosi **2,86 (95% CI: 1,78; 4,61)**. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść RAN (**$p < 0,001$**). A zatem szansa wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter na tablicy ETDRS po 12 mies. wśród pacjentów z grupy RAN jest 2,86 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie LPC. Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

6.3.3.3. Pogorszenie BCVA względem wartości wyjściowych

Łączny odsetek pacjentów z 3 badań (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*), u których uzyskano pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter wynosił 1% w grupie AFL, podczas gdy w ramieniu LPC wynosił około 5%.

Przeprowadzona agregacja danych (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) wykazała, że obliczone ilorazy szans wystąpienia pogorszenia BCVA o ≥ 15 po 12 mies. wynosi **0,23 (95% CI: 0,08; 0,63)** i wykazuje istotność statystyczną ($p=0,005$) na korzyść RAN. Oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie RAN stanowi odpowiednio 23% analogicznej szansy w grupie LPC. Z uwagi na brak heterogeniczności danych do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

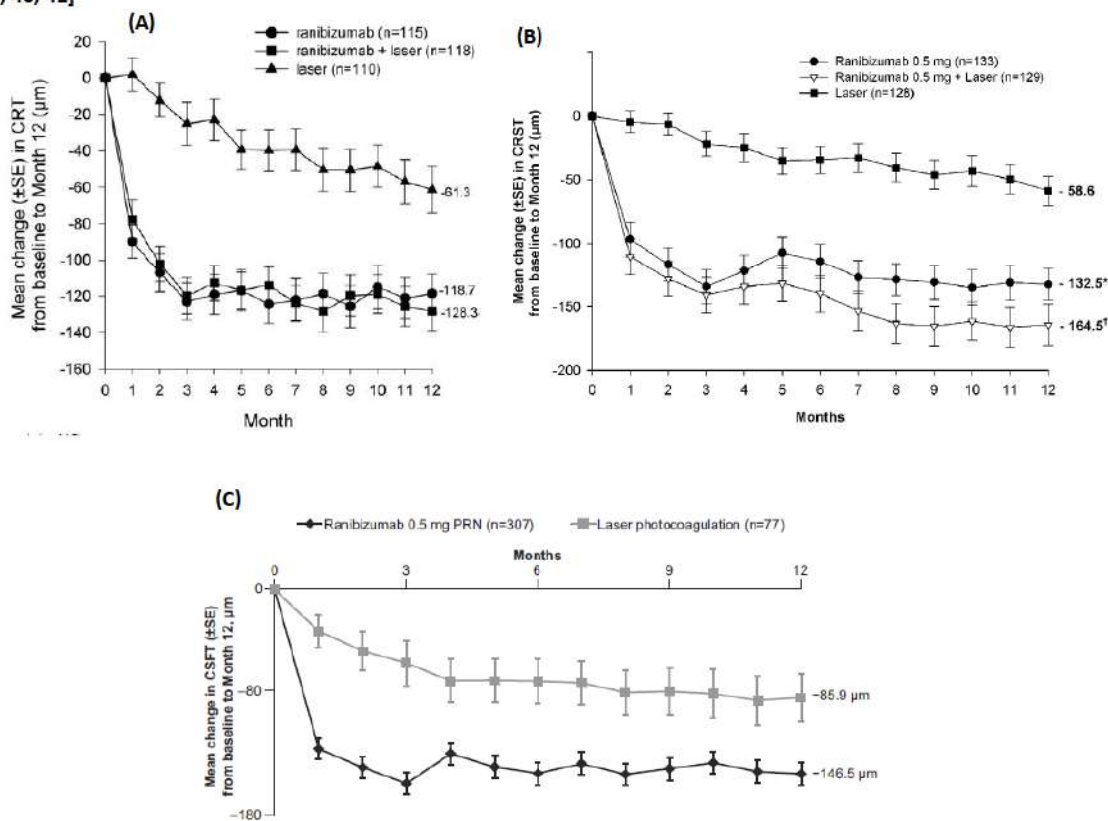
Metaanaliza wyników wykazała zatem, że terapia RAN w porównaniu z LPC wpłynęła na statystycznie istotne zmniejszenie się odsetek pacjentów z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter na tablicy ETDRS po 12 mies.

6.3.4. Zmiana grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT)

W badaniach *RESTORE*, *REVEAL* oraz *REFINE* przeprowadzono statystyczną agregację danych w zakresie oceny parametrów anatomicznych dotyczących grubości siatkówki definiowanych jako średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki po 12 mies. względem wartości wyjściowych. Dla analizowanego punktu końcowego analiza ITT została zachowana jedynie w przypadku badania *REFINE* (nie zachowana ITT dla badań: *RESTORE*, *REVEAL*). Wyniki przedstawiono dla populacji FAS z zastosowaniem LOCF.

Wyniki w formie graficznej przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 19. Średnia zmiana CSFT [μm] w czasie dla porównania RAN vs LPC: 12 mies.; (A) RESTORE; (B) REVEAL; (C) REFINE [39, 40, 41]



Metaanaliza wyników wykazała, że średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej po 12 mies. było istotnie statystycznie większe w grupie RAN w porównaniu z LPC.

Obliczona w wyniku metaanalizy 3 badań różnica średnich zmian CSFT po 12 mies. wynosi **-66,36 μm (95% CI: -85,91; -46,80)**. Uzyskane wyniki wykazują istotność statystyczną na korzyść RAN ($p < 0,001$). Przeprowadzone testy ($I^2 = 0\%$) nie wykazały heterogeniczności wyników.

6.3.5. Oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS)

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

Jedynie autorzy badania REFINE analizowali co najmniej 2 stopniową poprawę w skali oceniającej progresję retinopatii cukrzycowej (ang. *diabetic retinopathy severity score*, DRSS).

Wśród pacjentów leczonych RAN odnotowano nieznacznie wyższy (13%) odsetek pacjentów, u których wystąpiła ≥ 2 stopniowa poprawa wg skali DRSS po 12 mies. leczenia względem pacjentów leczonych LPC (10%)

Obliczony iloraz szans wystąpienia ≥ 2 stopniowej poprawy w skali DRSS po 12 mies. wynosi 1,29 (95% CI: 0,58; 2,89) i nie wykazuje istotności statystycznej ($p = 0,523$). A zatem, nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (RAN vs LPC) w ocenie analizowanego punktu końcowego.

6.3.6. Bezpieczeństwo

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie następujących punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo RAN vs LPC:

- Zgony;
- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzenia niepożądane (≥ 1 AEs, ang. *adverse events*) z podziałem na okulistyczne (badane oko) oraz nieokulistyczne;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (≥ 1 SAEs, ang. *serious adverse events*) z podziałem na okulistyczne (badane oko) oraz nieokulistyczne;
- Poszczególne ciężkie okulistyczne (oczne) zdarzenia niepożądane: zaćma, odwarstwienie siatkówki;
- Poszczególne okulistyczne (oczne) zdarzenia niepożądane;
- Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane.

Wyniki dla ww. punktów końcowych przedstawiono dla 12-miesięcznego okresu obserwacji.

Analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach bezpośrednio porównujących BRO vs AFL (*KITE*, *KESTREL*) oraz badaniach po stronie porównania AFL vs LPC.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji *safety analysis set*, obejmującej pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie i dla których były dostępne wyniki (*REFINE*: co najmniej jeden wynik *post-baseline*), a zatem analiza ITT nie została zachowana:

- *RESTORE*: 115 pts. (99,1%) vs 110 pts. (99,1%);
- *REVEAL*: 133 pts. (100%) vs 128 pts (97,7%);
- *REFINE*: 307 pts. (100%) vs 75 pts (97,4%).

Należy mieć na uwadze, że w przypadku oceny bezpieczeństwa, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym wg *Cochrane Handbook* jest populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał, czyli właśnie *safety set population*. W niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania ranibizumabu podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego (RAN) w porównaniu z fotokoagulacją laserową (LPC) w oparciu o trzy randomizowane próby kliniczne *RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*. Dane przedstawiono dla 12-miesięcznego okresu obserwacji. Wykresy typu *forest plot* dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w załączniku niniejszej analizy (Rozdział 12.6.2).

Tabela 16. Bezpieczeństwo dla porównania RAN vs LPC podczas 12-miesięcznego okresu leczenia (RESTORE, REVEAL, REFINE) [39, 40, 41]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	Ranibizumab vs Fotokoagulacja laserowa*	
						OR (95%CI), p	Wynik metaanalizy; p
Zdarzenia niepożądane (≥1 AE)	RESTORE (Mitchell 2011)		RAN	115	49 (42,6)	1,16 (0,68; 1,97);	Cochran Q=1,42(df=2) p=0,492 I ² (inconsistency)=0,00%
			LPC	110	43 (39,1)	p=0,592	
	Okulistyczne (oko badane)	12 mies. (1 rok)	RAN	133	43 (32,3)	1,71 (0,98; 2,97);	
			LPC	128	28 (21,9)	p=0,059	
	REFINE (Li 2019)		RAN	307	84 (27,4)	1,80 (0,94; 3,44);	
			LPC	75	13 (17,3)	p=0,077	
	RESTORE (Mitchell 2011)		RAN	115	67 (58,3)	0,86 (0,51; 1,47);	
			LPC	110	68 (61,8)	p= 0,586	
	Nieokulistyczne	12 mies. (1 rok)	RAN	133	69 (51,9)	0,92 (0,57; 1,50);	
		LPC	128	69 (53,9)	p= 0,743		
REFINE (Li 2019)		RAN	307	175 (57,0)	0,93 (0,56; 1,56);		
		LPC	75	44 (58,7)	p= 0,794		
Ciężkie zdarzenia niepożądane (≥1 SAE)	RESTORE (Mitchell 2011)		RAN	115	0 (0,0)	0,19 (0,01; 3,96);	Cochran Q=0,72(df=2) p=0,697 I ² (inconsistency)=0,00%
			LPC	110	2 (1,8)	p= 0,286	
	Okulistyczne (oko badane)	12 mies. (1 rok)	RAN	133	1 (0,8)	0,96 (0,06; 15,55);	
			LPC	128	1 (0,8)	p= 0,978	
	REFINE (Li 2019)		RAN	307	1 (0,3)	0,24 (0,01; 3,91);	
			LPC	75	1 (1,3)	p= 0,318	
	RESTORE (Mitchell 2011)		RAN	115	23 (20,0)	1,58 (0,78; 3,22);	
			LPC	110	15 (13,6)	p= 0,205	
	Nieokulistyczne	12 mies. (1 rok)	RAN	133	14 (10,5)	0,72 (0,34; 1,51);	
		LPC	128	18 (14,1)	p= 0,385		
REFINE (Li 2019)		RAN	307	49 (16,0)	1,11 (0,54; 2,25);		
		LPC	75	11 (14,7)	p= 0,783		

Zgony	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN 115 LPC 110	2 (1,7) 2 (1,8)	0,96 (0,13; 6,91); p= 0,964	-	OR=1,60 (0,35; 7,23); p=0,544 fixed effects model Cochran Q=0,52(df=2) p=0,773 I ² (inconsistency)=0,00%
	REVEAL (Ishibashi 2015)	RAN 133 LPC 128	1 (0,8) 0 (0,0)	2,98 (0,12; 75,50); p= 0,507	-	
	REFINE (Li 2019)	RAN 307 LPC 75	2 (0,7) 0 (0,0)	3,51(0,04; 343,31) p= 0,591	-	
Ogółem	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN 115 LPC 110	14 (12,1) 13 (11,7)	1,03 (0,46; 2,31); p= 0,935	-	OR=0,54 (0,35; 0,83); p=0,006 NNT=15 (9; 55) fixed effects model Cochran Q=3,73(df=2) p=0,155 I ² (inconsistency)= 46,36%
	REVEAL (Ishibashi 2015)	RAN 133 LPC 128	10 (7,5) 23 (17,6)	0,37 (0,17; 0,82); p= 0,014	NNT:=10 (6; 43)	
	REFINE (Li 2019)	RAN 307 LPC 75	28 (9,1) 14 (18,2)	0,44 (0,22; 0,88); p= 0,020	NNT:=11 (5; 71)	
Rezygnacja z badania	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN 115 LPC 110	5 (4,3) 3 (2,7)	1,62 (0,38; 6,95); p= 0,515	-	OR=0,62 (0,29; 1,31); p=0,213 fixed effects model Cochran Q=2,61(df=2) p=0,271 I ² (inconsistency)= 23,44%
	REVEAL (Ishibashi 2015)	RAN 133 LPC 128	4 (3,0) 8 (6,1)	0,47 (0,14; 1,58); p= 0,221	-	
	REFINE (Li 2019)	RAN 307 LPC 75	6 (2,0) 4 (5,2)	0,35 (0,10; 1,29); p= 0,115	-	
Poszczególne ciężkie okulistyczne zdarzenia niepożądane						
Zaćma	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN 115 LPC 110	0 (0,0) 2 (1,8)	0,19 (0,01; 3,96); p=0,286	-	OR=0,42 (0,06; 3,20); p=0,402 fixed effects model Cochran Q=0,75(df=1) p=0,386 I ² (inconsistency)=0,00%
	REVEAL (Ishibashi 2015)	RAN 133 LPC 128	0 (0,0) 0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach	-	
	REFINE (Li 2019)	RAN 307 LPC 75	1 (0,3) 0 (0,0)	2,25 (0,02; 238,99); p=0,733	-	
Odwartwienie siatkówki	REVEAL (Ishibashi 2015)	RAN 133 LPC 128	0 (0,0) 0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach	-	-

		Poszczególne okulistyczne (oczne) zdarzenia niepożądane			
Wylew (krwotok) spojówkowy (ang. <i>Conjunctival hemorrhage</i>)	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN 115	8 (7,0)	17,89 (0,99; 323,46); p= 0,051	-
		LPC 110	0 (0,0)		
	REVEAL (Ishibashi 2015)	RAN 133	17 (12,8)	2,53 (1,01; 6,33); p= 0,047	NNH=14 (7; 508)
		LPC 128	7 (5,5)		
Męty w ciele szklistym (ang. <i>Vitreous floaters</i>)	REFINE (Li 2019)	RAN 307	11 (3,6)	2,75 (0,35; 21,64); p= 0,336	-
		LPC 75	1 (1,3)		
	REVEAL (Ishibashi 2015)	RAN 133	4 (3,0)	9,12 (0,47; 175,55); p= 0,143	-
		LPC 128	0 (0,0)		
Zaćma (ang. <i>Cataract</i>)	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN 115	2 (1,7)	0,26 (0,05; 1,28); p= 0,098	-
		LPC 110	7 (6,4)		
	REVEAL (Ishibashi 2015)	RAN 133	2 (1,5)	1,94 (0,17; 21,65); p= 0,591	-
		LPC 128	1 (0,8)		
Wzrost ciśnienia śródgałkowego (ang. <i>Intraocular pressure increased</i>)	REFINE (Li 2019)	RAN 307	16 (5,2)	22,06 (0,26; 1900,63); p= 0,174	-
		LPC 75	0 (0,0)		
	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN 115	13 (11,3)	1,04 (0,45; 2,39); p= 0,925	-
		LPC 110	12 (10,9)		
Ból oka (ang. <i>Eye pain</i>)	REVEAL (Ishibashi 2015)	RAN 133	4 (3,0)	1,95 (0,35; 10,86); p= 0,444	-
		LPC 128	2 (1,6)		
	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN 115	0 (0,0)		
		LPC 110	0 (0,0)		
Zapalenie wnętrza gałki ocznej (ang. <i>endophthalmitis</i>)	REFINE (Li 2019)	RAN 307	0 (0,0)		-
		LPC 75	0 (0,0)		
	Nie przeprowadzono obliczeń: brak zdarzeń w obu grupach				

Poszczególne nieokulistyczne zdarzenia niepożądane						
Anemia	REFINE (Li 2019)	RAN 307	10 (3,3)	13,89 (0,16; 1214,48); p= 0,249	-	-
		LPC 75	0 (0,0)			
Wymioty	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN 115	1 (0,9)	0,23 (0,03; 2,11); p= 0,195	-	-
		LPC 110	4 (3,6)			
Zapalenie oskrzeli	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN 115	4 (3,5)	1,95 (0,35; 10,85); p= 0,448	-	-
		LPC 110	2 (1,8)			
Grypa	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN 115	6 (5,2)	0,95 (0,30; 3,05); p= 0,937		
		LPC 110	6 (5,5)			
Zapalenie nosogardzieli	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN 115	11 (9,6)	0,62 (0,27; 1,41); p= 0,254	-	
		LPC 110	16 (14,5)			
	REVEAL (Ishibashi 2015)	RAN 133	10 (7,5)	1,22 (0,47; 3,19); p= 0,686	-	OR=0,78 (0,47; 1,29); p=0,332
		LPC 128	8 (6,3)			fixed effects model I ² (inconsistency)=0,00%
	REFINE (Li 2019)	RAN 307	20 (6,5)	0,68 (0,28; 1,67); p= 0,396	-	
		LPC 75	7 (9,3)			
Zapalenie płuc	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN 115	0 (0,0)	0,10 (0,01; 1,92); p= 0,128	-	-
		LPC 110	4 (3,6)			
Zakażenie dróg moczowych	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN 115	4 (3,5)	9,14 (0,47; 176,94); p= 0,143	-	Cochran Q=1,56(df=1) p=0,211
		LPC 110	0 (0,0)			I ² (inconsistency)= 36,03%
	REFINE (Li 2019)	RAN 307	15 (4,9)	1,23 (0,35; 4,37); p= 0,746	-	
		LPC 75	3 (4,0)			
Zwiększony poziom hemoglobiny glikozylowanej	REVEAL (Ishibashi 2015)	RAN 133	4 (3,0)	1,95 (0,35; 10,86); p= 0,444	-	-
		LPC 128	2 (1,6)			
Cukrzyca	REVEAL	RAN 133	3 (2,3)	1,45 (0,24; 8,85);	-	-

	(Ishibash 2015)	LPC	128	2 (1,6)	p= 0,685
Ból pleców	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN	115	5 (4,3)	0,95 (0,27; 3,39); p= 0,943
		LPC	110	5 (4,5)	-
Ból głowy	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN	115	3 (2,6)	0,71 (0,16; 3,25); p= 0,659
		LPC	110	4 (3,6)	-
Kaszel	REFINE (Li 2019)	RAN	307	18 (5,9)	2,27 (0,52; 10,02); p= 0,278
		LPC	75	2 (2,7)	-
Nadciśnienie	RESTORE (Mitchell 2011)	RAN	115	9 (7,8)	1,08 (0,40; 2,91); p= 0,875
		LPC	110	8 (7,3)	-
	REVEAL (Ishibashi 2015)	RAN	133	6 (4,5)	0,96 (0,30; 3,06); p= 0,946
		LPC	128	6 (4,7)	-
	REFINE (Li 2019)	RAN	307	19 (6,2)	0,43 (0,19; 0,97); p= 0,041
		LPC	75	10 (3,3)	NNT=14 (6; 268)

Cochran Q=2,44(df=2)
p=0,295
I²(inconsistency)=18,11 %

OR=0,71 (0,41; 1,24);
p=0,231
fixed effects model

RAN – ranibizumab; LPC – fotokoagulacja laserowa; AEs – zdarzenia niepożądane; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane; *Obliczono na podstawie dostępnych danych

Profil bezpieczeństwa ranibizumabu (RAN) w porównaniu z fotokoagulacją laserową (LPC) oceniano w oparciu o wyniki 3 badań RCT (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) dla 12-miesięcznego okresu obserwacji.

Analiza dostępnych danych przeprowadzona na podstawie statystycznej agregacji danych pochodzących z 3 badań (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) wykazała na brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie większości analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji (RAN vs LPC).

Wśród pacjentów otrzymujących RAN odnotowano **wyższe odsetki pacjentów**, u których odnotowano wystąpienie **okulistycznych (ocznych) zdarzeń niepożądanych**, niż w grupie LPC (51,2% vs 26,1%) oraz **zbliżone odsetki** pacjentów, u których odnotowano wystąpienie **nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem** (55,7% vs 58,2%) podczas analizowanego okresu obserwacji. Przeprowadzona metaanaliza statystyczna (RAN vs LPC) po 12 mies. na podstawie wyników z 3 badań (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) wykazała **istotność statystyczną** obliczonego ilorazu szans na korzyść grupy kontrolnej LPC jedynie w zakresie wystąpienia **okulistycznych zdarzeń niepożądanych raportowanych w oku badanym (OR=1,55; 95% CI: 1,08; 2,08; p=0,016)**. Szansa wystąpienia ocznych AEs w grupie RAN jest 1,55 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie LPC. W przypadku nieokulistycznych AEs nie uzyskano istotności statystycznej otrzymanego wyniku (p=0,669).

Statystycznie istotne różnice na korzyść RAN wykazano jednak w przypadku wystąpienia **rezygnacji pacjentów z badania ogółem** (9,6% vs 15,8% dla RAN vs LPC; **OR=0,54; 95% CI: 0,35; 0,83; p=0,006**). Natomiast w przypadku oceny rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych metaanaliza wyników nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (p=0,213).

Metaanaliza wyników nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy RAN i LPC po 12 mies. także w przypadku szansy wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zarówno okulistycznych (p=0,212), jak i nieokulistycznych (p=0,669). Brak istotności statystycznej pomiędzy RAN a LPC odnotowano również w przypadku wystąpienia zaćmy, raportowanej jako oczne SAEs (1 pacjent w RAN vs 2 pacjentów w LPC). Z kolei w badaniu *REFINE* podczas 12 mies. w żadnej z grup terapeutycznych nie odnotowano ocznego SAEs: odwarstwienia siatkówki.

W badaniach *RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE* odnotowano łącznie 5 zgonów w grupie RAN oraz 2 zgony w ramieniu LPC. Z informacji przedstawionych przez autorów ww. 3 badań wynika, iż żaden ze zgonów nie był związany z leczeniem. Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans nie wykazuje istotności statystycznej (p=0,544) świadcząc o braku różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa **nie wykazała statystycznie znamienych różnic** pomiędzy RAN a LPC w szansie wystąpienia większości analizowanych **okulistycznych zdarzeń niepożądanych** tj.: męty w ciele szklistym (*REVEAL*), zaćma (*RESTORE*, *REVEAL*), wzrost ciśnienia śródgałkowego (*REFINE*), ból oka (*RESTORE*, *REVEAL*). Dodatkowo w badaniu *REVEAL* po 12 mies. zapalenie wnętrza gałki ocznej raportowano jako oczne SAE u 1 pacjenta (0,8%) w ramieniu RAN. Z kolei w badaniach *REFINE* oraz *RESTORE* podczas rocznej obserwacji w żadnej z grup terapeutycznych (po około 7 wstrzyknięciach RAN lub pozorowanej iniekcji) nie odnotowano zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Na podstawie wyników metaanalizy z 3 badań (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) obliczony iloraz szans wystąpienia **krwotoku spojówkowego** wynosi **3,44 (95% CI: 1,57; 7,55)** i jest **istotne statystycznie** na korzyść pacjentów leczonych LPC (**p=0,002**). A zatem szansa wystąpienia omawianego ocznego AEs w grupie RAN jest 3,44 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie LPC po 12 mies. okresu obserwacji.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia wszystkich analizowanych nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych takich jak: anemia (*REFINE*), wymioty (*RESTORE*), zapalenie oskrzeli (*RESTORE*), grypa (*RESTORE*), zapalenia nosogardzieli (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*), zapalenia płuc (*RESTORE*), zakażenia dróg moczowych (*RESTORE*, *REFINE*), zwiększony poziom

hemoglobiny glikozyłowanej (REVEAL), cukrzyca (REVEAL), ból pleców (RESTORE), ból głowy (RESTORE), kaszel (REFINE), nadciśnienie (RESTORE, REVEAL, REFINE).

6.4. Porównanie aflibercept vs fotokoagulacja laserowa w leczeniu DME

Przeprowadzono analizę heterogeniczności badań VIVID oraz VISTA, włączonych do analizy porównawczej efektywności klinicznej afliberceptu w porównaniu z fotokoagulacją laserową w leczeniu dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki (ang. *diabetic macular edema*, DME).

Wyniki ww. badań zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów – publikacja Korobelnik z 2014 r. [42] opisująca wyniki po 52 tyg., Brown z 2015 r. [85] przedstawiająca wyniki po 100 tyg. (wyniki nie uwzględnione w analizie z uwagi na brak danych dla tego okresu obserwacji po stronie RAN) oraz Heier z 2016 r., w której uwzględniono wyniki po 148 tyg. [86] (wyniki nie uwzględnione w analizie z uwagi na brak danych dla tego okresu obserwacji po stronie BRO). Mając na uwadze wiarygodność prezentowanych danych autorzy niniejszego raportu nie wykorzystywali dodatkowych wyników ze źródeł niepublikowanych (tj. z rejestru *ClinicalTrials.gov*). Dopuszcza się jedynie uzupełnienie danych dotyczących metodyki/ charakterystyk wyjściowych zidentyfikowanych badań.

Ponadto, zidentyfikowano również dodatkowe publikacje pełnotekstowe dla subpopulacji/analiz *post hoc* nie stanowiących przedmiotu niniejszej analizy lub nieadekwatnych okresów obserwacji (100 tyg., 148 tyg.) – brak adekwatnych wyników po stronie BRO lub RAN uniemożliwi ich wykorzystanie w prezentowanym porównaniu pośrednim (szczegóły przedstawiono w tabelach końcowych: Rozdział 12.5.2.4 oraz 12.5.2.5).

6.4.1. Ocena heterogeniczności badań AFL vs LPC

Odnalezione próby kliniczne VIVID/VISTA były wieloośrodkowymi, prospektywnymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi z podwójnym zaślepieniem (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. W analizowanych badaniach klinicznych szczegółowo przedstawiono opis sposobu randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych (AFL vs LPC).

Protokoły obu badań były niemal identyczne, z wyjątkiem drobnych różnic w kryteriach wykluczenia, uwzględnionych czynnikach stratyfikujących oraz lokalizacji badania. Badanie VISTA prowadzone było w USA, natomiast badanie VIVID w Europie, Japonii i Australii. W obu badaniach przeprowadzono randomizację komputerową za pomocą interaktywnego lub internetowego systemu głosowego (ang. *interactive voice/web response system*, IVRS lub IWRS), ze stratyfikacją ze względu na:

- VISTA: zawał mięśnia sercowego lub udar w wywiadzie;
- VIVID: region geograficzny (Europa / Australia vs Japonia).

W badaniach zastosowano podwójne zaślepienie (ang. *double-masked*). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, głównymi badaczami, sponsorem badania. Badacz, który podawał dożylnie iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiony, aczkolwiek osoba wykonująca zabieg nie brała ona udziału w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii, jak również konieczność przeprowadzenia kolejnej LPC lub terapii ratunkowej, przeprowadzał zaślepiony badacz. Ponadto, zastosowano scentralizowany system randomizacji (IVRS, IWRS), aby uniemożliwić badaczowi wcześniejsze ustalenie przypisanego leczenia, świadcząc o prawidłowym ukryciu kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*).

W obu próbach klinicznych szczegółowo przedstawiono także opis sposobu oszacowania wielkości próby, jak również liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji (szczegóły przedstawiono w załączniku 12.5.2).

Zidentyfikowane badania kliniczne charakteryzują się zatem jednakową wiarygodnością wewnętrzną w ocenie *Cochrane* – poprawnie zaprojektowane randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie ryzyko błędu systematycznego). A zatem w zakresie metodologicznym porównywane badania są względem siebie homogenne.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań *VISTA/VIVID* zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Populację docelową w obu badaniach stanowili dorośli pacjenci ≥ 18 r.ż. z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) obejmującym centrum plamki (zdefiniowane jako pogrubienie siatkówki obejmującej centralny obszar o średnicy 1 mm w badaniu OCT) w przebiegu cukrzycy (typu 1 lub 2). Ponadto, pacjenci kwalifikujący się do badania musieli mieć ostrość wzroku w najlepszej korekcji (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) mieszczącą się w zakresie 73–24 liter w skali ETDRS (ekwiwalent na tablicach Snellena: 20/40–20/320). Ponadto u pacjentów w badaniu *VIVID* wymagana była grubość siatkówki CSFT ≥ 300 μm . Do obu badań kwalifikowano u danego pacjenta wyłącznie jedno oko (a zatem odsetek oczu jest tożsamy z odsetkiem pacjentów). Z badań wykluczano m.in. pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą w opinii badacza (badanie *VISTA*) lub z HbA1c $> 12\%$ (badanie *VIVID*).

Natomiast, jeśli chodzi o kryterium dotyczące stosowanego uprzednio leczenia, zarówno wśród pacjentów w badaniu *VISTA*, jak również *VIVID* jako kryterium wyłączenia było stosowanie leków z grupy anty-VEGF w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w obu badaniach była zbliżona, z wyjątkiem odsetka pacjentów pochodzenia azjatyckiego (2% w *VISTA* vs 20% w *VIVID*), odsetka pacjentów leczonych wcześniej lekami anty-VEGF (43% w *VISTA* vs 9% w *VIVID*) oraz CRT (483 μm w *VISTA* vs 520 μm w *VIVID*).

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w grupie AFL vs LPC w obu badaniach była zbliżona. Średni wiek wynosił 63,6 roku w AFL vs 62,8 roku w LPC. Średnia wyjściowa skorygowana ostrość wzroku BCVA wyniosła 59,1 w AFL oraz 60,2 w LPC. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 15,8 lat zarówno w grupie AFL jak i LPC, a średnie stężenie HbA1c wyniosło 7,8% (AFL) i 7,6% (LPC). Odsetek pacjentów z HbA1c $> 8\%$ wynosił 33–38% w ramieniu AFL oraz 29–32% w grupie kontrolnej (łącznie 65%). Z kolei odsetek pacjentów z wyjściowym BCVA ≥ 60 liter wynosił około 70%.

Na podstawie powyższych informacji można wnioskować o podobieństwie badanych grup (AFL vs LPC) pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby.

W obu badaniach pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do trzech grup interwencyjnych: aflibercept 2q4 vs aflibercept 2q8 (AFL) vs fotokoagulacja laserowa (LPC). Okres leczenia zastosowany w obu badaniach wynosił do 148 tygodni. Ze względu na fakt, iż jedynie schemat 2q8 uzyskał rejestrację w leczeniu DME, grupę stosującą aflibercept w schemacie 2q4 pominięto w analizie klinicznej (schemat dawkowania niestanowiący przedmiotu niniejszej analizy).

Łącznie do każdego z badań klinicznych włączono:

- *VISTA*: 466 pacjentów ($N_{\text{AFL } 2q4} = 165$ pts. vs $N_{\text{AFL } 2q8} = 154$ pts. vs $N_{\text{LPC}} = 156$ pts.);
- *VIVID*: 406 pacjentów ($N_{\text{AFL } 2q4} = 136$ pts. vs $N_{\text{AFL } 2q8} = 135$ pts. vs $N_{\text{LPC}} = 135$ pts.);

W obu badaniach aflibercept (AFL, schemat 2q8) w dawce 2 mg podawano we wstrzyknięciu do ciała szklistego, co 4 tygodnie (*baseline*, 4., 8., 12., 16. tyg.) w przypadku 5 pierwszych dawek (ang. *loading doses*), a następnie co 8 tygodni (24–148 tyg.). W grupie kontrolnej, u pacjentów przeprowadzono zabieg fotokoagulacji laserowej (LPC) w oparciu o zmodyfikowany protokół ETDRS na początku badania oraz podczas kolejnych wizyt, gdy spełnione zostały kryteria do ponownego zabiegu (nie częściej niż co 12 tyg.). Pacjenci mogli dodatkowo otrzymać terapię

ratunkową, tj. zabieg LPC w przypadku pacjentów z grupy AFL lub aflibercept w grupie LPC, począwszy od 24 tyg., jeżeli spełniony był jeden z poniższych warunków:

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

Dla analizowanych parametrów skuteczności oraz bezpieczeństwa analiza ITT nie została zachowana. W zakresie skuteczności wyniki przedstawiono dla populacji FAS, czyli wszystkich pacjentów poddanych leczeniu, dla których dostępny był co najmniej jeden wynik *post-baseline* (VISTA: 151 pts. (98,1%) vs 154 pts. (98,7%); VIVID: 135 pts. (100%) vs 132 pts. (97,8%)). Profili bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji SAS (*safety analysis set*) obejmującej pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie i dla których były dostępne wyniki (VISTA: 152 pts. (98,7%) vs 154 pts. (98,7%); VIVID: 135 pts. (100%) vs 133 pts. (98,5%)).

Podsumowując, badanie kliniczne VISTA oraz VIVID to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wielośrodkowe (54 ośrodki VISTA oraz 73 ośrodki VIVID), prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Pod względem metodologicznym badania VISTA i VIVID reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA). Badania zostały zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości AFL nad LPC w odniesieniu do średniej zmiany BCVA po 52 tyg. względem wartości wyjściowych – hipoteza *superiority*.

Podsumowując, porównywane opcje terapeutyczne są do siebie zbliżone pod względem, metodologii, populacji, definicji punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji, w związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu statystycznej agregacji danych pochodzących z badań VISTA i VIVID (metaanalizy statystycznej).

6.4.2. Skuteczność kliniczna

We włączonych badaniach VISTA, VIVID skuteczność leczenia AFL vs LPC oceniano na podstawie zmian ostrości wzroku, oceny parametrów anatomicznych oraz jakości życia pacjentów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności we włączonych badaniach klinicznych (VISTA, VIVID) była średnia zmiana BCVA po 52 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej.

Oba badania zaprojektowano w celu udowodnienia, że 52-tyg. terapia z zastosowaniem afliberceptu (AFL) wykazuje wyższą skuteczność (hipoteza *superiority*) w porównaniu z fotokoagulacją laserową (LPC) w ocenie pierwszorzędownego punktu końcowego tj. średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) względem wartości wyjściowej.

Wśród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych poddanych ocenie w badaniach VISTA/VIVID wymienia się:

- Poprawę BCVA zdefiniowaną, jako odsetek pacjentów, w których wystąpiła poprawa BCVA o ≥ 10 oraz ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych;
- Pogorszenie BCVA zdefiniowaną, jako odsetek pacjentów, w których wystąpiło pogorszenie BCVA o ≥ 10 oraz ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych;
- Poprawę w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej zdefiniowaną jako odsetek pacjentów, w których wystąpiła ≥ 2 -stopniowa poprawa w skali DRSS;
- Średnia zmiana grubości siatkówki w polu centralnym w OCT;

- Średnia zmiana jakości życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25).

Należy podkreślić, że w ww. badaniach zakwalifikowanych do porównia pośredniego poszukiwano i analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach włączonych do bezpośredniego porównania ocenianej interwencji tj. BRO vs AFL pochodzącego z badań *KITE*, *KESTREL*.

Ponadto, mając na uwadze charakter podwójnej analizy pośredniej (BRO vs AFL, RAN vs LPC, AFL vs LPC), w przypadku badań porównujących AFL vs LPC (*VISTA*, *VIVID*) analizowano i ekstrahowano wyłącznie tylko te punkty końcowe, które były również zbieżne z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach porównujących RAN vs LPC (*RESTORE*, *REVEAL*, *RETAIN*) w adekwatnym okresie obserwacji.

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie następujących punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną AFL vs LPC:

- Zmiana BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) dla 52 tyg. badania, określona na podstawie średniej zmiany względem wartości wyjściowych mierzonej liczbą przeczytanych liter na tablicy ETDRS;
- Zmiana CSFT (grubości centralnej części siatkówki) dla 52 tyg. badania, określona na podstawie średniej zmiany mierzonej w μm względem wartości wyjściowych;
- Poprawa BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku), o co najmniej 15 liter odczytanych na tablicy ETDRS dla 52. tyg. badania;
- Pogorszenie BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku), o co najmniej 15 liter odczytanych na tablicy ETDRS dla 52. tyg. badania;
- Poprawa w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej (ang. *Diabetic Retinopathy Severity Scale*, DRSS) dla 52 tyg. badania określona jako: odsetki pacjentów z co najmniej 2-stopniową poprawą DRSS w ocenianym punkcie czasowym względem wartości wyjściowej;
- Średnia liczba iniekcji doszkliskowych (dane tylko dla AFL).

Natomiast dla pozostałych zidentyfikowanych punktów końcowych uwzględnionych zarówno po stronie porównania BRO vs AFL (*KESTREL*, *KITE*), jak i po stronie AFL vs LPC oraz RAN vs LPC (np. ocena jakości życia) nie było możliwe przeprowadzenia porównania pośredniego z powodu: np. rozbieżności w definicjach punktów końcowych, odmiennych okresów raportowania danych lub braku danych. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu” (Rozdział 12.5.2.4 oraz 12.5.2.5).

Analizę wyżej wymienionych punktów końcowych przeprowadzono w populacji uwzględniającej wszystkich pacjentów poddanych leczeniu, dla których dostępny był co najmniej jeden wynik *post-baseline*, określonych przez autorów badania jako populacja FAS (ang. *full analysis set*, FAS). A zatem w analizie skuteczności analiza ITT nie została zachowana (*VISTA*: 151 pts. (98,1%) vs 154pts. (98,7%); *VIVID*: 135 pts. (100%) vs 132 pts (97,8%).

W obu badaniach (*VISTA*, *VIVID*) w celu uzupełnienia brakujących danych autorzy posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*), bez uwzględnienia wyników uzyskanych po zastosowaniu terapii ratunkowej. Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano po 52 tyg., natomiast oba badania kontynuowano do 148 tyg. (dostępne wyniki również po 100 tyg.), przy czym poniżej zaprezentowane wyniki dla 52 tyg. (brak danych dla dłuższego okresu obserwacji po stronie RAN lub BRO).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej afliberceptu podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego (AFL) względem fotokoagulacji laserowej (LPC) w populacji dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki w oparciu o dwie randomizowane próby kliniczne *VISTA*, *VIVID*. Dane przedstawiono dla okresu obejmującego okres do 52 tyg. Wykresy typu *forest plot* dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w załączniku niniejszej analizy.

Tabela 17. Skuteczność kliniczna dla porównania AFL vs LPC (VISTA, VIVID) – dane ciągłe[†] [42]

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interw.	N	Aflibercept vs Fotokoagulacja laserowa			Ocena heterogeniczności*
					Średnia zmiana LSM (SD) [^]	Różnica średnich zmian (95% CI) ^{*, p*}	Wynik metaanalizy WMD (95% CI) [*]	
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych#	VISTA (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	151	+10,7 liter (8,2)	10,50 (8,13; 12,87); p<0,001	10,01 (8,32; 11,69)	Cochran Q=0,34(df=1) p=0,561 I ² (inconsistency)=0,00%
			LPC	154	+0,2 liter (12,5)		fixed effects model	
	VIVID (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	135	+10,7 liter (9,3)	9,50 (7,11; 11,89); p<0,001		
			LPC	132	+1,2 liter (10,6)			
Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych#	VISTA (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	151	-183,1 (153,5) μm	-109,80 (-146,93; -72,67); p<0,001	-118,56 (-143,90; -93,22)	Cochran Q=0,40(df=1) p=0,527 I ² (inconsistency)=0,00%
			LPC	154	-73,3 (176,7) μm		fixed effects model	
	VIVID (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	135	-192,4 (149,9) μm	-126,20 (-160,87; -91,53); p<0,001		
			LPC	132	-66,2 (139,0) μm			
Średnia liczba iniekcji doszkliskowych (SD)	VISTA (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	151	8,4 (1,3)	-	-	
			LPC	154	-			
	VIVID (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	135	8,7 (1,2)	-	-	
			LPC	132	-			
	VISTA (Brown 2015)	100 tyg.	AFL	151	13,5 (2,9)	-	-	
			LPC	154	-			
VIVID (Brown 2015)	100 tyg.	AFL	135	13,6 (2,9)	-	-		
		LPC	132	-				

AFL – aflibercept; LPC – fotokoagulacja laserowa; [^]Wartości raportowane przez autorów badania; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*); [†] W ocenie analizowanych punktów końcowych zastosowano metodologię LOCF (ang. *last observation carried forward*): metoda ostatniej przeprowadzonej obserwacji; *Obliczone na podstawie dostępnych danych; #Analiza ITT nie zachowana; wyniki przedstawione na populację FAS (ang. *full analysis set*)

Tabela 18. Skuteczność kliniczna dla porównania dla porównania AFL vs LPC (VISTA, VIVID) – dychotomiczne† [42]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (% [^])	Aflibercept vs Fotokoagulacja laserowa	
						OR (95%CI) [*] , p [*]	NNT (95% CI) [*]
Poprawa BCVA o ≥15 liter#	VISTA (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	151	47* (31,1)	5,35 (2,70; 10,58), p<0,001	5 (4; 7)
			LPC	154	12* (7,8)		
	VIVID (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	135	45* (33,3)	5,00 (2,50; 10,00); p<0,001	5 (3; 7)
			LPC	132	12* (9,1)		
			LPC	132	16 (12,1)	Cochran Q=0,02(df=1) p=0,892 I ² (inconsistency)=0,00%	
OR=5,17 (3,18; 8,42); p<0,001 NNT= 5 (4; 6) fixed effects model							
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (% [^])	Aflibercept vs Fotokoagulacja laserowa	
Pogorszenie BCVA o ≥15 liter#	VISTA (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	151	1* (0,7)	0,07 (0,01; 0,51); p=0,009	12 (8; 27)
			LPC	154	14* (9,1)		
	VIVID (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	135	0* (0)	0,03 (0,00; 0,51); p= 0,015	10 (6; 18)
			LPC	132	14* (10,6)		
			LPC	132	14* (10,6)	Cochran Q=0,20(df=1) p=0,656 I ² (inconsistency)=0,00%	
OR=0,05 (0,01; 0,25); p<0,001 NNT=11 (8; 18) fixed effects model							
≥2 stopniowa poprawa w skali DRSS #	VISTA (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	151	44* (29,1)	2,47 (1,39; 4,37); p=0,002	7 (5; 18)
			LPC	154	22* (14,3)		
	VIVID (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	83	23* (27,7)	4,73 (1,81; 12,36); p=0,002	5 (4; 12)
			LPC	80	6* (7,5)		
			LPC	80	6* (7,5)	Cochran Q=1,30(df=1) p=0,254 I ² (inconsistency)=23,28%	
OR=2,97 (1,82; 4,84) p<0,001 NNT=6 (5; 11) fixed effects model							

bd - brak danych; *Obliczono na podstawie dostępnych danych; #Analiza ITT nie zachowana; † W ocenie analizowanych punktów końcowych zastosowano metodologię LOCF (ang. last observation carried forward); metoda ostatniej przeprowadzonej obserwacji; [^]Wartości raportowane przez autorów badania

6.4.3. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)

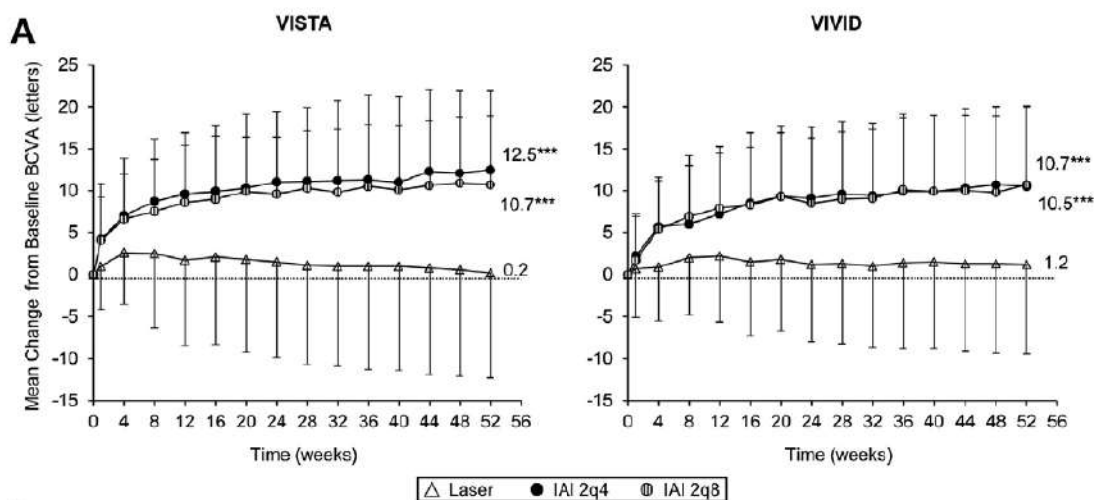
6.4.3.1. Zmiana BCVA po 52 i 100 tyg. względem wartości wyjściowych

Pierwszorzędownym punktem końcowym badań *VISTA* oraz *VIVID* była średnia zmiana BCVA po 52 tyg. względem wartości wyjściowych. Wyniki przedstawiono dla populacji FAS przy zastosowaniu metody LOCF.

Przeprowadzona metaanaliza 2 badań klinicznych wykazała, że terapia AFL jest skuteczniejszą terapią w zakresie poprawy BCVA (mierzonej liczbą dodatkowo przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w stosunku do fotokoagulacji laserowej.

Przeprowadzona metaanaliza wyników wykazała, że oszacowana różnica średnich zmian w zakresie BCVA po 52 tyg. jest istotnie statystycznie większa w grupie AFL w porównaniu z LPC (WMD=10,01; 95% CI: 8,32; 11,69). Zaobserwowana różnica oznacza poprawę widzenia o 10 liter, czyli o 2 linie. Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść AFL ($p<0,001$). Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników (*fixed model effect*).

Wykres 20. Średnia zmiana BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania AFL vs LPC (LOCF) [42]



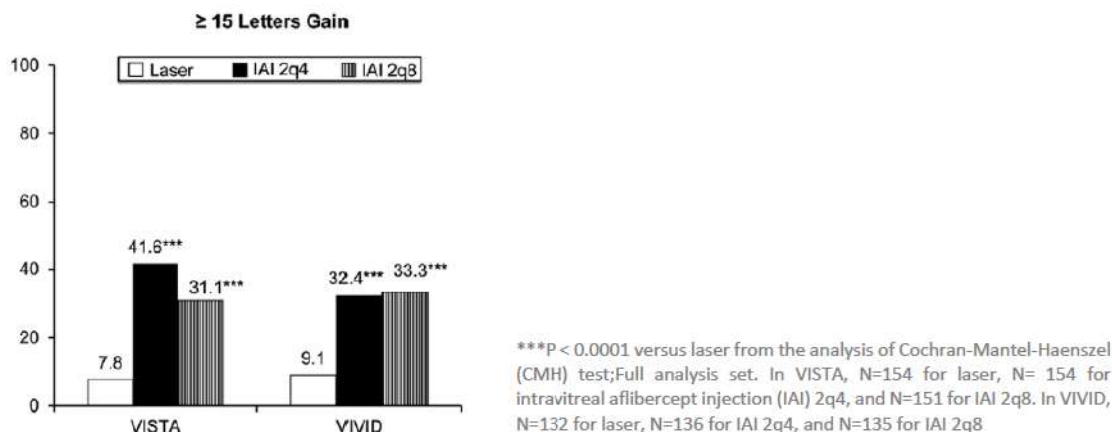
Mean \pm standard deviation (SD) change in best-corrected visual acuity (BCVA) from baseline through week 52 with censoring of values after additional treatment was given (LOCF); Full analysis set. In *VISTA*, N=154 for laser, N= 154 for intravitreal aflibercept injection (IAI) 2q4, and N=151 for IAI 2q8. In *VIVID*, N=132 for laser, N=136 for IAI 2q4, and N=135 for IAI 2q8

6.4.3.2. Poprawa BCVA ≥ 15 liter

W badaniach *VISTA* i *VIVID* analizowano liczby i odsetki pacjentów, którzy podczas 52 tyg. badania uzyskali poprawę BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) o co najmniej 15 liter, odczytanych na tablicy ETDRS. Wyniki dla analizowanych punktów końcowych zostały przedstawione dla populacji *full analysis set* (FAS) z zastosowaniem metodologii LOCF.

Odsetek pacjentów uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 15 liter wynosił 32% w ramieniu AFL i był 4-krotnie wyższy niż w ramieniu LPC, w którym wynosił 8%. Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 21. Poprawa BCVA ≥ 15 liter w 52 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania AFL vs LPC (LOCF) [42]



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań klinicznych (*VISTA*, *VIVID*) ilorzaz szans wystąpienia poprawy BCVA o ≥ 15 podczas 52 tyg. badania wynosi **5,17 (95% CI: 3,18; 8,42)**. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść AFL ($p < 0,001$). A zatem szansa wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter na tablicy ETDRS po 52 tyg. wśród pacjentów z grupy AFL jest odpowiednio 5,17 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie LPC. Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

6.4.3.3. Pogorszenie BCVA względem wartości wyjściowych

Odsetek pacjentów z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter był mniejszy niż 1% w grupie AFL, podczas gdy w ramieniu LPC wynosił 10%.

Przeprowadzona agregacja danych wykazała, że obliczony ilorzaz szans wystąpienia pogorszenia BCVA o ≥ 15 podczas 52 tyg. wynosi **0,05 (95% CI: 0,01; 0,25)** i wykazuje istotność statystyczną ($p < 0,001$) na korzyść AFL. Oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie AFL stanowi 5% analogicznej szansy w grupie LPC. Z uwagi na brak heterogeniczności danych do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

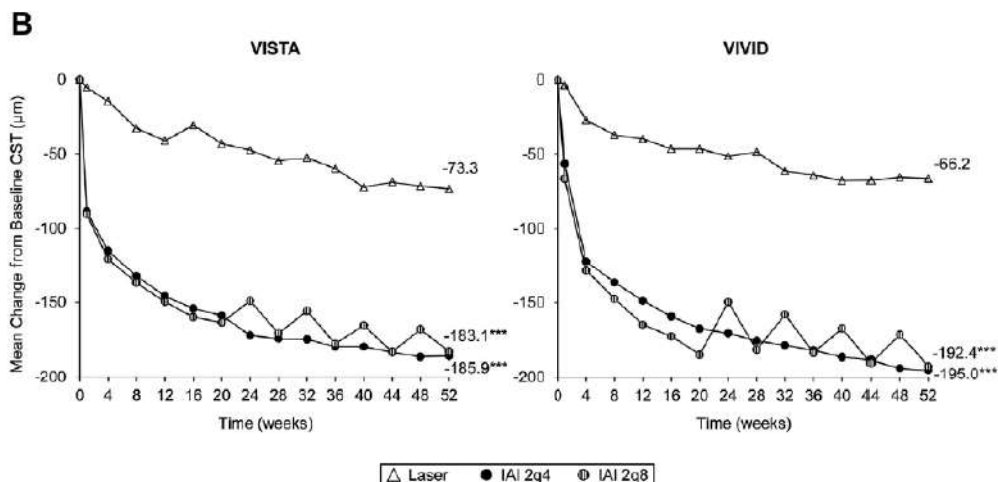
Metaanaliza wyników wykazała zatem, że AFL w porównaniu z LPC istotnie statystycznie zmniejszał odsetek pacjentów z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter na tablicy ETDRS po 52 tyg.

6.4.4. Zmiana grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT)

W badaniach *VISTA* oraz *VIVID* przeprowadzono statystyczną agregację danych w zakresie oceny parametrów anatomicznych dotyczących grubości siatkówki definiowanych jako średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki po 52. względem wartości wyjściowych. Dla analizowanego punktu końcowego analiza ITT nie została zachowana. Wyniki przedstawiono dla populacji FAS z zastosowaniem LOCF.

Wyniki w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 22. Średnia zmiana CSFT [μm] w czasie dla porównania AFL vs LPC: 52 tygodnie badania [42]



Mean change from baseline in central (optical coherence tomography) subfield thickness (CST) at each study visit through week 52. Full analysis set; LOCF. In VISTA, N=154 for laser, N=154 for IAI 2q4, and N=151 for IAI 2q8. In VIVID, N=132 for laser, N=136 for IAI 2q4, and N=135 for IAI 2q8. ***P < 0.0001 versus laser. 2q4 = 2 mg IAI every 4 weeks from baseline to week 48; 2q8 = 2 mg IAI every 4 weeks from baseline to week 16 (5 doses) followed by dosing every 8 weeks through week 48; LOCF =last observation carried forward, censoring values after additional treatment was given.

Metaanaliza wyników wykazała, że średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej po 52 tyg. było istotnie statystycznie większe w grupie AFL w porównaniu z LPC.

Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian CSFT po 52. tyg. wynosi **-118,56 μm (95% CI: -143,90; -93,22)**. Uzyskany wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść AFL (**p<0,001**). Przeprowadzone testy ($I^2=0\%$) nie wykazały heterogeniczności wyników.

6.4.5. Oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS)

Autorzy badań VISTA i VIVID analizowali co najmniej 2 stopniową poprawę w skali oceniającej progresję retinopatii cukrzycowej (ang. *diabetic retinopathy severity score*, DRSS).

Wśród pacjentów leczonych AFL odnotowano istotnie wyższe (28%) względem pacjentów leczonych LPC (11%) odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 2 stopniowa poprawa wg skali DRSS po 52 tyg. leczenia.

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy można stwierdzić, że obliczony iloraz szans wystąpienia ≥ 2 -stopniowej poprawy w skali DRSS wynosi **2,97 (95% CI: 1,82; 4,84)** po 52 tyg. i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść AFL (**p<0,001**).

A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego dla ww. okresu obserwacji badania (52 tyg.) w grupie dorosłych pacjentów z DME leczonych AFL jest istotnie większa od analogicznej szansy w grupie LPC. Wąskie przedziały ufności obu parametrów NNT świadczą o klinicznej istotności uzyskanych wyników. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

6.4.6. Bezpieczeństwo

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie następujących punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo AFL vs LPC:

- Żgony;

- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzenia niepożądane (≥ 1 AEs, ang. *adverse events*) z podziałem na okulistyczne (badane oko) oraz nieokulistyczne;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (≥ 1 SAEs, ang. *serious adverse events*) z podziałem na okulistyczne (badane oko) oraz nieokulistyczne;
- Poszczególne okulistyczne (oczne) zdarzenia niepożądane;
- Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane.

Wyniki dla ww. punktów końcowych przedstawiono dla 52. tygodniowego okresu obserwacji (nie uwzględniono wyniki po 100. tyg. z uwagi na brak danych po stronie RAN).

Analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach bezpośrednio porównujących BRO vs AFL (*KITE*, *KESTREL*) oraz badaniach po stronie porównania RAN vs LPC.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji *safety analysis set*, obejmującej pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie i dla których były dostępne wyniki, a zatem analiza ITT nie została zachowana: *VISTA*: 152 pts. (98,7%) vs 154 pts. (98,7%); *VIVID*: 135 (100%) vs 133 pts (98,5%). Należy mieć na uwadze, że w przypadku oceny bezpieczeństwa, pierwszorzędnym podejściem we wnioskowaniu statystycznym wg *Cochrane Handbook* jest populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał, czyli właśnie *safety set population*. W niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania AFL podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego (AFL) w porównaniu z fotokoagulacją laserową (LPC) w oparciu o 2 badania RCT (*VISTA*, *VIVID*), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Bezpieczeństwo dla porównania AFL vs LPC podczas 52-tygodniowego okresu leczenia (VIVID, VISTA) [42]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	Aflibercept vs Fotokoagulacja laserowa*				
						OR (95%CI), p	NNT/NNH (95% CI)	Wynik metaanalizy; p	Ocena heterogeniczności	
Zdarzenia niepożądane (≥1 AE)	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	287	167 (58,2)	0,77 (0,55; 1,07), p= 0,123	-	-	Wyniki na podstawie: Integrated safety analysis set	
	LPC		287	185 (64,5)						
Nieokulistyczne	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	287	217 (75,6)	1,08 (0,74; 1,57), p= 0,700	-	-	Wyniki na podstawie: Integrated safety analysis set	
	LPC		287	213 (74,2)						
Ciężkie zdarzenia niepożądane (≥1 SAE)	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	287	5 (1,7)	0,41 (0,14; 1,17); p= 0,095	-	-	Wyniki na podstawie: Integrated safety analysis set	
	LPC		287	12 (4,2)						
Nieokulistyczne	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	287	64 (22,3)	0,98 (0,66; 1,45); p= 0,920	-	-	Wyniki na podstawie: Integrated safety analysis set	
	LPC		287	65 (22,6)						
Zgony	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	287	4 (1,4)	2,01 (0,37; 11,08); p= 0,421	-	-	Wyniki na podstawie: Integrated safety analysis set	
	LPC		287	2 (0,7)						
Rezygnacja z badania	Ogółem	52 tyg.	AFL	154	10 (6,5)	0,92 (0,38; 2,22); p=0,845	-	-	Cochran Q=0,20 (df=1) p=0,656 I ² (inconsistency) = 0,00%	
			LPC	156	11 (7,1)					
	Z powodu zdarzeń niepożądanych		VIVID (Korobelnik 2014)	AFL	135	15 (11,1)	0,71 (0,34; 1,45); p= 0,342	-	-	fixed effects model
			VISTA (Korobelnik 2014)	LPC	133	20 (14,8)				
Zaćma	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	154	2 (1,3)	0,67 (0,11; 4,07); p=0,665	-	-	Cochran Q=0,31 (df=1) p=0,579 I ² (inconsistency) = 0,00%	
			LPC	156	3 (1,9)					
	Odwartwienie siatkówki		VIVID (Korobelnik 2014)	AFL	135	3 (2,2)	0,36 (0,09; 1,37); p=0,133	-	-	fixed effects model
			VISTA (Korobelnik 2014)	LPC	133	8 (5,9)				
Ciężkie okulistyczne zdarzenia niepożądane (oko badane)										
Zaćma	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	287	2 (0,7)	2,01 (0,18; 22,26); p=0,570	-	-	Wyniki na podstawie: Integrated safety analysis set	
	LPC		287	1 (0,3)						
Odwartwienie siatkówki	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	52 tyg.	AFL	287	1 (0,3)	3,01 (0,12; 74,21); p=0,500	-	-	Wyniki na podstawie: Integrated safety analysis set	
	LPC		287	0 (0,0)						

Poszczególne okulistyczne (oczne) zdarzenia niepożądane						
Wylew (krwotok) spojówkowy (ang. <i>Conjunctival hemorrhage</i>)	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	73 (25,4)	1,62 (1,08; 2,42); p=0,020	NNH: 13 (7; 78)	Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
	(Korobelnik 2014)	LPC 287	50 (17,4)			
Męty w ciele szklistym (ang. <i>Vitreous floaters</i>)	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	13 (4,5)	1,47 (0,62; 3,48); p= 0,387	-	Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
	(Korobelnik 2014)	LPC 287	9 (3,1)			
Zaćma (ang. <i>Cataract</i>)	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	14 (4,9)	0,93 (0,44; 1,96); p= 0,849	-	Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
	(Korobelnik 2014)	LPC 287	15 (5,2)			
Wzrost ciśnienia śródgątkowego (ang. <i>Intraocular pressure increased</i>)	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	12 (4,2)	1,21 (0,51; 2,84); p= 0,664	-	Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
	(Korobelnik 2014)	LPC 287	10 (3,5)			
Ból oka (ang. <i>Eye pain</i>)	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	21 (7,3)	1,18 (0,61; 2,26); p= 0,619	-	Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
	(Korobelnik 2014)	LPC 287	18 (6,3)			
Poszczególne nieokulistyczne zdarzenia niepożądane						
Anemia	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	13 (4,5)	1,90 (0,75; 4,83); p= 0,179	-	Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
	(Korobelnik 2014)	LPC 287	7 (2,4)			
Wymioty	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	6 (2,1)	0,74 (0,26; 2,17); p= 0,590	-	Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
	(Korobelnik 2014)	LPC 287	8 (2,8)			
Zapalenie oskrzeli	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	5 (1,7)	0,41 (0,14; 1,17); p= 0,095	-	Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
	(Korobelnik 2014)	LPC 287	12 (4,2)			
Grypa	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	10 (3,5)	1,12 (0,45; 2,79); p= 0,816	-	Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
	(Korobelnik 2014)	LPC 287	9 (3,1)			
Zapalenie nosogardzieli	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	31 (10,8)	0,93 (0,55; 1,57); p= 0,791	-	Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
	(Korobelnik 2014)	LPC 287	33 (11,5)			
Zapalenie płuc	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	5 (1,7)	1,25 (0,33; 4,72); p= 0,737	-	Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
	(Korobelnik 2014)	LPC 287	4 (1,4)			
Zakażenie dróg moczowych	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	18 (6,3)	1,41 (0,68; 2,94); p= 0,358	-	Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
	(Korobelnik 2014)	LPC 287	13 (4,5)			
Zwiększony poziom hemoglobiny glikozylowanej	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	9 (3,1)	1,13 (0,43; 2,97); p= 0,806	-	Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
	(Korobelnik 2014)	LPC 287	8 (2,8)			

Cukrzyca	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	16 (5,6)	1,15 (0,55; 2,41); p= 0,708	-	Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
		LPC 287	14 (4,9)			
Ból pleców	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	5 (1,7)	0,62 (0,20; 1,91); p= 0,404	-	Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
		LPC 287	8 (2,8)			
Ból głowy	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	8 (2,8)	0,52 (0,22; 1,25); p=0,143		Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
		LPC 287	15 (5,2)			
Kaszel	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	10 (3,5)	1,00 (0,41; 2,44); p=1,000		Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
		LPC 287	10 (3,5)			
Nadciśnienie	VIVID, VISTA (Korobelnik 2014)	AFL 287	47 (16,4)	0,91 (0,59; 1,40); p=0,657		Wyniki na podstawie: <i>Integrated safety analysis set</i>
		LPC 287	51 (17,8)			

AFL – affibercept; LPC – fotokoagulacja laserowa; AEs – zdarzenia niepożądane; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane; AESI – zdarzenie niepożądane szczególnie zainteresowania (tj. o szczególnym znaczeniu); *Obliczono na podstawie dostępnych danych

Profil bezpieczeństwa afliberceptu (AFL) w porównaniu z fotokoagulacją laserową (LPC) oceniano w oparciu o wyniki badania *VISTA* oraz *VIVID* dla 52-tygodniowego okresu obserwacji.

Analiza dostępnych danych przeprowadzona na podstawie zintegrowanych danych dotyczących bezpieczeństwa (ang. *Integrated safety analysis set*) pochodzących z dwóch badań (*VISTA* oraz *VIVID*) wykazała na brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie większości analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji (AFL vs LPC).

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano **zbliżone odsetki** pacjentów, u których odnotowano wystąpienie **okulistycznych** (oczných) oraz **nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem** podczas obu analizowanych okresów obserwacji. Przeprowadzona na podstawie danych z badań *VISTA* i *VIVID* analiza statystyczna dla 52 tyg. **nie wykazuje istotności statystycznych AFL vs LPC** w zakresie:

- **Okulistycznych zdarzeń niepożądanych** (58,2% vs 64,5% dla AFL vs LPC; OR=0,77; 95% CI: 0,55; 1,07; p=0,123);
- **Nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych** (75,6% vs 74,2% dla AFL vs LPC; OR=1,08; 95% CI: 0,74; 1,57; p=0,700);
- **Ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych** (1,7% vs 4,2% dla AFL vs LPC; OR=0,41; 95% CI: 0,14; 1,17; p=0,095);
- **Ciężkich nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych** (22,3% vs 22,6% dla AFL vs LPC; OR=0,98; 95% CI: 0,66; 1,45; p=0,920).

W badaniach *VISTA* i *VIVID* po 52 tyg. odnotowano 4 zgony w grupie AFL oraz 2 w ramieniu LPC (1,4% vs 0,7%), a zaobserwowana różnica nie osiągnęła progu znamienności statystycznej. Dla analizowanego okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów (p=0,421).

W oparciu o przeprowadzoną metaanalizę można stwierdzić o braku znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (AFL vs LPC) w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po 52 tyg. okresie obserwacji.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla dwóch badań klinicznych *VISTA/VIVID* **nie wykazała statystycznie znamiennych różnic** pomiędzy AFL a LPC w szansie wystąpienia większości analizowanych **okulistycznych zdarzeń niepożądanych** tj.: męty w ciele szklonym, zaćma, wzrost ciśnienia śródgałkowego oraz ból oka.

Autorzy obu badań przedstawili częstość wystąpienia zapalenia wewnątrzgałkowego na liczbę przeprowadzonych iniekcji. Ryzyko wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej (ang. *intraocular inflammation*) w odniesieniu do całkowitej liczby iniekcji doszkliskowych w czasie 52 tyg. było niewielkie (<1%) i porównywalne w obu grupach (*VISTA* → AFL: 1 zdarzenie/1284 iniekcji (0,1%) vs LPC: 1 zdarzenie/212 iniekcji (0,5%); *VIVID* → AFL: 5 zdarzeń/1168 iniekcji (0,4%) vs LPC: 1/135 (0,7%); przy czym u dwóch pacjentów w grupie LPC zapalenie wewnątrzgałkowe odnotowano przed iniekcją).

Obliczony iloraz szans (na podstawie wyników z 2 badań *VISTA/VIVID*) wystąpienia **krwotoku spojówkowego** wynosi **1,62 (95% CI: 1,08; 2,42)** i jest **istotny statystycznie** na korzyść pacjentów leczonych LPC. A zatem szansa wystąpienia omawianego ocznego AE po 52 tyg. w grupie AFL jest 1,62 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie LPC.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych takich jak: anemia, wymioty, zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie płuc, zakażenia dróg moczowych, zwiększony poziom hemoglobiny glikozylowanej, cukrzyca, ból pleców, ból głowy, kaszel oraz nadciśnienie.

6.5. Wyniki porównania pośredniego (BRO vs RAN)

Należy podkreślić, że w badaniach zakwalifikowanych do podwójnego porównia pośredniego poszukiwano i analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach (*KITE*, *KESTREL*) włączonych do bezpośredniego porównania ocenianej interwencji tj. BRO vs AFL pochodzącego z badań *KITE*, *KESTREL*.

Ponadto, mając na uwadze charakter podwójnej analizy pośredniej, w przypadku badań porównujących RAN vs LPC (*RESTORE*, *REVEAL*, *RETAIN*) analizowano i ekstrahowano wyłącznie tylko te punkty końcowe, które były **również** zbieżne z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach porównujących AFL vs LPC (*VISTA*, *VIVID*) w adekwatnym okresie obserwacji.

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na **możliwość przeprowadzenia podwójnego porównania pośredniego** BRO vs RAN w zakresie następujących punktów końcowych oceniających **skuteczność kliniczną**:

- Zmiana BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) dla 52 tyg. badania, określona na podstawie średniej zmiany względem wartości wyjściowych mierzonej liczbą przeczytanych liter na tablicy ETDRS;
- Zmiana CSFT (grubości centralnej części siatkówki) dla 52 tyg. badania, określona na podstawie średniej zmiany mierzonej w μm względem wartości wyjściowych;
- Poprawa BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku), o co najmniej 15 liter odczytanych na tablicy ETDRS dla 52. tyg badania;
- Pogorszenie BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku), o co najmniej 15 liter odczytanych na tablicy ETDRS dla 52. tyg badania;
- Poprawa w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej (ang. *Diabetic Retinopathy Severity Scale*, DRSS) dla 52 tyg. badania określona jako: odsetki pacjentów z co najmniej 2-stopniową poprawą DRSS w ocenianym punkcie czasowym względem wartości wyjściowej.

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia **podwójnego porównania pośredniego** BRO vs RAN w zakresie następujących punktów końcowych oceniających **bezpieczeństwo**:

- Zgony;
- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzenia niepożądane (≥ 1 AEs, ang. *adverse events*) z podziałem na okulistyczne (badane oko) oraz nieokulistyczne;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (≥ 1 SAE, ang. *serious adverse event*) z podziałem na okulistyczne (badane oko) oraz nieokulistyczne;
- Poszczególne ciężkie okulistyczne (oczne) zdarzenia niepożądane: zaćma;
- Poszczególne okulistyczne (oczne) zdarzenia niepożądane: wylew spojówkowy, męty w ciele szklistym, zaćma, wzrost ciśnienia śródgałkowego, ból oka;
- Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane: anemia, wymioty, zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zwiększony poziom hemoglobiny glikozylowanej, cukrzyca, ból pleców, ból głowy, kaszel, nadciśnienie.

Wyniki oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa przedstawiono dla rocznego okresu obserwacji (52 tyg. w badaniach dla BRO vs RAN oraz AFL vs LPC oraz 12 mies. dla badań RAN vs LPC).

Natomiast dla pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu bezpośrednim BRO vs AFL nie było możliwe przeprowadzenia porównania pośredniego z powodu rozbieżności w definicjach punktów

końcowych, odmiennych okresów raportowania danych bądź powodu danych, dla których niemożliwe było przeprowadzenie odpowiednich obliczeń statystycznych (brak zdarzeń w obu grupach; dane raportowane na liczbę iniekcji, a nie liczbę pacjentów).

6.5.1. Analiza skuteczności

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej wyniki podwójnej analizy pośredniej, w której przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej interwencji (BRO) w porównaniu do ranibizumabu (RAN) przez wspólne grupy referencyjne: LPC (celem uzyskania wyników pośredniej analizy RAN vs AFL) oraz AFL (celem uzyskania ostatecznych wyników BRO vs RAN).

We wszystkich włączonych do analizy pośredniej badaniach średnia liczba iniekcji doszklistkowych ocenianych interwencji była zbliżona i wyniosła po około 7-8 wstrzyknięć podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji (do 52 tyg.):

- Brolicizumab 6 mg: 6,8 (*KESTREL*) do 7,0 (*KITE*) iniekcji;
- Ranibizumab: 7,0 (*RESTORE*) do 7,8-7,9 (*REVEAL*, *REFINE*) iniekcji;
- Aflibercept 2 mg: 8,4 (*VISTA*) do 8,7 (*VIVID*) iniekcji.

Do obliczeń wykorzystana została zmodyfikowana metoda Buchera opisana w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*”, *CADTH March 2009* [13].

Należy w tym miejscu podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. A zatem, wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego BRO vs RAN dla 52 tyg.

Punkt końcowy	RAN vs AFL; WMD/OR (95% CI)*		BRO vs RAN WMD/OR (95% CI)*	Istotność statystyczna
	RAN vs LPC	AFL vs LPC		
Zmiana BCVA	WMD = 5,26 liter (3,99; 6,53) <i>Fixed effects model</i>	WMD = 10,01 liter (8,32; 11,69) <i>Fixed effects model</i>	WMD = 4,66 liter (1,43; 7,89); p=0,005 <i>Fixed effects model</i>	IS na korzyść BRO
Zmiana CSFT	WMD = -18,48 μm (-45,91; 8,94) <i>Random effects model</i>	RAN vs AFL: WMD = -4,75 liter (-6,86; -2,64); p<0,001; <i>Fixed effects model</i>	WMD = -70,68 μm (-112,83; -28,53); p=0,001 <i>Fixed effects model</i>	IS na korzyść BRO
Poprawa BCVA o ≥15 liter	OR = 1,06 (0,76; 1,47) <i>Fixed effects model</i>	WMD = 52,20 (20,19; 84,21); p=0,001; <i>Fixed effects model</i>	OR = 1,93 (0,91; 4,09); p=0,087 <i>Fixed effects model</i>	NS
Pogorszenie BCVA o ≥15 liter	OR = 0,56 (0,12; 2,63) <i>Fixed effects model</i>	RAN vs AFL: OR = 0,55 (0,28; 1,09); p=0,088; <i>Fixed effects model</i>	OR = 0,12 (0,01; 1,42); p=0,093 <i>Fixed effects model</i>	NS
≥2 stopniowa poprawa wg DRSS	OR = 1,27 (0,91; 1,76) <i>Fixed effects model</i>	RAN vs AFL: OR = 0,43 (0,17; 1,11); p=0,082; <i>Fixed effects model</i>	OR = 2,95 (1,103; 7,91); p=0,031 <i>Fixed effects model</i>	IS na korzyść BRO

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

6.5.1.1. Zmiana BCVA po 52 względem wartości wyjściowych

W podwójnym porównaniu pośrednim wykazano istotną statystycznie przewagę BRO nad RAN w odniesieniu do średniej poprawy BCVA (mierzonej liczbą dodatkowo przeczytanych liter na tablicy ETDRS).

Przeprowadzona analiza wyników wykazała, że oszacowana różnica średnich zmian w zakresie BCVA po 12 mies. jest istotnie statystycznie większa w grupie BRO w porównaniu z RAN (**WMD=4,66 liter; 95% CI: 1,43; 7,89**). Zaobserwowana różnica oznacza poprawę widzenia o prawie 5 liter, czyli o niecałą 1 linię. Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść BRO (**p=0,005**). Ponadto, przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników (*fixed model effect*).

6.5.1.2. Poprawa BCVA o ≥ 15 liter

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRO i RAN w częstości wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS dla 12-miesięcznego okresu obserwacji. Obliczony iloraz szans dla porównania BRO vs RAN wynosi 1,93 (95% CI: 0,91; 4,09). Uzyskana różnica nie jest istotna statystycznie (p=0,087).

6.5.1.3. Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter

Wyniki porównania pośredniego dla 12-miesięcznego okresu obserwacji zamieszczone w tabeli powyżej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic (p=0,093) pomiędzy BRO, a RAN w zakresie pogorszenia BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS, a obliczony iloraz szans wynosi 0,12 (95% CI: 0,01; 1,42).

6.5.1.4. Zmiana grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT)

Przeprowadzona podwójna analiza pośrednia wyników wykazała, że średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej dla 12-miesięcznego okresu obserwacji było istotnie statystycznie większe w grupie BRO w porównaniu z RAN.

Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian CSFT po 12 mies. wynosi **-70,68 μm (95% CI: -112,83; -28,53)**. Uzyskany wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (**p=0,001**). A zatem, w porównaniu pośrednim wykazano istotną statystycznie przewagę BRO nad RAN w odniesieniu do zmiany CSFT.

6.5.1.5. Ocena progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS)

Na podstawie przeprowadzonej analizy pośredniej metodą Buchera można stwierdzić, że iloraz szans wystąpienia ≥ 2 stopniowej poprawy w skali DRSS wynosi **2,95 (95% CI: 1,103; 7,91)** i osiągnął znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (**p=0,031**). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie pacjentów otrzymujących iniekcje doszklistowe brolicizumabem (BRO) jest 2,95 razy większa od tej szansy w grupie chorych otrzymujących iniekcje ranibizumabem (RAN).

6.5.2. Analiza bezpieczeństwa

W poniższej tabeli zestawiono w formie tabelarycznej wyniki podwójnej analizy pośredniej, w której przedstawiono dane dotyczące oceny bezpieczeństwa brolicizumabu (BRO) w porównaniu do ranibizumabu (RAN) przez wspólne grupy referencyjne: LPC (celem uzyskania wyników pośredniej analizy RAN vs AFL) oraz AFL (celem uzyskania ostatecznych wyników BRO vs RAN).

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego BRO vs RAN dla 52 tyg.

Punkt końcowy	BRO vs AFL OR (95% CI)*	RAN vs AFL; OR (95% CI)*		Istotność statystyczna
		RAN vs LPC	AFL vs LPC	
Okulistyczne AEs (oko badane)	OR=1,05 (0,77; 1,42) Fixed effects model	OR=1,50 (1,08; 2,08) Fixed effects model	OR=0,77 (0,55; 1,07) Integrated safety analysis set	OR=0,54 (0,31; 0,94); p=0,030 Fixed effects model IS+ na korzyść BRO
		RAN vs AFL: OR=1,95 (1,22; 3,12); p=0,005; Fixed effects model		
Nieokulistyczne AEs	OR=0,85 (0,50; 1,46) Random effects model	OR=0,91 (0,68; 1,22) Fixed effects model	OR=1,08 (0,74; 1,57) Integrated safety analysis set	OR=1,01 (0,49; 2,08); p=0,974 Fixed effects model NS
		RAN vs AFL: OR=0,84 (0,52; 1,36); p=0,482; Fixed effects model		
Okulistyczne SAEs (oko badane)	OR=0,86 (0,29; 2,57) Fixed effects model	OR=0,36 (0,07; 1,79) Fixed effects model	OR=0,41 (0,14; 1,17) Integrated safety analysis set	OR=0,98 (0,11; 8,83); p=0,984 Fixed effects model NS
		RAN vs AFL: OR=0,88 (0,13; 6,14); p=0,896; Fixed effects model		
Nieokulistyczne SAEs	OR=0,85 (0,59; 1,23) Fixed effects model	OR=1,09 (0,72; 1,65) Fixed effects model	OR=0,98 (0,66; 1,45) Integrated safety analysis set	OR=0,77 (0,39; 1,50); p=0,438 Fixed effects model NS
		RAN vs AFL: OR=1,11 (0,63; 1,97); p=0,716; Fixed effects model		
Zgony	OR=2,02 (0,60; 6,77) Fixed effects model	OR=1,60 (0,35; 7,23) Fixed effects model	OR=2,01 (0,37; 11,08) Integrated safety analysis set	OR=2,53 (0,19; 34,06); p=0,485 Fixed effects model NS
		RAN vs AFL: OR=0,80 (0,08; 7,71); p=0,844; Fixed effects model		
Rezygnacje z badania ogółem	OR=1,33 (0,79; 2,24) Fixed effects model	OR=0,54 (0,35; 0,83) Fixed effects model	OR=0,78 (0,45; 1,37) Fixed effects model	OR=1,93 (0,80; 4,64); p=0,143 Fixed effects model NS
		RAN vs AFL: OR=0,69 (0,34; 1,39); p=0,303; Fixed effects model		

Punkt końcowy	RAN vs AFL; OR (95% CI)*		Istotność statystyczna
	BRO vs AFL OR (95% CI)*	AFL vs LPC	
Rezygnacje z badania z powodu AEs	OR=0,75 (0,26; 2,17) <i>Fixed effects model</i>	OR=0,62 (0,29; 1,31) <i>Fixed effects model</i>	NS
	RAN vs AFL: OR=1,41 (0,38; 5,24); p=0,609; <i>Fixed effects model</i>	OR=0,44 (0,15; 1,29) <i>Fixed effects model</i>	
Poszczególne ciężkie okulistyczne (oczne) zdarzenia niepożądane			
Zaćma	OR=0,14 (0,01; 2,71); (1 badanie)	OR=2,01 (0,18; 22,26); <i>Fixed effects model</i>	NS
	OR=0,21 (0,009; 4,76); p=0,326; <i>Fixed effects model</i>		
Poszczególne okulistyczne (oczne) zdarzenia niepożądane			
Wylew (krwotok) spojówkowy	OR=0,86 (0,47; 1,58) <i>Fixed effect model</i>	OR=3,44 (1,57; 7,55) <i>Fixed effects model</i>	NS
	RAN vs AFL: OR=2,12 (0,88; 5,14); p=0,095; <i>Fixed effects model</i>	OR=1,62 (1,08; 2,42) <i>Integrated safety analysis set</i>	
Męty w ciele szklistym	OR=1,73 (0,67; 4,46) <i>Fixed effect model</i>	OR=9,12 (0,47; 175,55) (1 badanie)	NS
	RAN vs AFL: OR=6,20 (0,28; 135,63); p=0,246; <i>Fixed effects model</i>	OR=1,47 (0,62; 3,48) <i>Integrated safety analysis set</i>	
Zaćma	OR=0,92 (0,43; 1,99) <i>Fixed effect model</i>	OR=0,47 (0,14; 1,58) <i>Fixed effects model</i>	NS
	RAN vs AFL: OR=0,51 (0,12; 2,10); p=0,348; <i>Fixed effects model</i>	OR=0,93 (0,44; 1,96) <i>Integrated safety analysis set</i>	
		OR=0,53 (0,10; 2,87); p=0,463 <i>Fixed effects model</i>	
		OR=0,41 (0,14; 1,18); p=0,098 <i>Fixed effects model</i>	
		OR=0,28 (0,01; 7,12); p=0,440 <i>Fixed effects model</i>	
		OR=1,80 (0,35; 9,27); p=0,480 <i>Fixed effects model</i>	

Punkt końcowy	BRO vs AFL OR (95% CI)*	RAN vs AFL; OR (95% CI)*		Istotność statystyczna
		RAN vs LPC	AFL vs LPC	
Wzrost ciśnienia śródgłaskowego	OR=1,90 (0,05; 78,87) Random effect model	OR=22,06 (0,26; 1900,63) (1 badanie)	OR=1,21 (0,51; 2,84) Integrated safety analysis set	NS
		OR=18,23 (0,20; 1693,87); p=0,209; Fixed effects model	RAN vs AFL: OR=1,18 (0,56; 2,48) Fixed effects model	
Ból oka	OR=1,52 (0,53; 4,30) Fixed effect model	OR=1,18 (0,56; 2,48) Fixed effects model	OR=1,18 (0,61; 2,26) Integrated safety analysis set	NS
		OR=1,00 (0,37; 2,70); p=1,00; Fixed effects model	RAN vs AFL: OR=1,52 (0,36; 6,44); p=0,570 Fixed effects model	
Poszczególne nieokulistyczne zdarzenia niepożądane				
Anemia	OR=0,78 (0,35; 1,74) Fixed effect model	OR=13,89 (0,16; 1214,48) (1 badanie)	OR=1,90 (0,75; 4,83) Integrated safety analysis set	NS
		OR=7,31 (0,08; 700,87); p=0,393; fixed effects model	RAN vs AFL: OR=0,23 (0,03; 2,11) Integrated safety analysis set	
Wymioty	OR=0,78 (0,05; 13,17) Random effect model	OR=0,23 (0,03; 2,11) (1 badanie)	OR=0,74 (0,26; 2,17) Integrated safety analysis set	NS
		OR=0,31 (0,03; 3,33); p=0,334; Fixed effects model	RAN vs AFL: OR=2,52 (0,07; 95,46); p=0,619 Fixed effects model	
Zapalenie oskrzeli	OR=1,59 (0,61; 4,14) Fixed effect model	OR=1,95 (0,35; 10,85) (1 badanie)	OR=0,41 (0,14; 1,17) Integrated safety analysis set	NS
		OR=4,76 (0,63; 36,05); p=0,131; Fixed effects model	RAN vs AFL: OR=0,33 (0,04; 3,13); p=0,337 Fixed effects model	

Punkt końcowy	BRO vs AFL OR (95% CI)*	RAN vs AFL; OR (95% CI)*		Istotność statystyczna
		RAN vs LPC	AFL vs LPC	
Grypa	OR=1,44 (0,54; 3,83) Fixed effect model	OR=0,95 (0,30; 3,05) (1 badanie) Integrated safety analysis set	OR=1,12 (0,45; 2,79) Integrated safety analysis set	OR=1,69 (0,28; 10,15); p=0,564 Fixed effects model NS
Zapalenie nosogardzieli	OR=1,09 (0,62; 1,91) Fixed effect model	OR=0,85 (0,19; 3,71); p=0,827; Fixed effects model OR=0,78 (0,47; 1,29) Fixed effects model	OR=0,93 (0,55; 1,57) Integrated safety analysis set	OR=1,30 (0,52; 3,23); p=0,575 Fixed effects model NS
Zapalenie płuc	OR=0,62 (0,20; 1,91) Fixed effect model	OR=0,84 (0,41; 1,74); p=0,636; Fixed effects model OR=0,10 (0,01; 1,92) (1 badanie) Integrated safety analysis set	OR=1,25 (0,33; 4,72) Integrated safety analysis set	OR=7,75 (0,32; 190,35); p=0,210 Fixed effects model NS
Zakażenie dróg moczowych	0,81 (0,06; 11,44); Random effect model	OR=0,08 (0,004; 1,52); p=0,093; Fixed effects model OR=1,98 (0,64; 6,17) (1 badanie) Integrated safety analysis set	OR=1,41 (0,68; 2,94) Integrated safety analysis set	OR=0,58 (0,03; 10,98); p=0,716 Fixed effects model NS
Zwiększony poziom hemoglobiny glikozylowanej	OR=0,60 (0,18; 1,94) Fixed effect model	OR=1,40 (0,37; 5,40); p=0,621; Fixed effects model OR=1,95 (0,35; 10,86) (1 badanie) Integrated safety analysis set	OR=1,13 (0,43; 2,97) Integrated safety analysis set	OR=0,35 (0,04; 3,48); p=0,368 Fixed effects model NS
Cukrzyca	OR=1,22 (0,35; 4,28) Fixed effect model	OR=1,73 (0,24; 12,38); p=0,587; Fixed effects model OR=1,45 (0,24; 8,85) (1 badanie) Integrated safety analysis set	OR=1,15 (0,55; 2,41) Integrated safety analysis set	OR=0,97 (0,10; 9,79); p=0,978 Fixed effects model NS

Punkt końcowy	BRO vs AFL OR (95% CI)*	RAN vs AFL; OR (95% CI)*		BRO vs RAN OR (95% CI)*	Istotność statystyczna
		RAN vs LPC	AFL vs LPC		
Ból pleców	OR=2,28 (0,70; 7,47) Fixed effect model	OR=0,95 (0,27; 3,39) (1 badanie)	OR=0,62 (0,20; 1,91) Integrated safety analysis set	OR=1,49 (0,19; 11,81); p=0,706 Fixed effects model	NS
		RAN vs AFL: OR=1,53 (0,28; 8,36); p=0,622; Fixed effects model			
Ból głowy	OR=1,89 (0,75; 4,80) Fixed effect model	OR=0,71 (0,16; 3,25) (1 badanie)	OR=0,52 (0,22; 1,25) Integrated safety analysis set	OR=1,38 (0,19; 9,930); p=0,749 Fixed effects model	NS
		RAN vs AFL: OR=1,37 (0,24; 7,73); p=0,725; Fixed effects model			
Kaszel	OR=0,84 (0,37; 1,90) Fixed effect model	OR=2,27 (0,52; 10,02) (1 badanie)	OR=1,00 (0,41; 2,44) Integrated safety analysis set	OR=0,37 (0,05; 2,52); p=0,310 Fixed effects model	NS
		RAN vs AFL: OR=2,27 (0,40; 12,77); p=0,352; Fixed effects model			
Nadciśnienie	OR=1,17 (0,67; 2,01) Fixed effect model	OR=0,71 (0,41; 1,24) Fixed effects model	OR=0,91 (0,59; 1,40) Integrated safety analysis set	OR=1,50 (0,62; 3,63); p=0,369 Fixed effects model	NS
		RAN vs AFL: OR=0,78 (0,39; 1,58); p=0,489; Fixed effects model			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie przeprowadzonej podwójnej analizy pośredniej metodą Buchera można stwierdzić, że iloraz szans wystąpienia **okulistycznych (ocznych) zdarzeń niepożądanych** raportowanych w oku badanym wynosi **0,54 (95% CI: 0,31; 0,94)** i **osiągnął znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (p=0,03)**. Oznacza to, że szansa wystąpienia ocznych AEs w grupie pacjentów otrzymujących iniekcje doszklistowe brolicizumabem (BRO) stanowi 54% analogicznej szansy w grupie chorych otrzymujących iniekcje ranibizumabem (RAN). W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa przeprowadzona podwójna analiza pośrednia nie wykazała znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Dla 12-miesięcznego okresu obserwacji pomiędzy porównywanymi grupami (BRO vs RAN) **nie odnotowano istotnej statystycznie** różnicy w szansie wystąpienia:

- **Zgonów:** OR=2,53 (95% CI: 0,19; 34,06); p=0,485;
- **Okulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych:** OR=0,98 (95% CI: 0,11; 8,83); p=0,984;
- **Nieokulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych:** OR=0,77 (95% CI: 0,39; 1,50); p=0,438;
- **Nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych:** OR=1,01 (95% CI: 0,49; 2,08); p=0,974;
- **Rezygnacji z badania ogółem:** OR=1,93 (95% CI: 0,80; 4,64); p=0,143;
- **Rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych:** OR=0,53 (95% CI: 0,10; 2,87); p=0,463;
- **Zaśmy raportowanej jako ciężkie okulistyczne AEs:** OR=0,67 (95% CI: 0,01; 45,14); p=0,850.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (BRO vs RAN) w analizowanym okresie obserwacji (12 mies.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic także w szansie wystąpienia **wszystkich analizowanych okulistycznych zdarzeń niepożądanych** (wylew spojówkowy, męty w ciele szklistym, zaćma, wzrost ciśnienia śródgałkowego, ból oka) oraz **nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych** (anemia, wymioty, zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie płuc, zakażenia dróg moczowych, zwiększony poziom hemoglobiny glikozylowanej, cukrzyca, ból pleców, ból głowy, kaszel, nadciśnienie). **Pozwala to wnioskować o podobnym (zbliżonym) profilu bezpieczeństwa BRO względem RAN.**

Dla 12-miesięcznego okresu obserwacji w grupie brolicizumabu odnotowano 1 przypadek zapalenia wnętrza gałki ocznej (ang. *intraocular inflammation*) w badaniu *KITE* (brak przypadku po stronie BRO w badaniu *KESTREL*). Natomiast po stronie ranibizumabu zapalenie wnętrza gałki ocznej raportowano jako oczne SAE i zaobserwowano je u 1 pacjenta w badaniu *REVEAL*. Z kolei w badaniach *REFINE* oraz *RESTORE* w żadnej z grup terapeutycznych (po około 7 wstrzyknięciach RAN lub pozorowanej iniekcji) nie odnotowano zapalenia wnętrza gałki ocznej. Z uwagi na inny sposób raportowania danych w badaniach dla AFL vs LPC (częstość wystąpienia zapalenia wewnątrzgałkowego raportowano na liczbę przeprowadzonych iniekcji), autorzy raportu nie mogli przeprowadzić dalszych obliczeń statystycznych (tj. analizy pośredniej). Ryzyko wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej w badaniach *VIVID/VISTA* w odniesieniu do całkowitej liczby iniekcji doszklistkowych było także niewielkie (<1%).

7. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną produktu leczniczego Beovu[®] (substancja czynna: brolicizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki (ang. *diabetic macular edema*, DME), u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)” [12].

Nie odnaleziono także doniesień z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania brolicizumab w warunkach praktycznych w szerszej populacji dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki, co wynika zapewne z faktu, iż produkt leczniczy Beovu[®] niecałe dwa miesiące temu został dopuszczony do obrotu – pod koniec marca 2022 r.² lek został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki.

² <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1417.htm>

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – podawania produktu leczniczego brolicizumabu (produkt leczniczy Beovu®) podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego (BRO) w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki.

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Beovu® poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [15], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Beovu® oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu) [43],
- *Food and Drug Administration* (www.fda.gov) [44],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) [45],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [46],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) [47].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono w dniach 11-12.04.2022 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Beovu® [11].

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Beovu®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące działań niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Beovu® [11]. (ChPL; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 06.04.2022 r.)

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej grupie układów i narządów działania niepożądane zostały wymienione według częstości ich występowania, poczynając od najczęstszych. Kategorie częstości dla każdego działania niepożądanego zostały podane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane występujące po podaniu produktu leczniczego Beovu® w badaniach klinicznych (dla neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz DME) zostały podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 22. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość (w tym pokrzywka, wysypka, świąd, rumień)	Często
Zaburzenia oka	
Obniżenie ostrości wzroku	Często
Krwotok siatkówkowy	Często
Zapalenie błony naczyniowej	Często
Zapalenie tęczówki	Często
Odlączenie ciała szklстого	Często
Przedarcie siatkówki	Często
Zaćma	Często
Wylew spojówkowy	Często
Męty w ciele szklстым	Często
Ból oka	Często
Wzrost ciśnienia śródgałkowego	Często
Zapalenie spojówek	Często
Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki	Często
Niewyraźne widzenie	Często
Otarcie rogówki	Często
Punkcikowate zapalenie rogówki	Często
Ślepota	Niezbyt często
Zapalenie wnętrza gałki oczne	Niezbyt często
Odwartwienie siatkówki	Niezbyt często
Przekrwienie spojówek	Niezbyt często
Nasilone łzawienie	Niezbyt często

Nieprawidłowe odczucia w oku	Niezbyt często
Odwartwienie nabłonka barwnikowego siatkówki	Niezbyt często
Zapalenie ciała szklistego	Niezbyt często
Zapalenie w obrębie komory przedniej oka	Niezbyt często
Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego	Niezbyt często
Odczyn zapalny w komorze przedniej	Niezbyt często
Obrzęk rogówki	Niezbyt często
Krwotok do ciała szklistego	Niezbyt często
Niedrożność naczyń siatkówki	Niezbyt często
Zapalenie naczyń siatkówki	Niezbyt często

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Dla zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki DME: w przypadku DME łącznie 558 pacjentów leczonych brolicizumabem stanowiło populację do oceny bezpieczeństwa w dwóch badaniach III fazy. Z tej grupy 368 pacjentów było leczonych zalecaną dawką 6 mg. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należał wylew spojówkowy (5,7%). Do najcięższych działań niepożądanych należała niedrożność tętnicy siatkówki (0,5%) i zapalenie wnętrza gałki ocznej (0,3%)

Dla wysiękowej postaci AMD: w przypadku wysiękowej postaci AMD łącznie 1088 pacjentów leczonych brolicizumabem stanowiło populację do oceny bezpieczeństwa w dwóch badaniach III fazy. Z tej grupy 730 pacjentów było leczonych zalecaną dawką 6 mg. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należało pogorszenie ostrości wzroku (7,3%), zaćma (7,0%), wylew spojówkowy (6,3%) i męty w ciele szklistym (5,1%). Do najcięższych działań niepożądanych należały: ślepotą (0,8%), zapalenie wnętrza gałki ocznej (0,7%), niedrożność tętnicy siatkówki (0,8%) oraz odwarstwienie siatkówki (0,7%).

8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMIpB, WHO-UMC i MHRA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych European Medicines Agency [61], Food and Drug Administration [62], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [63], WHO-UMC [64] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [65].

European Medicines Agency (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Beovu® (brolicizumab), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [50].

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Zagrożeniami związanymi z zastosowanym lekiem są ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania tych zagrożeń, tak aby terapia cechowała się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Zidentyfikowane ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym Beovue® wynika z istnienia wystarczających dowodów, wskazujących na związek z zastosowaniem danego leku.

Potencjalne ryzyko to obawy, dla których możliwe jest powiązanie występującego zagrożenia ze stosowaniem leku na podstawie dostępnych danych, ale związek ten nie został jeszcze potwierdzony i wymaga dalszej oceny.

Brakujące informacje to dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których obecnie nie ma i należy je zebrać (np. dotyczące długotrwałego stosowania leku).

Tabela 23. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Beovue® [50]

Ważne zagrożenia oraz brakujące informacje dotyczące produktu leczniczego Beovue®	
Ważne zidentyfikowane ryzyko	Zapalenie wewnątrzgałkowe Zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki Zapalenie wnętrza gałki ocznej Przejściowe zwiększenie ciśnienia śródgałkowego Odwarstwienie/rozdarcie siatkówki
Ważne potencjalne ryzyko	Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane (ATE, VTE, krwotok pozaocny i nadciśnienie).
Brakujące informacje	Dane dotyczące bezpieczeństwa dla 2 letniego okresu obserwacji, bezpieczeństwo dotyczące nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych po leczeniu obuocznym.

Tabela 24. Zidentyfikowane oraz potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Beovue [50]

Ryzyko	Dostępne dane
Zidentyfikowane ryzyko: zapalenie wewnątrzgałkowe (ang. <i>intraocular inflammation</i>)	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Dowody pochodzą z 4 kluczowych badań klinicznych zarówno dla DME, jak również nAMD – brak równowagi pomiędzy ramionami BRO oraz AFL.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	W badaniach klinicznych dla nAMD odnotowano wyższą częstość występowania zapalenia wewnątrzgałkowego w japońskiej populacji pacjentów względem pacjentów nie będących Japończykami. Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu RTH258-C001 liczba pacjentów z zapaleniem wewnątrzgałkowym wynosiła 7/60 (11,7%) u pacjentów z Japonii i 14/300 (4,7%) u pacjentów niebędących Japończykami. Obserwowano również wyższą częstość występowania zapalenia wewnątrzgałkowego wśród kobiet względem mężczyzn: brolicizumab 6 mg 5,3% u kobiet vs 3,2% u mężczyzn. W badaniach klinicznych dla DME powyższe obserwacje nie były możliwe do wykonania ze względu na niewielką liczebność japońskich pacjentów (ok. 20 pacjentów w każdym ramieniu terapeutycznym). Na podstawie wyników badań klinicznych zaobserwowano, iż wśród pacjentów, u których istniała konieczność stosowania przeciwciał (ang. <i>treatment emergent antibody</i>) obserwowano wyższą częstość występowania zapalenia wewnątrzgałkowego.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:

Ryzyko	Dostępne dane
	ChPL: punkty 4.2 i 4.3. 4.8. Ulotka dla pacjenta: Sekcja 2 i 4. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Materiały edukacyjne dla pacjentów.
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	▪ brak
Potencjalne ryzyko stosowania: Zapalenie naczyń siatkówki i/lub okluzja naczyń siatkówki (ang. <i>retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion</i>)	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Dowody pochodzą z 4 kluczowych badań klinicznych zarówno dla DME, jak również nAMD oraz danych postmarketingowych dla nAMD.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z ryzykiem zapalenia wewnątrzgałkowego lub z aktywnym zapaleniem wewnątrzgałkowym w czasie leczenia brolicizumabem.
Środki minimalizacji ryzyka	W oparciu o wyniki retrospektywnej analizy typu RWD należy wnioskować, iż u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie zapalenie wewnątrzgałkowe i/lub niedrożność naczyń siatkówki w ciągu roku przed rozpoczęciem leczenia brolicizumabu częściej obserwowano występowanie niniejszego zdarzenia względem pacjentów z nAMD u których w historii choroby to zdarzenie nie występowało.
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	▪ brak
Zidentyfikowane ryzyko: zapalenie wnętrza gałki ocznej (ang. <i>endophthalmitis</i>)	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	W oparciu o wyniki 4 badań klinicznych dla DME i nAMD ryzyko wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej jest niskie.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Istnieje zwiększone ryzyko zapalenia wnętrza gałki ocznej jeśli iniekcję doszkliskową przeprowadzono bez zachowania aseptyki.
Środki minimalizacji ryzyka	ChPL: punkty 4.2 i 4.3. 4.8. Ulotka dla pacjenta: Sekcja 4.
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	▪ brak
Potencjalne ryzyko stosowania: Przejściowe zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (ang. <i>transient intraocular pressure increased</i>)	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Aktualne dowody opierają się na 4 kluczowych badaniach dotyczących nAMD i DME. W dwóch kluczowych badaniach nAMD dotyczących brolicizumabu (badanie RTH258-C001 i badanie RTH258-C002), przejściowe wzrosty w ciśnieniu wewnątrzgałkowym zaobserwowano w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia leku, analogicznie do tych obserwowanych w przypadku doszkliskowego podawanie innych inhibitorów VEGF. Obserwowane przejściowe wzrosty (<i>self limiting</i>) mogą być leczone z wykorzystaniem standardowych metod leczenia.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z powdwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą przed wstrzyknięciem leku do ciała szklistego.
Środki minimalizacji ryzyka	ChPL: punkty 4.2 i 4.3. 4.8., 4.9. Ulotka dla pacjenta: Sekcja 2 i 4. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Materiały edukacyjne dla pacjentów.

Ryzyko	Dostępne dane
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<ul style="list-style-type: none"> brak
Potencjalne ryzyko stosowania: odwarstwienie/ rozdarcie siatkówki (ang. <i>retinal detachment</i>)	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Odwarstwienie i rozdarcie siatkówki jest dobrze znanym i dobrze scharakteryzowanym ryzykiem związanym z chorobą podstawową i starzeniem się oka.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia odwarstwienia i rozdarcia siatkówki to: występowanie niniejszego zdarzenia w historii choroby, guzy oka, stany zapalne naczyńówki lub siatkówki, urazy oka lub ciężkie nadciśnienie.
Środki minimalizacji ryzyka	ChPL: punkty 4.4. 4.8. Ulotka dla pacjenta: Sekcja 2 i 4. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Materiały edukacyjne dla pacjentów.
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<ul style="list-style-type: none"> brak
Potencjalne ryzyko stosowania: nie oczne zdarzenia niepożądane (ATE, VTE, krwotoki pozaoczne, nadciśnienie)	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Chociaż istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ATE i VTE, pozaocznych krwotoków oraz nadciśnienia po dożylnym podaniu dużych dawek inhibitorów anty-VEGF u pacjentów z nowotworami, obecnie nie ma dowodów na wzrost częstości występowania niniejszych zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania dużo niższych dawek anty-VEGF stosowanych dożylnie u pacjentów z nAMD. Badanie przeprowadzone na małpach <i>cynomolgus</i> wskazuje iż po podaniu dożylnym, maksymalne ogólnoustrojowe stężenie BRO jest ok. 1000 razy niższe niż minimalne stężenie terapeutycznej dla dawki anty-VEGF, stosowanych dożylnie.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub zaburzeniami krzepnięcia mają większe ryzyko wystąpienia ATE, VTE, krwotoku wewnątrzgałkowego i nadciśnienia. U pacjentów z DME choroba podstawowa (cukrzyca) jest czynnikiem ryzyka.
Środki minimalizacji ryzyka	ChPL: punkty 4.4. 4.8. Ulotka dla pacjenta: Sekcja 2 i 4. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Materiały edukacyjne dla pacjentów.
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<ul style="list-style-type: none"> brak
Brakujące informacje: bezpieczeństwo dla okresu obserwacji wynoszącego powyżej 2 lat (ang. <i>safety beyond two years of treatment</i>)	
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowa minimalizacja ryzyka: brak Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak
Brakujące informacje: pozaoczna ocena bezpieczeństwa po terapii obuocznosci (ang. <i>non-ocular safety after bilateral treatment</i>)	
Środki minimalizacji ryzyka	ChPL: punkty 4.4. Ulotka dla pacjenta: Sekcja 2. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:

Ryzyko	Dostępne dane
	brak
Pozostała informacja	
Ocena post-autoryzacyjna (ang. <i>post authorization development plan</i>)	Nie ma badań, których przeprowadzenie stanowiłoby warunek wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Beovu®
	Nie ma obecnie badań których celem będzie rozszerzenie wskazań pozarejestacyjnych dla Beovu®

ATE – tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. *arterial thromboembolism*), VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. *arterial thromboembolism*)

W oparciu o rekomendacje przedstawione w dokumencie DHPC (ang. *direct healthcare professional communication*), pochodzącym z 2021r., dostępnym na stronie EMA [51], należy wnioskować iż:

- Zapalenie wewnątrzgałkowe, w tym zapalenie naczyń siatkówki i/lub okluzji naczyń siatkówki może występować zarówno po pierwszej iniekcji doszkliskowej produktu Beovu®, jak również w dowolnym momencie leczenia. Niniejsze zdarzenia częściej obserwowano na początku leczenia;
- Więcej przypadków zapalenia wewnątrzgałkowego zaobserwowano u pacjentów, u których w trakcie leczenia wytworzyły się przeciwciała przeciwko brolicizumabowi. Zapalenie naczyń siatkówki i/lub zamknięcie naczyń siatkówki są to zdarzenia o podłożu immunologicznym;
- U pacjentów, u których rozwija się zapalenie wewnątrzgałkowe w tym zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki leczenie produktem leczniczym Beovu® powinno zostać przerwane oraz leczenie niniejszych zdarzeń powinno być bezzwłocznie wdrożone;
- Dawki podtrzymujące leku Beovu® (po 3 pierwszych dawkach) nie powinny być podawane w odstępach krótszych niż 8 tygodni;
- Pacjenci, u których w historii choroby stwierdzono zapalenie wewnątrzgałkowe i/lub okluzję naczyń siatkówki, w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie terapii Beovu® istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niniejszych zdarzeń niepożądanych, w związku z powyższym pacjenci powinni być pod tym kątem ściśle monitorowani;
- Płeć żeńska stanowi dodatkowy czynnik ryzyka. Niniejsze zdarzenie częściej obserwowano u japończyków;
- Należy poinstruować pacjentów, w jaki sposób można rozpoznać wczesne objawy zapalenia wewnątrzgałkowego, zapalenie naczyń siatkówki, i niedrożność naczyń. Należy udzielić pacjentom bezzwłoczną pomoc lekarską, jeśli podejrzewa się wystąpienie niniejszych zdarzeń niepożądanych.

Food and Drug Administration (FDA)

Na stronach nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Beovu® w leczeniu pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).

MHRA, WHO-MC, URPLIB

Na stronach FDA, Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), WHO Uppsala Monitoring Centre oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Beovu® w leczeniu pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).

WHO Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC)

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/> [48], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Tabela 25. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Beovu® [48]

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR: 2 663 zgłoszeń, % (n ADR)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	0% (4 ADRs)
Zaburzenia w obrębie serca	1% (22 ADRs)
Choroby wrodzone/ genetyczne	0% (3 ADRs)
Choroby uszu i w obrębie błędnika	1% (45 ADRs)
Zaburzenia endokrynologiczne	0% (3 ADRs)
Zaburzenia oczu	54% (2206 ADRs)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1% (47 ADRs)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	15% (601 ADRs)
Zaburzenia wątroby oraz dróg żółciowych	0% (3 ADRs)
Zaburzenia układu immunologicznego	1% (27 ADRs)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	5% (205 ADRs)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	7% (272 ADRs)
Badania laboratoryjne	3% (129 ADRs)
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	0% (13 ADRs)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1% (33 ADRs)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0% (12 ADRs)
Zaburzenia układu nerwowego	4% (161 ADRs)
Zaburzenia psychiczne	2% (87 ADRs)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	0% (8 ADRs)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2% (76 ADRs)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1% (51 ADRs)
Uwarunkowania społeczne	0% (6 ADRs)
Procedury chirurgiczne i medyczne	0% (2 ADRs)
Zaburzenia naczyniowe	2% (92 ADRs)

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Beovu®, aktualne na dzień 07 czerwca 2022 r.

8.5. Ocena bezpieczeństwa brolicizumabu

W wyniku sytematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 publikacje prezentujące wyniki retrospektywnego badania klinicznego bez grupy kontrolnej *Chakraborty 2022* [52], opis przypadków *Chakraborty 2021* [53] oraz opis przypadku przedstawiony w publikacji *Chakraborty 2022a* [54].

Charakterystykę zidentyfikowanych doniesień naukowych oraz wnioski dotyczące bezpieczeństwa płynące z niniejszych doniesień przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla brolucizumabu [52, 53, 54]

Badanie	Metodologia	Populacja	Wyniki bezpieczeństwa
<i>Chakraborty 2022</i> [52]	Retrospektywne, jednoośrodkowe, jednoramiennie niekontrolowane badanie kliniczne	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 13 pacjentów (oczu) z DME oraz zajęciem centrum plamki; ▪ leczeni uprzednio lekami z grupy VEGF lub kortykosteroidami; ▪ Średnia wieku: 52,9 roku; ▪ Odsetek mężczyzn: 61,5%; ▪ Średnia liczba zastosowanych uprzednio iniekcji: 15,07; ▪ Średnia liczba wcześniejszych iniekcji doszklistkowych wynosiła 2. <p>Interwencja: 12/13 pacjentów otrzymało 2 iniekcje BRO w dawce 6mg</p> <p>Średnia okresu obserwacji: 24,6 tyg. po pierwszej iniekcji BRO.</p>	Nie odnotowano objawów zapalenia naczyń lub innych ocznych lub systemowych zdarzeń niepożądanych.
<i>Chakraborty 2021</i> [53]	Seria przypadków (3 pacjentów)	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 pacjentów w wieku 37, 49 i 56 lat z opornym na leczenie cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), u których zastosowano uprzednio minimum 10 iniekcji doszklistkowych anti-VEGF <p>Interwencja: BRO stosowany doszklistkowo</p> <p>Okres obserwacji: Minimum 16 tygodni.</p>	Nie odnotowano ocznych oraz systemowych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu terapii BRO.
<i>Chakraborty 2022a</i> [54]	Opis przypadku	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 48 letni mężczyzna z obuocznym DME, ▪ u którego od 10 lat obserwowano pogorszenie wzroku; ▪ BCVA w prawym oku wynosi 20/60, natomiast w lewym 20/120 <p>Interwencja: BRO stosowany doszklistkowo (lewe oko).</p> <p>Okres obserwacji: 4 tygodnie.</p>	Nie odnotowano ocznych oraz systemowych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu terapii BRO.

9. WNIOSKI

9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brolicizumabu podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego (produkt leczniczy Beovu[®]) w porównaniu z afliberceptem oraz ranibizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME).

Są to pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy, z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c ≤9% po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem (analogicznie jak są stosowane obecnie leki oryginalne tj. aflibercept i ranibizumab w programie lekowym B.120).

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Beovu[®] i rozpatrywana w analizie spełnia kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego: „*Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)*” [12] jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego [11].

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 3 badania porównawcze oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BRO względem AFL (*KITE*, *KESTREL*, *KINGFISHER*). Mając na uwadze zidentyfikowane heterogeniczności kliniczne w zakresie wcześniejszego stosowania anty-VEGF oraz różnice w dawkowaniu analizowanych terapii (częstsze dawkowanie BRO oraz AFL w próbie *KINGFISHER*), w AKL zostaną osobno przedstawione wyniki z badania *KINGFISHER*, a w przypadku badań *KITE/KESTREL* przeprowadzona zostanie statystyczna agregacja danych (metaanaliza).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną BRO z drugim z wybranych komparatorów, czyli ranibizumabem (RAN) w docelowej populacji pacjentów. W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących przedmiotowe interwencje, kolejnym krokiem była identyfikacja badań dla wskazanego komparatora (RAN), celem oceny możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowane badania kliniczne pozwalające na przeprowadzenie „podwójnej” analizy pośredniej BRO vs RAN z wykorzystaniem następujących prób klinicznych RAN vs LPC (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) oraz AFL vs LPC (*VIVID*, *VISTA*) przez wspólną grupę referencyjną (LPC; fotokoagulacja laserowa). Włączeniu do przeglądu podlegały próby kliniczne opublikowane, dostępne w postaci pełnotekstowej.

Porównanie bezpośrednie (H2H): brolicizumab vs aflibercept

Przeprowadzona analiza pozwala wnioskować, iż zastosowanie brolicizumabu wśród pacjentów z DME oraz zajęciem centrum plamki jest skuteczną opcją terapeutyczną, zarówno wśród pacjentów, u których dozwolone było stosowanie uprzednio leków z grupy anty-VEGF (*KINGFISHER*), jak również w populacji pacjentów z DME, u których nie stosowano uprzednio inhibitorów VEGF (metaanaliza badań *KESTREL/KITE*).

Hipoteza *non-inferiority* dla głównego punktu końcowego, czyli średniej zmiany BCVA zarówno podczas 52., jak również 100 tyg. okresu badania została spełniona, wskazując na co najmniej niemniejszą skuteczność brolicizumabu względem afliberceptu ($p < 0,001$). Analizowane opcje terapeutyczne (BRO vs AFL) są do siebie zbliżone pod względem częstości występowania poprawy, jak również pogorszenia ostrości wzroku (BCVA) o ≥ 15 liter. Zastosowanie leczenia BRO skutkuje wyższą względem AFL średnią redukcją grubości centralnej części siatkówki (CSFT), co przekłada się bezpośrednio na istotnie wyższe odsetki pacjentów z prawidłową wartością

CSFT ≤ 280 μm zarówno w krótszym, jak również dłuższym okresie obserwacji. Leczenie BRO związane jest z istotnie statystycznie niższą względem AFL szansą wystąpienia płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego zarówno podczas 52., jak również 100 tyg. obserwacji.

Należy podkreślić, iż wśród pacjentów leczonych BRO obserwowano istotnie statystycznie niższą względem pacjentów leczonych AFL średnią liczbę iniekcji doszkliskowych zarówno podczas 52., jak również 100 tyg. leczenia. Podczas 96 tyg. okresu leczenia mediana liczby iniekcji w grupie BRO jest znacznie niższa i wynosi 10 -11 iniekcji względem 15 iniekcji w grupie afliberceptu. Ponadto, brolicizumab stanowi skuteczną opcję terapeutyczną pozwalającą na utrzymanie dawkowania co ≥ 12 tygodni u 87,6%-95,1% pacjentów podczas 52 tyg. leczenia, oraz u około 70% pacjentów podczas 100 tyg. okresu badania. Natomiast podczas 100 tyg. badania szansa dotycząca konieczności zwiększenia dawkowania porównywanych interwencji (co 8 tyg.) z powodu aktywności choroby wśród pacjentów leczonych BRO jest znacznie niższa i stanowi 56% analogicznej szansy w grupie AFL ($p < 0,001$).

Dodatkowo, w oparciu o udostępnione przez Zleceniodawcę dane płynące z analizy *post-hoc* do badania KINGFISHER należy wnioskować o braku istotnych różnic w zakresie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pomiędzy subpopulacjami uprzednio leczonymi lub nieleczonymi lekami anty-VEGF.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie dorosłych pacjentów z DME z udziałem przeciwciała monoklonalnego w postaci brolicizumabu jest bardzo dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa, uwzględniający m.in. zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym okulistyczne oraz nieokulistyczne), czy AEs prowadzące do przerwania badania, uznany jest jako bardzo dobry oraz co najmniej podobny do technologii alternatywnej (AFL).

Porównanie pośrednie: brolicizumab vs ranibizumab

Wyniki podwójnego porównania pośredniego dla BRO vs RAN wskazują, iż średnia zmiana w zakresie ostrości wzroku BCVA po 12 miesiącach leczenia jest istotnie lepsza wśród pacjentów leczonych brolicizumabem względem osób stosujących aflibercept. Porównywane opcje terapeutyczne (BRO vs RAN) są zbliżone pod względem zarówno poprawy, jak również pogorszenia ostrości wzroku (BCVA) o ≥ 15 liter.

W oparciu o wyniki przeprowadzonego porównania należy wnioskować o istotnej statystycznie przewadze BRO względem RAN w zakresie średniej zmiany grubości siatkówki w polu centralnym (CSFT), jak również ≥ 2 stopniowej poprawy wg DRSS.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa obu interwencji (BRO vs RAN). Niemniej jednak, do interpretacji wyników pochodzących z „podwójnej” analizy pośredniej należy podchodzić z należytą ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia związane z samą metodologią przeprowadzania analizy pośredniej (brak randomizacji zapewniającej równowagę cech demograficznych oraz klinicznych pomiędzy grupami), jak również fakt, iż włączone do analizy badania nie są w pełni homogenne względem populacji pacjentów w badaniach dla brolicizumabu.

9.2. Wnioski z poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest brolicizumab (produkt leczniczy Beovu[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) wykazała, że brolicizumab jest lekiem dobrze tolerowanym o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Beovu[®], do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia układu immunologicznego (nadwrażliwość), jak również zaburzenia oka takie jak m.in. obniżenie ostrości wzroku, krwotok siatkówkowy, zapalenie błony naczyniowej krwotok siatkówkowy, zapalenie błony naczyniowej, zapalenie tęczówki, zaćma, wylew spojówkowy, ból oka czy zwiększenie ciśnienia śródgałkowego. Do niezbyt często występujących zdarzeń

niepożądanych należały m.in. ślepotą, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, zapalenie ciała szklistego, obrzęk rogówki czy niedrożność naczyń siatkówki.

- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Beovu®, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu [50].
- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Beovu® w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring*. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia oczu, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania poproceduralne.
- Na stronach FDA, MHRA, WHO-MC i URPLWMiPB nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Beovu® wśród pacjentów z DME.
- Wynik retrospektywnego badania jednoramiennego *Chakraborty 2022*, jak również opisu serii przypadków *Chakraborty 2021* oraz opisu przypadku *Chakraborty 2022a* wskazują, iż zastosowanie brolicizumabu wśród pacjentów z DME stanowi bezpieczną opcję terapeutyczną wśród pacjentów z DME. Podczas leczenia BRO nie odnotowano ocznych oraz systemowych zdarzeń niepożądanych związanych z stosowaną terapią.

Podsumowując, terapia brolicizumabem w populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należało m.in. obniżenie ostrości wzroku, krwotok siatkówkowy, zapalenie błony naczyniowej czy wzrost ciśnienia śródgałkowego. Występowanie zdarzeń niepożądanych takich jak zapalenie naczyń siatkówki i/lub okluzji naczyń siatkówki obserwowano najczęściej na początku badania. Występujący wzrost ciśnienia śródgałkowego miał charakter przejściowy (*self-limiting*), natomiast stosowane standardowo metody leczenia pozwalały na jego eliminację.

Wśród pacjentów z DME, leczonych brolicizumabem ryzyko wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej jest niskie, a ryzyko wystąpienia tego zdarzenia związane jest z brakiem zachowania aseptyki podczas iniekcji. **Produkt leczniczy Beovu® otrzymał pozytywną ocenę EMA odnośnie stosunku korzyści do ryzyka [55]. Produkt leczniczy Beovu®(brolicizumab) jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu zdarzeniami niepożądanymi.**

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki z udziałem przeciwciała monoklonalnego w postaci brolicizumabu jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa, uwzględniający m.in. AEs ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane z podziałem na okulistyczne (oczne) oraz nieokulistyczne, uznany jest jako bardzo dobry.

10. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1].

Docelowa populacja wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu Beovu® jest populacją obejmującą dorosłych pacjentów z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy, z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c ≤9% po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem (analogicznie jak są stosowane obecnie leki oryginalne tj. aflibercept i ranibizumab w programie lekowym B.120). Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” [12].

Ponieważ nie zidentyfikowano prób klinicznych oceniających leczenie brolicizumabu we wskazanej powyżej populacji pacjentów, autorzy niniejszego przeglądu systematycznego włączyli do analizy głównej badanie *KINGFISHER* prowadzone w nieco szerszej populacji (brak zawężenia na kryterium dotyczące wcześniejszego stosowania anty-VEGF), z którego możliwe było wyekstrahowanie danych dla subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio lekami z grupy anty-VEGF. We włączonym badaniu *KINGFISHER* około 30% pacjentów stosowało wcześniej leczenie anty-VEGF, przy czym **bez względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF obserwowany kierunek pomiędzy ww. podgrupami pacjentów (*pre-treated vs naive*) wydaje się być spójny oraz zgodny z populacją ogólną badania (populacji ITT).**

Zidentyfikowanym ograniczeniem włączonego badania *KINGFISHER* jest zwiększone dawkowanie brolicizumabu oraz afliberceptu (tj. jedno wstrzyknięcie na miesiąc przez okres 52 tyg.) względem zarejestrowanego dawkowania obu leków określonych na podstawie ChPL. Mając powyższe na uwadze, autorzy raportu do analizy głównej AKL włączyli także dwa randomizowane badania kliniczne *KITE* oraz *KESTREL*, w których dawkowanie porównywanych interwencji było zgodne z predefiniowanymi kryteriami włączenia (Rozdział 1.2) określonymi na podstawie ChPL. Należy natomiast wskazać na ograniczenie ww. badań (*KITE*, *KESTREL*) w zakresie populacji docelowej, ponieważ uczestniczyli w nich pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki, u których nie stosowano uprzednio leków z grupy anty-VEGF.

Mając jednak na uwadze wniosek płynący z analizy *post-hoc* do badania *KINGFISHER* o braku zidentyfikowanych istotnych różnic w zakresie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pomiędzy subpopulacjami uprzednio leczonymi lub nieleczonymi lekami anty-VEGF, wyniki pochodzące z włączonych badań *KITE*, *KESTREL* oraz *KINGFISHER* (populacja ogólna) mają duże odniesienie do populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Beovu®.

Biorąc pod uwagę kryterium ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku określonym zapisami proponowanego programu lekowego (tj. 0,2–0,8 według tablicy Snellena) można uznać, że populacja uwzględniona w badaniach *KINGFISHER*, *KESTREL*, *KITE* zawiera się w populacji docelowej określonej predefiniowanymi kryteriami włączenia do niniejszego raportu, gdzie kryterium włączenia obejmuje wynik BCVA 23-78 liter (ekwiwalent na tablicach Snellena: 20/40 do 20/320). Populacja w ww. badaniach jest węższa w stosunku do populacji docelowej, obejmując również ciężkie upośledzenie ostrości wzroku (tabela przeliczeniowa ostrości wzroku zamieszczono w APD).

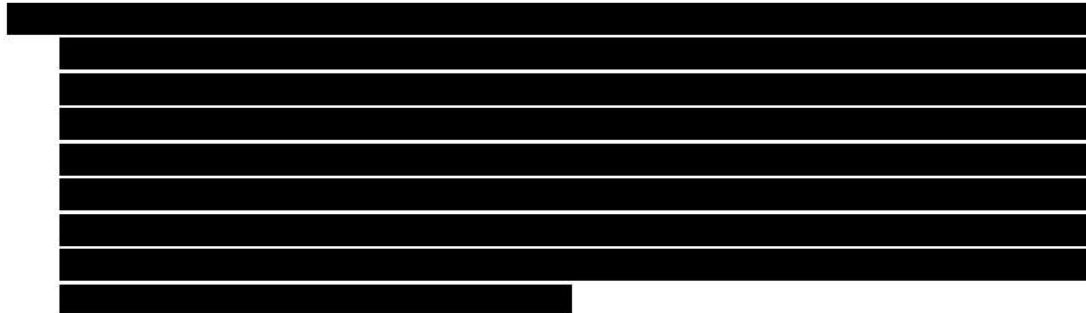
Podsumowując, włączone badania dla BRO (*KINGFISHER*, *KESTREL*, *KITE*) przeprowadzono w populacji szerszej niż populacja docelowa niniejszej analizy. Tym niemniej analiza warstwowa wykazała, że efekty terapeutyczne

BRO dotyczyły wszystkich pacjentów niezależnie od wyjściowego statusu wcześniejszego stosowania anty-VEGF, zatem z dużym prawdopodobieństwem można wnioskować, że wskaźniki skuteczności uzyskane na populacji ogólnej dotyczą również subpopulacji zdefiniowej w oparciu o kryteria zaproponowane w projekcie programu lekowego.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

➤ **Brak badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Beovu® z wybranym komparatorem (ranibizumabem) w populacji dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki.**

- Brak badań umożliwiających przeprowadzenie „*pojedynczego*” porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (aflibercept) z wybranym komparatorem – ranibizumabem.
- Porównanie BRO vs RAN przeprowadzono w oparciu o „*podwójne*” porównanie pośrednie z zastosowaniem metody Buchera przez wspólne grupy referencyjne: (1) fotokoagulację laserową dla uzyskania pierwszego porównania pośredniego RAN vs AFL oraz (2) aflibercept w przypadku drugiego porównania pośredniego oraz uzyskania ostatecznych wyników BRO vs RAN.
- Porównanie pośrednie BRO vs RAN w populacji docelowej (uwzględniającej kryterium dotyczące wcześniejszego stosowania leków anty-VEGF) nie było możliwe, z uwagi na brak danych dla wskazanej subpopulacji po stronie BRO (do analizy pośredniej włączono badania *KESTREL/KITE*, w których zastosowano dawkowanie BRO oraz AFL zgodne z ChPL).
- Autorzy raportu zdecydowali się na wykonanie analizy pośredniej BRO vs RAN, pomimo możliwej heterogeniczności klinicznej; główną różnicą w zakresie populacji pomiędzy porównywanymi badaniami był status w zakresie wcześniejszej terapii anty-VEGF stanowiącym kryterium wyłączenia w badaniach dla BRO (*KESTREL, KITE*), z kolei w badaniach dla ranibizumabu (*RESTORE, REVEAL, REFINE*) oraz afliberceptu (*VIVID, VISTA*) stosowanie uprzednio leków z niniejszej grupy było dozwolone. Ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy pośredniej badania różnią się pomiędzy sobą, głównie w obszarach związanych z charakterystyką populacji docelowej, jednakże przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników (*fixed model effect*), a zatem zaobserwowane różnice wydają się mieć niewielki wpływ na uzyskane wyniki.



- Wobec braku lepszych dowodów na względną efektywność brolucizumabu i ranibizumabu konieczne było wnioskowanie pośrednie w oparciu o najlepsze dostępne dane.
- Podsumowując, do interpretacji otrzymanych wyników pochodzących z „*podwójnej*” analizy pośredniej należy podchodzić z należytą ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia związane z samą metodologią przeprowadzania analizy pośredniej (brak randomizacji zapewniającej równowagę cech demograficznych oraz klinicznych pomiędzy grupami), jak również fakt, iż włączone do analizy badania nie są w pełni homogenne względem populacji pacjentów w badaniach dla brolucizumabu.

- **Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o włączeniu do analizy głównej badań dla ocenianej interwencji (BRO) dostępnych również w formie doniesień konferencyjnych (tj. prezentacja, poster, abstrakt, plakat itp.), dla których dostępne były dodatkowe dane (udostępnione przez Zleceniodawcę).** Uwzględnienie wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, iż aktualnie nie zostały jeszcze opublikowane pełnotekstowe wyniki odnalezionego badania RCT (*KINGFISHER*) przeprowadzonego w populacji dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (w tym również dla subpopulacji stosujących wcześniejszą terapię stosowania anty-VEGF). Warunkiem koniecznym w zakresie włączenia ww. badania nieopublikowanego był dostęp do dodatkowych danych pochodzących z materiałów nieopublikowanych Zleceniodawcy (*data on file*). Wynika to z faktu, iż wartość dowodowa danych konferencyjnych jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych – np. niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień często ze względu na brak wystarczających danych. Należy zaznaczyć, iż w zakresie ww. badania *KINGFISHER* uzyskano dostęp do materiałów udostępnionych przez Zleceniodawcę (*data on file*), w których przedstawiono analizę *post-hoc* dla subpopulacji wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF (*pre-treated vs naive*).
- **Brak możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego** zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*” w przypadku badania *KINGFISHER*. Wiarygodna ocena ww. próby klinicznej była niemożliwa z uwagi na ograniczoną zasobność danych z zakresu metodologii, przedstawionych w zidentyfikowanych materiałach (tj. prezentacji konferencyjnej, wynikach przedstawionych w rejestrze badań nieopublikowanych oraz *data on file*).
- W przypadku punktów końcowych, których wyniki przedstawiono jedynie w postaci wartości średniej końcowej/średniej zmiany bez podania wartości obrazujących rozrzut danej cechy takich jak: SE, SD, CI nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń statystycznych. W przypadku jednego punktu końcowego (średniej zmiany CSFT; *RESTORE*) wartości SD odczytano z wykresu, co może wiązać się z niepewnością odczytu oraz zmniejszeniem precyzji wyniku.
- Metaanaliza danych pochodzących z badania *KESTREL/KITE* wskazuje na heterogeniczność wyników w zakresie skuteczności: średniej zmiany BCVA (*random model effect*), średniej zmiany CSFT (52 tyg.), liczby iniekcji podczas 56-96 tyg. badania oraz bezpieczeństwa: nieokulistyczne zdarzenia niepożądane (52 tyg.), wymioty, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi zakażenie dróg moczowych, białkomocz, wzrost ciśnienia śródgałkowego.
- **Brak danych dotyczących oceny jakości życia:** we włączonych badaniach (*KINGFISHER*, *KESTREL*, *KITE*) dla ocenianej interwencji (BRO vs AFL) nie przedstawiono wyników dotyczących oceny jakości życia pacjentów z DME.
- **Nie zidentyfikowano badań (postmarketingowych, obserwacyjnych, rejestrów) z zakresu efektywności praktycznej** (ang. *real world data*, RWD) brolicizumabu w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki. Brak badań RWD dla ocenianej interwencji wynika najprawdopodobniej z faktu, iż produkt leczniczy Beovu® niecałe dwa miesiące temu został dopuszczony do obrotu – pod koniec marca 2022 r. lek został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki.

11. DYSKUSJA

11.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Podczas projektowania strategii dla ocenianej interwencji (BRO) nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację potencjalnie istotnych badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Beovu® nie zastosowano również ograniczenia, co do jednostki chorobowej.

Jedynie w przypadku projektowania strategii wyszukiwania dla technologii alternatywnej (ranibizumabu oraz afliberceptu) z uwagi na znaczącą liczbę odnalezionych rekordów zastosowano limit w postaci jednostki chorobowej tj.: cukrzycowy obrzęk plamki.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono zarówno opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICOS, jak również badań oceniających efektywność praktyczną (ang. *real world data*, RWD) brolicizumabu w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME). Brak wskazanych badań dla ocenianej interwencji wynika najprawdopodobniej z faktu, iż produkt leczniczy Beovu® niecałe dwa miesiące temu został zarejestrowany – z dniem 28 marca 2022 r. lek otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w leczeniu DME.

Wyszukiwanie badań dla BRO vs AFL

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych (przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby do dn. 12.04.2022 r. dla ocenianej interwencji (BRO) oraz do dn. 25.04.2022 r. dla komparatora (RAN, AFL) w bazach medycznych oraz do dn. 16.04.2022 r. w rejestrach badań nieopublikowanych (BRO). Zidentyfikowano 3 pierwotne, podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne badania: *KINGFISHER* (NCT03917472), *KITE* (NCT03481660) oraz *KESTREL* (NCT03481634), bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo brolicizumabu względem afliberceptu. Mając na uwadze zidentyfikowane heterogeniczności kliniczne w zakresie wcześniejszego stosowania anty-VEGF oraz różnice w dawkowaniu analizowanych terapii (częstsze dawkowanie BRO oraz AFL w próbie *KINGFISHER*), w raporcie osobno przedstawiono wyniki z badania *KINGFISHER*, a w przypadku badań *KITE/KESTREL* przeprowadzona zostanie statystyczna agregacja danych (metaanaliza).

Wyszukiwanie badań dla BRO vs RAN

Nie zidentyfikowano prób klinicznych typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną BRO z drugim z wybranych komparatorów, czyli ranibizumabem (RAN) we wnioskowanej populacji pacjentów.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących przedmiotowe interwencje, kolejnym krokiem była identyfikacja badań dla wskazanego komparatora (RAN), celem oceny możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną (AFL). Strategia wyszukiwania dla wskazanego komparatora zawężona została do jednostki chorobowej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono jednak badań umożliwiających przeprowadzenie „*pojedyńczej*” analizy pośredniej dla BRO vs RAN przez wspólną grupę referencyjną we wnioskowanej populacji pacjentów. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowego wyszukiwania publikacji dla afliberceptu, w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie „*podwójnej*” analizy pośredniej dla BRO vs RAN przez wspólne grupy referencyjne (LPC oraz AFL). Poszukiwano prób klinicznych najbardziej homogenicznych względem badań dla brolicizumabu, zarówno pod względem metodologii, populacji, stosowanych interwencji, ocenianych punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji, które pozwoliłyby na przeprowadzenie „*podwójnego*” porównania pośredniego dla BRO vs RAN.

W ramach przeprowadzonej strategii zidentyfikowane badania kliniczne, które pozwoliły na przeprowadzenie „*podwójnej*” analizy pośredniej BRO vs RAN z wykorzystaniem 2 badań *KESTREL* oraz *KITE* po stronie ocenianej interwencji oraz 5 badań *RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE* (RAN vs LPC), *VIVID*, *VISTA* (AFL vs LPC) po stronie technologii alternatywnej. Włączeniu do przeglądu podlegały opublikowane, podwójnie zaślepione próby kliniczne, dostępne w postaci pełnotekstowej.

Autorzy raportu zdecydowali się na wykonanie analizy pośredniej BRO vs RAN, pomimo możliwej heterogeniczności klinicznej; główną różnicą w zakresie populacji pomiędzy porównywanymi badaniami był status w zakresie wcześniejszej terapii anti-VEGF stanowiącym kryterium wyłączenia w badaniach dla BRO (*KESTREL*, *KITE*), z kolei w badaniach dla ranibizumabu (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) oraz afliberceptu (*VIVID*, *VISTA*) stosowanie uprzednio leków z niniejszej grupy było dozwolone. Ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy pośredniej badania różnią się pomiędzy sobą, głównie w obszarach związanych z charakterystyką populacji docelowej, jednakże przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników (fixed model effect), a zatem zaobserwowane różnice wydają się mieć niewielki wpływ na uzyskane wyniki.

Analiza efektywności klinicznej BRO) przeprowadzona została w oparciu o:

- **porównanie bezpośrednio ze schematem AFL** (badania *KINGFISHER*, *KITE*, *KESTREL*);
- **podwójne porównanie pośrednie ze schematem RAN** (badania *RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE* dla RAN vs PLC; oraz *VIVID*, *VISTA* dla AFL vs LPC).

Podsumowując, zgodnie z przyjętymi założeniami do analizy kwalifikowano randomizowane próby kliniczne bezpośrednio porównujące BRO z komparatorami, a także badania umożliwiające porównanie pośrednie. Uwzględniono wyłącznie badania, w których zastosowano podwójne zaślepienie stosowanych interwencji, co znacznie zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników skuteczności. Dla wszystkich rozpatrywanych porównań (BRO vs AFL oraz BRO vs RAN) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności. Jedynie dla porównania BRO vs AFL zidentyfikowano badanie *head-to-head*. Dostępne badania dla porównania BRO vs RAN umożliwiają przeprowadzenia porównania pośredniego (podwójnego) przez wspólne grupy referencyjne LPC oraz AFL. Łącznie zidentyfikowano 8 prób klinicznych, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej, w tym 3 bezpośrednio porównujące BRO z AFL (*KINGFISHER*, *KITE*, *KESTREL*), 3 badania dla porównania RAN vs LPC (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) oraz 2 badania dla porównania AFL vs LPC (*VIVID*, *VISTA*). Jakość metodologiczną badań oceniono wysoko, a zatem ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z jakością metodyczną badań wydaje się stosunkowo niewielkie.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Beovu®. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania BRO we wnioskowanej populacji na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono również dodatkowe pochodzących z retrospektywnego badania jednoramiennego *Chakroborty 2022*, opisu serii przypadków *Chakroborty 2021* oraz opisu przypadku *Chakroborty 2022a*, które nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu, a poszerzały zakres dowodów na temat profilu bezpieczeństwa brolicizumabu.

11.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [15, 18] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Brolicizumab należy do grupy leków zwanych lekami przeciweowaskularyzacyjnymi. Lek Beovu® jest stosowany w leczeniu chorób oczu u dorosłych, które występują, gdy pod plamką powstają i rozwijają się nieprawidłowe naczynia krwionośne. Plamka, która znajduje się w tylnej części oka odpowiada za wyraźne widzenie. Z nieprawidłowych naczyń krwionośnych może wyciekać do oka płyn lub krew i zaburzać czynność plamki, co jest przyczyną chorób, takich jak zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (ang. *age-related macular degeneration*, AMD) i DME, które mogą osłabiać widzenie [11].

Według rekomendacji ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD 2022 [21]) w cukrzycowym obrzęku plamki obejmującym dołek i z pogorszeniem widzenia zalecanym leczeniem I rzutu są doszkliskowe iniekcje preparatów anti-VEGF: afliberceptu, ranibizumabu i bewacyzumabu, opcjonalnie uzupełniane laseroterapią. Bewacyzumab jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), a jego skuteczność u pacjentów z bardziej znaczącym pogorszeniem widzenia jest niższa.

W oparciu o dane przytoczone w analizie problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Beovu® uwzględniające aktualną praktykę kliniczną, stan refundacji technologii zarejestrowanych w Polsce, polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego wynika, że odpowiednimi komparatorami dla brolicizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z DME są: aflibercept oraz ranibizumab.

Wszystkie ww. technologie alternatywne są aktualnie objęte refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.120. „*Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H 36.0)*”, obecne w aktualnych polskich oraz zagranicznych wytycznych, jak również mające zarejestrowane wskazanie w leczeniu DME.

Wybór dwóch wyżej wymienionych komparatorów spełnia kryterium ujęte w aktualnym Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, które wskazują w pierwszej kolejności na porównanie wnioskowanej technologii medycznej z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (par. 4 ust. 3 pkt 1) [15].

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [15, 18], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzona opinią ekspertów medycznych).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [3].

11.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem płamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c \leq 9% po nieskuteczności leczenia bewacizumabem.

Docelowa populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego: „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)” [12]. Główne kryteria kwalifikacji do programu lekowego obejmują:

- 1) Obecność rozlanego, klinicznie znamionego obrzęku płamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta (rozłana), CME - postać torbielowata lub SRD – (postać surowicza);
- 2) Wiek powyżej 18 roku życia;
- 3) Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
- 4) Zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych;

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Beovu® jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego [11].

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych (*KINGFISHER*, *KITE*, *KESTOREL* po stronie BRO oraz *RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*, *VIVID*, *VISTA*) zawiera się w populacji docelowej (to znaczy jest szersza niż kryteria zdefiniowane na potrzeby refundacji).

Wszystkie zidentyfikowane oraz włączone próby kliniczne dotyczą populacji dorosłych pacjentów (\geq 18 r.ż.) z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) w przebiegu cukrzycy (typu 1 lub 2) oraz HbA1c \leq 12%. Analizowane badania kliniczne są zbliżone pod względem średniej wyjściowej wartości hemoglobiny, wynoszącej poniżej 10%. Z badań wykluczano m.in. pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą w opinii badacza (badanie *VISTA*) lub z HbA1c $>$ 12% (badanie *VIVID*).

W badaniach klinicznych dla brolicizumabu (*KINGFISHER*, *KESTOREL*, *KITE*) oraz afliberceptu (*VIVID*, *VISTA*) uczestniczyli pacjenci z cukrzycowym obrzękiem płamki obejmującym centrum płamki oraz centralną grubością siatkówki wynoszącą \geq 320 μ m (*KINGFISHER*, *KESTOREL*, *KITE*) oraz \geq 300 μ m w badaniach *VIVID*, *VISTA*, podczas gdy w badaniach dla ranibizumabu (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) uczestniczyli pacjenci z ogniskowym oraz rozlanym DME.

Ponadto, do badań *KINGFISHER*, *KESTOREL*, *KITE* oraz *VIVID*, *VISTA* kwalifikowano pacjentów z ostrością wzroku BCVA wynoszącą odpowiednio 78-23 liter oraz 73-24 liter, natomiast w badaniach dla ranibizumab (*RESTORE*,

REVEAL, REFINE) uczestniczyli pacjenci z BCVA w zakresie 78-39 liter. Pomimo tego porównanie pośrednie uznano za zasadne, gdyż średni wyjściowy poziom BCVA był porównywalny w pracach dla BRO oraz RAN i AFL.

Kryterium wyłączenia z analizowanych badań klinicznych stanowiły m.in. aktywna proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, współistniejące choroby oczu mogące wpłynąć na wyniki stosowanego leczenia oraz przebyte operacje witreoretinalne w badanym oku.

Jednym z kryteriów wyłączenia pacjentów z badań dla BRO (KESTREL, KITE) było stosowanie uprzednio leków z grupy VEGF, natomiast w badaniach dla ranibizumabu oraz afliberceptu dozwolone było stosowanie uprzednio leków z niniejszej grupy, co sugeruje heterogeniczność pomiędzy badaniami w zakresie niniejszego kryterium. Niemniej jednak, w przypadku każdego z badań dla RAN oraz AFL określono, iż okres od ostatniego zastosowania leków z grupy VEGF do momentu rozpoczęcia udziału w badaniu wynosił 90 dni. Autorzy badań dla ranibizumabu (RAN vs LPC) nie uwzględnili informacji odnośnie odsetka pacjentów w poszczególnych grupach terapeutycznych, u których zastosowano uprzednio leki z grupy VEGF. Wśród pacjentów uczestniczących w badaniach dla afliberceptu (AFL vs LPC) odsetki osób leczonych uprzednio lekami z grupy VEGF wynosiły kolejno: 41-45% w badaniu VISTA oraz 10-11% osób w badaniu VIVID.

Kluczowym jest fakt, iż włączone dla BRO badanie KINGFISHER prowadzone było w nieco szerszej populacji (brak zawężenia na kryterium dotyczące wcześniejszego stosowania anty-VEGF), a także możliwe było wyekstrahowanie danych dla subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio lekami z grupy anty-VEGF (około 30% pacjentów badania stosowało wcześniejsze leczenie anty-VEGF). Ponadto, bez względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF obserwowany kierunek pomiędzy ww. podgrupami pacjentów (*pre-treated vs naive*) był spójny oraz zgodny z populacją ogólną badania (populacji ITT).

Mając na uwadze wniosek płynący z analizy *post-hoc* do badania KINGFISHER o braku zidentyfikowanych istotnych różnic w zakresie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pomiędzy subpopulacjami uprzednio leczonymi lub nieleczonymi lekami anty-VEGF zasadne było przeprowadzenie analizy pośredniej, a wyniki pochodzące z włączonych badań KITE, KESTREL oraz KINGFISHER (populacja ogólna) mają duże odniesienie do populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Beovu®.

Podsumowując, ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy pośredniej badania różnią się pomiędzy sobą, głównie w obszarach związanych z charakterystyką populacji docelowej, jednakże przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników (*fixed model effect*), a zatem zaobserwowane różnice wydają się mieć niewielki wpływ na uzyskane wyniki.

Dodatkowo, na podstawie charakterystyk osób włączonych do powyższych badań można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych (BRO vs AFL oraz RAN vs LPC i AFL vs LPC) są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Podsumowując, populacja włączona do ww. eksperymentów zawiera populację wnioskowaną, zdefiniowaną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla brolicizumabu, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z omawianych badań były przedstawione szczegółowo. **Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania leku Beovu® w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.**

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia (Rozdział 1.2) określonymi na podstawie ChPL zalecana dawka brolicizumabu to 6 mg brolicizumabu (0,05 ml roztworu) podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 6 tygodni w przypadku pierwszych 5 dawek. Następnie lekarz może indywidualnie ustalić odstęp między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych. U pacjentów z aktywnością choroby należy rozważyć dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące).

Jedynie w badaniu *KINGFISHER* zastosowano zwiększone dawkowanie ocenianych interwencji tj. brolicizumabu oraz afliberceptu (tj. jedno wstrzyknięcie na miesiąc przez okres 52 tyg.) względem zarejestrowanego dawkowania obu leków określonych na podstawie ChPL. W przypadku dwóch pozostałych badań dla BRO (*KESTREL* oraz *KITE*) zastosowany schemat dawkowania brolicizumabu był zgodny z ChPL oraz wnioskowanym programem lekowym (BRO w dawce 6 mg we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 6 tygodni w przypadku pierwszych 5 dawek, następnie lek dawковано co 12 tyg. w przypadku pacjentów z brakiem aktywności choroby lub co 8 tygodniu, u pacjentów, u których obserwowano objawy choroby). Podobnie zastosowany w ww. badaniach schemat dawkowania afliberceptu był zgodny z ChPL oraz obowiązującym obecnie w Polsce programem lekowym dla DME, tj. B.120 „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

Dawkowanie afliberceptu oraz ranibizumabu zastosowane w badaniach włączonych do analizy pośredniej (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*, *VIVID*, *VISTA*) było zgodne z ChPL oraz PL B.120. RAN w dawce 0,5 mg podawano we wstrzyknięciu do ciała szklistego: jedno wstrzyknięcie na miesiąc, aż do uzyskania stabilnych wyników BCVA w co najmniej trzech kolejnych comiesięcznych wizytach. Następnie terapię kontynuowano zgodnie ze schematem pro re nata, tzn. jedna iniekcja na miesiąc, w przypadku nie osiągnięcia stałej ostrości wzroku. Aflibercept w dawce 2 mg podawano we wstrzyknięciu do ciała szklistego, co 4 tygodnie w przypadku 5 pierwszych dawek (ang. *loading doses*), a następnie co 8 tygodni.

Zatem sposób dawkowania brolicizumabu, afliberceptu oraz ranibizumabu przedstawiony w AKL był zgodny zarówno z zaleceniami określonymi w ChPL ocenianej interwencji (Beovu®) oraz technologii alternatywnej (Eylea®, Lucentis®), jak i w programie lekowym B.120.

Analizę statystyczną bezpośrednio porównującą BRO vs AFL (*KITE*, *KESTREL* oraz *KINGFISHER*) przeprowadzono, zarówno dla rocznego okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodni leczenia (*KINGFISHER*, *KITE*, *KESTREL*), jak i dla 2-letniego okresu obserwacji trwającego do 100 tyg. badania. Natomiast w przypadku podównego porównania pośredniego (BRO vs RAN) analizę przeprowadzono dla rocznego okresu leczenia (brak danych po stronie komparatora RAN, gdzie wyniki dla dłuższego okresu obserwacji pochodzą z jedynie fazy *extension* badania *RESTORE* – wyłączone z raportu).

Czasy obserwacji w analizowanych eksperymentach klinicznych uznano za wystarczające do przeprowadzenia wiarygodnej i prawidłowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brolicizumabu oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Liczebność próby we włączonych badaniach (*KITE*, *KESTREL* oraz *KINGFISHER*) była stosunkowo duża i wynosiła łącznie 714 pacjentów zakwalifikowano do grupy ocenianej interwencji (BRO) oraz 539 pacjentów do ramienia AFL. Podobnie, w przypadku badań włączonych do analizy pośredniej (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*, *VIVID*, *VISTA*) liczebność populacji nie jest i wynosiła 556 pacjentów w grupie RAN oraz 289 pacjentów w grupie AFL.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili narzędzia oceny wyników zalecane do stosowania w populacji dorosłych pacjentów cierpiących na zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), zapisy programu lekowego, opinię eksperta medycznego z dziedziny okulistyki [22] oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

We włączonych próbach klinicznych skuteczność leczenia oceniano na podstawie zmian ostrości wzroku oraz parametrów anatomicznych takich jak: grubość centralnej części siatkówki (CSFT) oraz statusu obecności płynów IRF/SRF (śródsiatkawkowego/podsiatkawkowego), jak również oceny progresji retinopatii cukrzycowej (ang. *Diabetic Retinopathy Severity Scale*, DRSS). Profil bezpieczeństwa zawierał ocenę częstości wystąpienia

rezygnację z leczenia/badania, zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (z podziałem na zdarzenia okulistyczne oraz nieokulistyczne).

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe, długość okresów leczenia/obserwacji oraz liczebność i charakterystykę badanej populacji można uznać, iż wyniki uzyskane mają duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o jej wysokiej wiarygodności zewnętrznej.

11.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Beovu® vs aflibercept (AFL) oraz vs ranibizumab (RAN) w populacji dorosłych pacjentów z DME.

W procesie wyszukiwania odnaleziono badania typu *head-to-head* porównujące ocenianą interwencję (BRO) z komparatorem (afliberceptem) – *KITE*, *KESTREL*, *KINGFISHER*. Dostępne badania dla porównania BRO vs RAN nie umożliwiają przeprowadzenia „pojedynczego” porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną AFL, jednak pozwalają na zastosowanie „podwójnej” analizy pośredniej (przez wspólne grupy referencyjne: LPC oraz AFL) z wykorzystaniem badań *KESTREL* oraz *KITE* dla brolicizumabu (BRO vs AFL); *RESTORE*, *REVEAL* oraz *REFINE* dla ranibizumabu (RAN vs LPC) oraz *VIVID*, *VISTA* dla afliberceptu (AFL vs LPC).

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT) wszystkie opublikowane dowody naukowe włączone do analizy głównej (*KITE*, *KESTREL*, *KINGFISHER*, *RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*, *VIVID*, *VISTA*) zakwalifikowano jako badania o podtypie IIA, co oznacza, iż stanowiły one poprawnie zaprojektowane próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez *Cochrane Collaboration*. Ryzyko błędu systematycznego badań włączonych do przeglądu (*KITE*, *KESTREL*, *RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*, *VIVID*, *VISTA*) oceniono jako niskie (są to próby kliniczne o wysokiej wiarygodności). W przypadku badania *KINGFISHER*, autorzy raportu odstąpili od oceny wiarygodności z uwagi na ograniczoną zasobność danych z zakresu metodologii, przedstawionych w zidentyfikowanych materiałach zasobność danych z zakresu metodologii, przedstawionych w zidentyfikowanych materiałach (tj. prezentacji, wynikach przedstawionych w rejestrze badań nieopublikowanych, *data on file*).

Badania kliniczne *KITE/KESTREL* (BRO vs AFL) oraz *RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*, *VIVID*, *VISTA* (RAN vs LPC oraz AFL vs LPC) to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepienie badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (IIA). Randomizacja zastosowana w badaniach w celu losowego przydziału pacjentów do grup została przeprowadzona prawidłowo.

We wszystkich ocenianych badaniach losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie z zastosowaniem randomizacji warstwowej (*KESTREL*, *KITE*, *VISTA*, *VIVID*) lub komputerowej (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych lub internetowych (IVRS lub IWRS). Zastosowane czynniki stratyfikacyjne to: zawał mięśnia sercowego lub udar w wywiadzie (*KESTREL*, *KITE*, *VISTA*), region geograficzny (*VIVID*).

Wszystkie badania kliniczne to próby kliniczne, w których zastosowano podwójne zaślepienie (*double-masked*).

Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami (w tym osobami oceniającymi efekty leczenia) oraz sponsorem badania. Zaślepienie badacza wykonującego iniekcje doszkliskowe lub laseroterapię z uwagi na charakter procedury nie było możliwe do zrealizowania (brak zaślepienia), aczkolwiek osoba wykonująca zabieg nie brała udziału w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa. Należy podkreślić, iż osoby analizujące/ oceniające wyniki były zaślepiene.

Ryzyko błędu wypaczenia wyników wynikające z wybiórczego raportowania danych we wszystkich badaniach zostało określone jako niskie, gdyż analitycy nie stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce włączonych badań, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. We wszystkich próbach klinicznych włączonych do przeglądu szczegółowo przedstawiono opis sposobu oszacowania wielkości próby, jak również liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, braku zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie dla wszystkich ocenianych badań, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) niniejszych prób klinicznych. A zatem w zakresie metodologicznym porównywane badania (w tym włączone do analizy pośredniej) są względem siebie homogenne.

Badania *KINGFISHER*, *KESTREL*, *KITE* zostały zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie nie gorszej skuteczności BRO nad AFL w odniesieniu do zmiany BCVA badania względem wartości wyjściowych – hipoteza *non-inferiority*. Natomiast, w badaniach *RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE* oraz *VIVID*, *VISTA* testowano hipotezę wyższości (*superiority*) ranibizumabu (*RESTORE*, *REVEAL*, *REFINE*) lub afliberceptu nad fotokoagulacją laserową (*VIVID*, *VISTA*).

W badaniach podstawowym zbiorem danych w ocenie skuteczności była populacja ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup terapeutycznych, a w ocenie bezpieczeństwa – zgodnie z rzeczywistością przyjmowanym leczeniem (ang. *safety population*), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku.

We wszystkich włączonych badaniach analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS (ang. *full analysis set*), a w ocenie bezpieczeństwa – zgodnie z rzeczywistością przyjmowanym leczeniem (ang. *safety analysis set*), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku.

Zdaniem autorów przeglądu, analiza ITT w ocenie pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej została zachowana w badaniach *KINGFISHER*, *KESTREL*, *KITE*, *REFINE*. W ocenie bezpieczeństwa populacja *safety* jest bardziej adekwatna, niż analiza ITT, gdyż odzwierciedla wystąpienie zdarzeń niepożądanych u pacjentów, którzy faktycznie przyjmowali analizowane interwencje. W ocenie bezpieczeństwa reguła ITT została zachowana w przypadku trzech włączonych badań dla BRO vs AFL (*KINGFISHER*, *KESTREL*, *KITE*). Należy mieć na uwadze, że w przypadku oceny bezpieczeństwa, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym wg jest populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywistością otrzymał, czyli właśnie *safety set population*.

W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy wszystkich włączonych badań posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*), polegającą na podaniu ostatniej dostępnej dla pacjenta (udokumentowanej) wartości.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących BRO z RAN konieczne było przeprowadzenie podwójnego porównania pośredniego, które aktualnie stanowi najlepsze dostępne obecnie źródło informacji o ich względnej efektywności klinicznej. Do obliczeń wykorzystana została zmodyfikowana metoda Buchera opisana w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*”, *CADTH March 2009* [13].

Należy w tym miejscu podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. A zatem, wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

11.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICOS. Informacje na temat odnalezionych opracowań wtórnych, niekwalifikujących się do niniejszej analizy zamieszczono w rozdziale 2.

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed* (badania pierwotne i wtórne) – brolicizumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"brolicizumab" [Supplementary Concept]	73
2.	brolicizumab OR "(RTH258)" OR "(RTH-258)" OR "(ESBA1008)" OR "(ESBA-1008)" OR "Beovu"	187
3.	#1 OR #2	187

Data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2022 r.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – brolicizumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Brolucizumab/ or Brolucizumab.af or Brolucizumab.mp	66
2.	RTH258/ or RTH258.af or RTH258.mp	19
3.	RTH-258/ or RTH-258.af or RTH-258.mp	1
4.	ESBA1008/ or ESBA1008.af or ESBA1008.mp	16
5.	ESBA-1008/ or ESBA-1008.af or ESBA-1008.mp	0
6.	Beovu/ or Beovu.af or Beovu.mp	5
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	79

Data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2022 r.

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – brolicizumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Brolucizumab/ or Brolucizumab.af or Brolucizumab.mp	342
2.	RTH258/ or RTH258.af or RTH258.mp	334
3.	RTH-258/ or RTH-258.af or RTH-258.mp	327
4.	ESBA1008/ or ESBA1008.af or ESBA1008.mp	334
5.	ESBA-1008/ or ESBA-1008.af or ESBA-1008.mp	333
6.	Beovu/ or Beovu.af or Beovu.mp	280
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	349

Data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2022 r.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – brolicizumab

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	(diabetic macular oedema) AND (brolicizumab OR Beovu)	7
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	(diabetic macular oedema) AND (brolicizumab OR Beovu)	3

Data ostatniego wyszukiwania: 16.04.2022 r.

12.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ranibizumabu

Tabela 31. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie PubMed dla komparatora – ranibizumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Ranibizumab"[Mesh]	4,306
2.	ranibizumab OR Lucentis OR ranibizumab OR Lucentis OR ("V2, RhuFab") OR ("RhuFab V2")	5,861
3.	#1 OR #2	5,861
4.	"Macular Edema"[Mesh]	8,252
5.	"diabetic macular edema"	4,202
6.	#4 OR #5	9,771
7.	"Edema, Macular" OR "Irvine-Gass Syndrome" OR "Irvine Gass Syndrome" OR "Syndrome, Irvine-Gass" OR "Cystoid Macular Edema, Postoperative" OR "Macular Edema, Cystoid" OR "Edema, Cystoid Macular" OR "Cystoid Macular Dystrophy" OR "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid" OR "Central Retinal Edema, Cystoid" OR "Cystoid Macular Edema" OR "diabetic macular edema" OR "Macular Edema"[Mesh] OR ("Edema, Macular") OR ("Irvine-Gass Syndrome") OR ("Irvine Gass Syndrome") OR "Syndrome, Irvine-Gass" OR "Cystoid Macular Edema, Postoperative" OR "Macular Edema, Cystoid" OR "Edema, Cystoid Macular" OR "Cystoid Macular Dystrophy" OR "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid" OR "Central Retinal Edema, Cystoid" OR "Cystoid Macular Edema"	14,674
8.	#6 OR #7	14,674
9.	#3 AND #8	1,541
10.	#9 AND Randomized Controlled Trial	228

Data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2022 r.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid dla komparatora – ranibizumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Ranibizumab/ or Ranibizumab.mp or Ranibizumab.af	11666
2.	Lucentis/ or Lucentis.af or Lucentis.mp	9948
3.	"V2, RhuFab"/ or "V2, RhuFab".af. or "V2, RhuFab".mp.	0
4.	"RhuFab V2"/ or "RhuFab V2".af. or "RhuFab V2".mp.	11301
5.	1 OR 2 OR 3 OR 4	11695
6.	Macular Edema.mp. or macular edema/ or macular edema.af.	20916

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	diabetic macular edema.mp. or diabetic macular edema/ or diabetic macular edema.af.	8922
8.	6 OR 7	20916
9.	"Edema, Macular"/ or "Edema, Macular".mp. or "Edema, Macular".af.	228
10.	"Edema, Cystoid Macular"/ or "Edema, Cystoid Macular".mp or "Edema, Cystoid Macular".af	19
11.	Cystoid Macular Edema/ or Cystoid Macular Edema.mp. or Cystoid Macular Edema.af	7297
12.	"Cystoid Macular Edema, Postoperative"/ or "Cystoid Macular Edema, Postoperative".mp. or "Cystoid Macular Edema, Postoperative".af.	5
13.	"Cystoid Macular Dystrophy"/ or "Cystoid Macular Dystrophy".mp. or "Cystoid Macular Dystrophy".af.	25
14.	"Central Retinal Edema, Cystoid"/ or "Central Retinal Edema, Cystoid".mp. or "Central Retinal Edema, Cystoid".af.	0
15.	"Macular Edema, Cystoid"/ or "Macular Edema, Cystoid".mp. or "Macular Edema, Cystoid".af.	6154
16.	"Macular Dystrophy, Dominant Cystoid"/ or "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid".mp. or "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid".af.	0
17.	"Syndrome, Irvine-Gass"/ or "Syndrome, Irvine-Gass".mp. or "Syndrome, Irvine-Gass".af.	0
18.	"Irvine-Gass Syndrome"/ or "Irvine-Gass Syndrome".mp. or "Irvine-Gass Syndrome".af.	177
19.	"Irvine Gass Syndrome"/ or "Irvine Gass Syndrome".mp. or "Irvine Gass Syndrome".af.	177
20.	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	7588
21.	8 OR 20	23578
22.	5 AND 21	3482
23.	limit 31 to randomized controlled trial	403

Data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2022 r.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie *Cochrane* przez Ovid dla komparatora – ranibizumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Ranibizumab/ or Ranibizumab.mp or Ranibizumab.af	2210
2.	Lucentis/ or Lucentis.af or Lucentis.mp	1186
3.	"V2, RhuFab"/ or "V2, RhuFab".af. or "V2, RhuFab".mp.	944
4.	"RhuFab V2"/ or "RhuFab V2".af. or "RhuFab V2".mp.	958
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2241
6.	Macular Edema.mp. or macular edema/ or macular edema.af.	3476
7.	diabetic macular edema.mp. or diabetic macular edema/ or diabetic macular edema.af.	1699
8.	#6 OR #7	3476
9.	"Edema, Macular"/ or "Edema, Macular".mp. or "Edema, Macular".af.	1288
10.	"Edema, Cystoid Macular"/ or "Edema, Cystoid Macular".mp or "Edema, Cystoid Macular".af	1236
11.	Cystoid Macular Edema/ or Cystoid Macular Edema.mp. or Cystoid Macular Edema.af	1508

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
12.	"Cystoid Macular Edema, Postoperative"/ or "Cystoid Macular Edema, Postoperative".mp. or "Cystoid Macular Edema, Postoperative".af.	1235
13.	"Cystoid Macular Dystrophy"/ or "Cystoid Macular Dystrophy".mp. or "Cystoid Macular Dystrophy".af.	1235
14.	"Central Retinal Edema, Cystoid"/ or "Central Retinal Edema, Cystoid".mp. or "Central Retinal Edema, Cystoid".af.	1235
15.	"Macular Edema, Cystoid"/ or "Macular Edema, Cystoid".mp. or "Macular Edema, Cystoid".af.	1236
16.	"Macular Dystrophy, Dominant Cystoid"/ or "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid".mp. or "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid".af.	1235
17.	"Syndrome, Irvine-Gass"/ or "Syndrome, Irvine-Gass".mp. or "Syndrome, Irvine-Gass".af.	1235
18.	"Irvine-Gass Syndrome"/ or "Irvine-Gass Syndrome".mp. or "Irvine-Gass Syndrome".af.	1242
19.	"Irvine Gass Syndrome"/ or "Irvine Gass Syndrome".mp. or "Irvine Gass Syndrome".af.	1242
20.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1562
21.	#8 OR #20	3487
22.	#5 AND #21	882
23.	limit 22 to randomized controlled trial	231

Data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2022 r.

12.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla afliberceptu

Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie PubMed dla komparatora – aflibercept[^]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"aflibercept" [Supplementary Concept]	1,777
2.	aflibercept OR "VEGF Trap - regeron" OR "VEGF Trap-Eye" OR "VEGF-Trap" OR eylea OR Zaltrap OR "AVE 0005" OR "AVE0005" OR "AVE-0005" OR "AVE 005" OR "AVE-005" OR "ZIV-aflibercept" OR "AVE 005"	3,082
3.	#1 OR #2	3,082
4.	"Macular Edema"[Mesh]	8,200
5.	"diabetic macular edema"	4,180
6.	#4 OR #5	9,715
7.	"Edema, Macular" OR "Irvine-Gass Syndrome" OR "Irvine Gass Syndrome" OR "Syndrome, Irvine-Gass" OR "Cystoid Macular Edema, Postoperative" OR "Macular Edema, Cystoid" OR "Edema, Cystoid Macular" OR "Cystoid Macular Dystrophy" OR "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid" OR "Central Retinal Edema, Cystoid" OR "Cystoid Macular Edema" OR "diabetic macular edema" OR "Macular Edema"[Mesh] OR ("Edema, Macular") OR ("Irvine-Gass Syndrome") OR ("Irvine Gass Syndrome") OR "Syndrome, Irvine-Gass" OR "Cystoid Macular Edema, Postoperative" OR "Macular Edema, Cystoid" OR "Edema, Cystoid Macular" OR "Cystoid Macular Dystrophy" OR "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid" OR "Central Retinal Edema, Cystoid" OR "Cystoid Macular Edema"	14,605
8.	#6 OR #7	14,605
9.	#3 AND #8	766

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
10.	#9 AND Randomized Controlled Trial	101

Data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2022 r.; ^Celem przeprowadzenia podwójnej pośredniej

Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid dla komparatora – aflibercept[^]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Aflibercept/ or Aflibercept.mp or Aflibercept.af	7918
2.	VEGF Trap-regeneron/ or VEGF Trap-regeneron.af or VEGF Trap-regeneron.mp	40
3.	VEGF Trap-Eye/ or VEGF Trap-Eye.af or VEGF Trap-Eye.mp	4589
4.	VEGF-Trap/ or VEGF-Trap.af or VEGF-Trap.mp	7779
5.	Eylea/ or Eylea.af or Eylea.mp	6133
6.	Zaltrap/ or Zaltrap.af or Zaltrap.mp	6509
7.	"AVE 0005"/ or "AVE 0005".mp. or "AVE 0005".af	7603
8.	AVE0005/ or AVE0005.af or AVE0005.mp	7653
9.	AVE-0005/ or AVE-0005.mp or AVE-0005.af	7603
10.	AVE 005/ or AVE 005.af or AVE 005.mp	10
11.	AVE-005/ or AVE-005.af or AVE-005.mp	10
12.	AVE005/ or AVE005.af or AVE005.mp	1
13.	ZIV-aflibercept/ or ZIV-aflibercept.af or ZIV-aflibercept.mp	7662
14.	#1 OR #2 OR #3 OR OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	8120
15.	Macular Edema.mp. or macular edema/ or macular edema.af.	20916
16.	diabetic macular edema.mp. or diabetic macular edema/ or diabetic macular edema.af.	8922
17.	#15 OR #16	20916
18.	"Edema, Macular"/ or "Edema, Macular".mp. or "Edema, Macular".af.	228
19.	"Edema, Cystoid Macular"/ or "Edema, Cystoid Macular".mp or "Edema, Cystoid Macular".af	19
20.	Cystoid Macular Edema/ or Cystoid Macular Edema.mp. or Cystoid Macular Edema.af	7297
21.	"Cystoid Macular Edema, Postoperative"/ or "Cystoid Macular Edema, Postoperative".mp. or "Cystoid Macular Edema, Postoperative".af.	5
22.	"Cystoid Macular Dystrophy"/ or "Cystoid Macular Dystrophy".mp. or "Cystoid Macular Dystrophy".af.	25
23.	"Central Retinal Edema, Cystoid"/ or "Central Retinal Edema, Cystoid".mp. or "Central Retinal Edema, Cystoid".af.	0
24.	"Macular Edema, Cystoid"/ or "Macular Edema, Cystoid".mp. or "Macular Edema, Cystoid".af.	6154

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
25.	"Macular Dystrophy, Dominant Cystoid"/ or "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid".mp. or "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid".af.	0
26.	"Syndrome, Irvine-Gass"/ or "Syndrome, Irvine-Gass".mp. or "Syndrome, Irvine-Gass".af.	0
27.	"Irvine-Gass Syndrome"/ or "Irvine-Gass Syndrome".mp. or "Irvine-Gass Syndrome".af.	177
28.	"Irvine Gass Syndrome"/ or "Irvine Gass Syndrome".mp. or "Irvine Gass Syndrome".af.	177
28.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	7588
30.	#17 OR #29	23578
31.	#14 AND #30	1895
32.	limit #31 to randomized controlled trial	213

Data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2022 r.; ^Celem przeprowadzenia podwójnej pośredniej

Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie *Cochrane* przez Ovid dla komparatora – aflibercept[^]

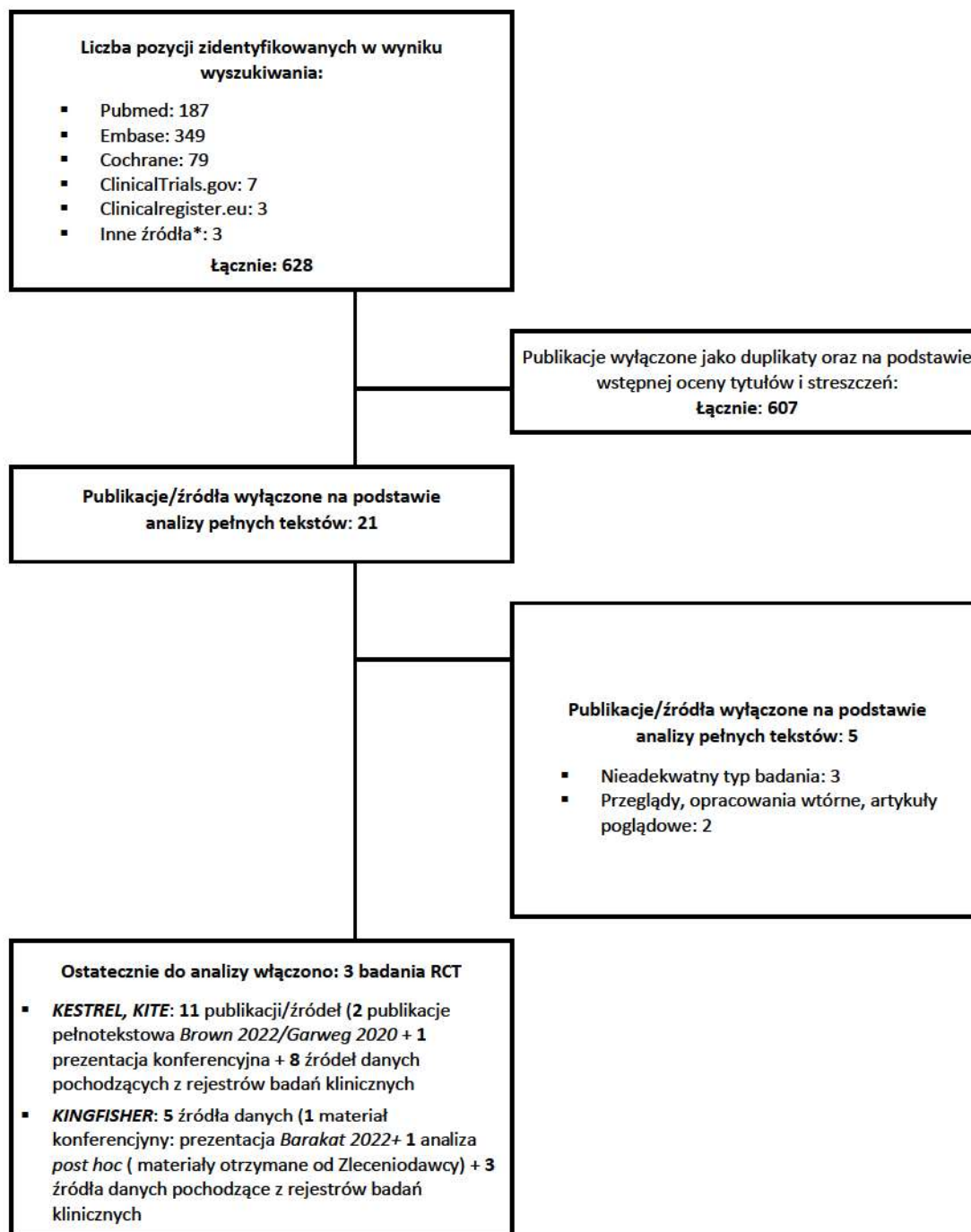
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Aflibercept/ or Aflibercept.mp or Aflibercept.af	1032
2.	VEGF Trap-regeneron/ or VEGF Trap-regeneron.af or VEGF Trap-regeneron.mp	0
3.	VEGF Trap-Eye/ or VEGF Trap-Eye.af or VEGF Trap-Eye.mp	41
4.	VEGF-Trap/ or VEGF-Trap.af or VEGF-Trap.mp	89
5.	Eylea/ or Eylea.af or Eylea.mp	157
6.	Zaltrap/ or Zaltrap.af or Zaltrap.mp	16
7.	"AVE 0005"/ or "AVE 0005".mp. or "AVE 0005".af	1
8.	AVE0005/ or AVE0005.af or AVE0005.mp	23
9.	AVE-0005/ or AVE-0005.mp or AVE-0005.af	1
10.	AVE 005/ or AVE 005.af or AVE 005.mp	0
11.	AVE-005/ or AVE-005.af or AVE-005.mp	0
12.	AVE005/ or AVE005.af or AVE005.mp	0
13.	ZIV-aflibercept/ or ZIV-aflibercept.af or ZIV-aflibercept.mp	50
14.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	1093
15.	Macular Edema.mp. or macular edema/ or macular edema.af.	3476
16.	diabetic macular edema.mp. or diabetic macular edema/ or diabetic macular edema.af.	1699
17.	#15 or #16	3476
18.	"Edema, Macular"/ or "Edema, Macular".mp. or "Edema, Macular".af.	1288
19.	"Edema, Cystoid Macular"/ or "Edema, Cystoid Macular".mp or "Edema, Cystoid Macular".af	1236

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
20.	Cystoid Macular Edema/ or Cystoid Macular Edema.mp. or Cystoid Macular Edema.af	1508
21.	"Cystoid Macular Edema, Postoperative"/ or "Cystoid Macular Edema, Postoperative".mp. or "Cystoid Macular Edema, Postoperative".af.	1235
22.	"Cystoid Macular Dystrophy"/ or "Cystoid Macular Dystrophy".mp. or "Cystoid Macular Dystrophy".af.	1235
23.	"Central Retinal Edema, Cystoid"/ or "Central Retinal Edema, Cystoid".mp. or "Central Retinal Edema, Cystoid".af.	1235
24.	"Macular Edema, Cystoid"/ or "Macular Edema, Cystoid".mp. or "Macular Edema, Cystoid".af.	1236
25.	"Macular Dystrophy, Dominant Cystoid"/ or "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid".mp. or "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid".af.	1235
26.	"Syndrome, Irvine-Gass"/ or "Syndrome, Irvine-Gass".mp. or "Syndrome, Irvine-Gass".af.	1235
27.	"Irvine-Gass Syndrome"/ or "Irvine-Gass Syndrome".mp. or "Irvine-Gass Syndrome".af.	1242
28.	"Irvine Gass Syndrome"/ or "Irvine Gass Syndrome".mp. or "Irvine Gass Syndrome".af.	1242
28.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	1562
30.	#17 OR #29	3487
31.	#14 AND #30	414
32.	limit #31 to randomized controlled trial	97

Data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2022 r.; ^Celem przeprowadzenia podwójnej pośredniej

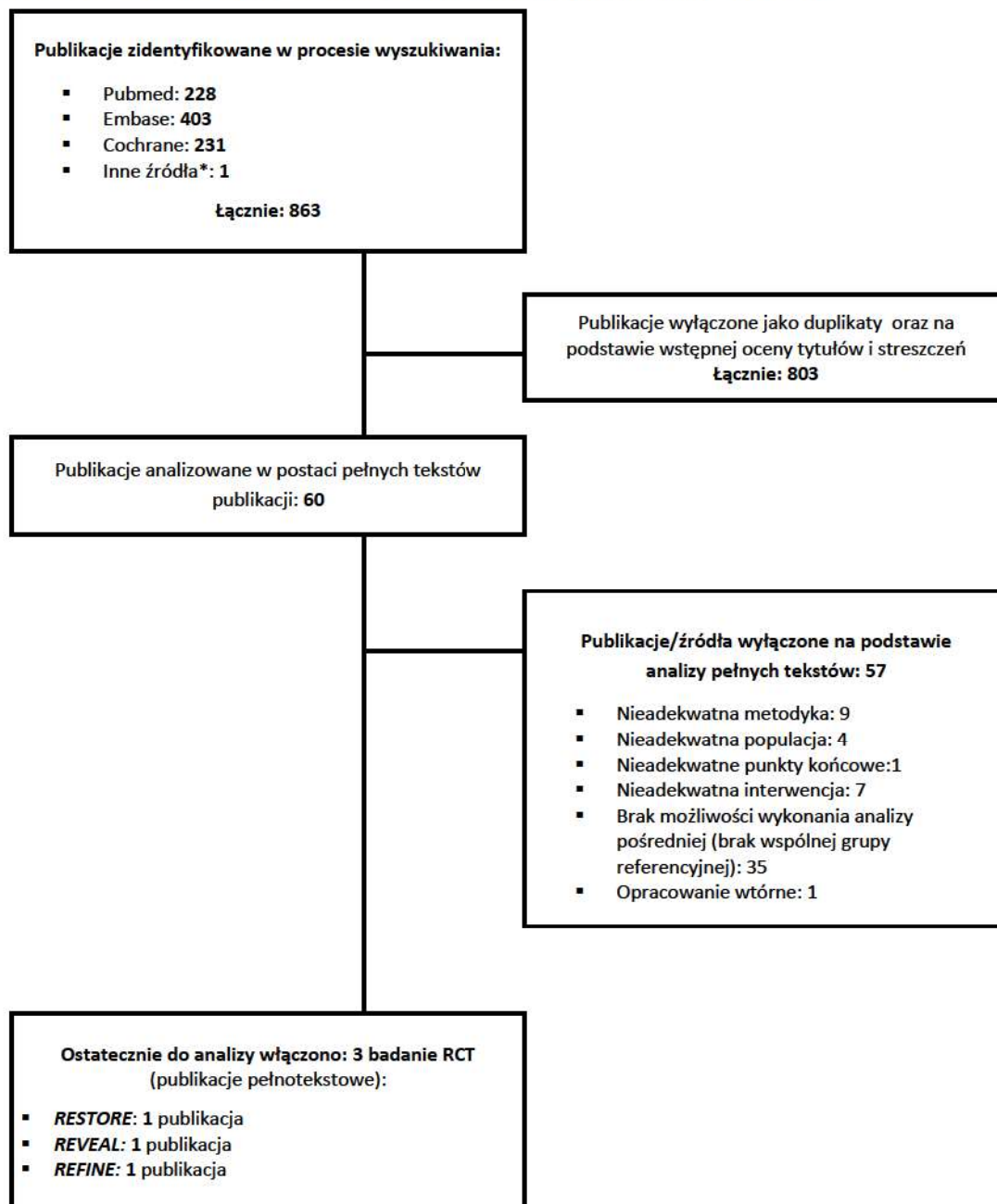
12.4. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 23. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): brolicizumab (oceniana interwencja: BRO)



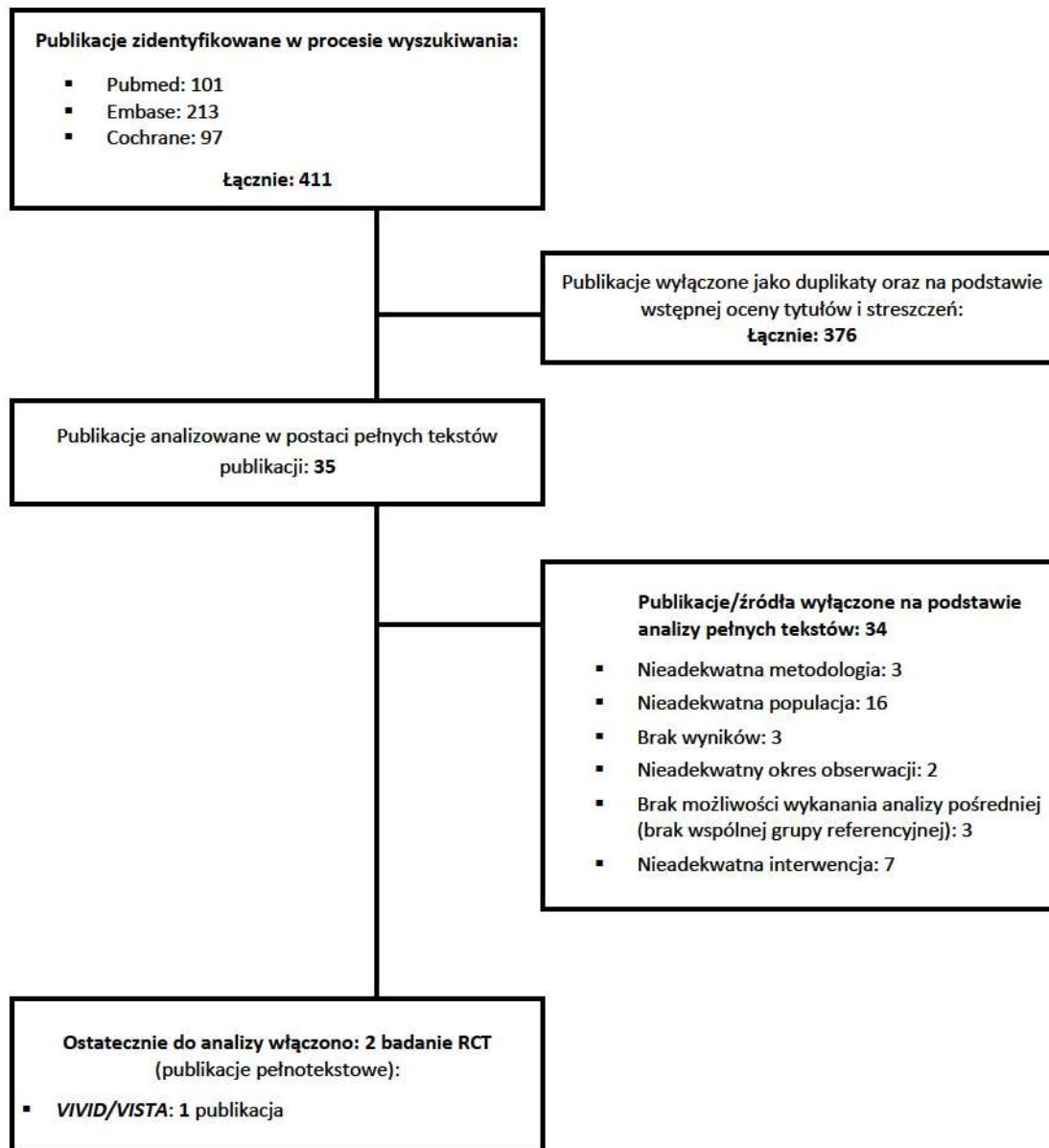
* inne źródła danych tj. dane pochodzące z materiałów konferencyjnych (prezentacje) lub materiały udostępnione przez Zamawiającego, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych.

Wykres 24. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): ranibizumab (komparator)[^]



* Inne źródła danych tj. publikacja zidentyfikowane w oparciu o analizę piśmiennictwa zidentyfikowanego badania pierwotnego (RESTORE);
[^]Celem przeprowadzenia podwójnej analizy pośredniej

Wykres 25. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): aflibercept (komparator)[^]



[^]Celem przeprowadzenia podwójnej analizy pośredniej

12.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

12.5.1. Główne badania (BRO vs AFL)

12.5.1.1. Badanie *KESTREL*

Tabela 37. Charakterystyka badania *KESTREL*

Badanie	<i>KESTREL</i>
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 118 ośrodków w 13 krajach (Argentyna, Australia, Austria, Hiszpania, Holandia, Kanada, Kolumbia, Izrael, Japonia, Portugalia, Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Włochy)
Metodyka	Typ badania Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepienie (<i>double-masked</i>), aktywnie kontrolowane (<i>active-controlled</i>)
	Opis randomizacji Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do trzech grup interwencyjnych: brolicizumab 3 mg (N=190) vs brolicizumab 6 mg (N=189) vs aflibercept 2 mg (N=187) Komentarz: BRO w dacie 3 mg nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy. W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych użyto technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. <i>interactive response technology</i>), za pomocą której poszczególnym pacjentom zostały przydzielone numery randomizacyjne, łączące pacjentów z ramieniem terapeutycznym. Numery randomizacyjne zostały wygenerowane zgodnie z procedurą, według której przypisanie do leczenia było bezstronne i ukryte przed pacjentami i personelem prowadzącym badanie.
	Zaślepienie Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>) Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami oraz sponsorem badania. Personel, który podawał dożylnie iniekcje nie był zaślepiony (<i>unmasked</i>), jednak nie przeprowadzał on oceny efektywności klinicznej porównywanych interwencji.
	Hipoteza badawcza Hipoteza typu <i>non-inferiority</i> (nie mniejszej skuteczności) dla głównego punktu końcowego czyli średniej zmiany BCVA. Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia, że 52-tyg. terapia z zastosowaniem brolicizumabu jest nie mniej skuteczna niż terapia z zastosowaniem afliberceptu w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w stosunku do wartości wyjściowej, z uwzględnieniem marginesu 4 liter (wielkość <i>margin</i> dla testowanej hipotezy). W przypadku wykazania hipotezy <i>noninferiority</i> , dla punktów związanych z BCVA dodatkowo testowano hipotezę wyższości BRO względem AFL (<i>superiority</i>).
	Wielkość próby Założono, że wielkość próby wynosząca 160 oczu w każdym ramieniu terapeutycznych pozwoli na udowodnienie nie mniejszej skuteczności brolicizumabu w dawce 3 mg lub 6 mg w porównaniu z afliberceptem w odniesieniu do głównego punktu końcowego czyli zmiany BCVA względem 52 tygodnia z uwzględnieniem jednostronnego poziomu istotności alfa (<i>one-</i>

	<p>sided alpha level) wynoszącym 0,025 i około 90% mocy testu, przy założeniu równych średnich i odchylenia standardowego wynoszącego 11 liter. Zakładając, że uśrednienie wyników dla czterech punktów czasowych nie doprowadziłyby do zwiększenia odchylenia standardowego, można by oczekiwać mocy co najmniej 90% dla twierdzenia o nie mniejszej skuteczności.</p> <p>Biorąc pod uwagę 10% wskaźnik rezygnacji (<i>drop-out rate</i>), planowano randomizację łącznie około 178 uczestników w każdym ramieniu terapeutycznym.</p>
<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p>I-rzędowe: średnia zmiana ostrości wzroku (BCVA) po 52 tygodniach</p> <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia zmiana BCVA w okresie od 40 do 52 tygodnia oraz dla 100 tyg. okresu obserwacji; ▪ Średnia zmiana centralnej części siatkówki (52 tyg., 88-100 tyg. badania), ▪ Liczba iniekcji doszkliskowych (52 tyg., 56-96 tyg., do 96 tyg.); ▪ Prawidłowa grubość centralnej części siatkówki wynosząca $\leq 280\mu\text{m}$ (32 tyg., 52 tyg., 100 tyg.); ▪ Obecność płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego (32 tyg., 52 tyg., 100 tyg.); ▪ Co najmniej 2 stopniowa poprawa w skali DRSS (52 tyg., 100 tyg.); ▪ Poprawa BCVA o ≥ 15 liter, poprawa BCVA o ≥ 15 lub BCVA ≥ 84 litery (52 tyg.); ▪ Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni, u pacjentów u którym z sukcesem zakończono pierwszy etap leczenia (tydzień 36) (52 tyg., 100 tyg.); ▪ Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni (52 tyg., 100 tyg.); ▪ Pacjenci wymagający dawkowania leków co 8 tyg. (32 tyg., 100 tyg.); ▪ Liczba iniekcji (52 tyg.); <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony podczas 52. oraz 100 tyg. okresu obserwacji; ▪ Rezygnacja z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 52 tyg. okresu obserwacji; ▪ Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 52 tyg. okresu obserwacji; ▪ Okulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem (badane oko) oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem podczas 52. oraz 100 tyg. okresu obserwacji; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse event</i>) z podziałem na okulistyczne SAEs (badane oko) oraz nieokulistyczne SAEs podczas 52. oraz 100 tyg. okresu obserwacji; ▪ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. <i>Adverse Event of Special Interest</i>): zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie śródgałkowe, niedrożność naczyń siatkówki podczas 52. oraz 100 tyg. okresu obserwacji; ▪ Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane (badane oko) według podziału PT (ang. <i>preferred term</i>) podczas 52 tyg. okresu obserwacji.; ▪ Poszczególne okulistyczne zdarzenia niepożądane (badane oko) występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup (według MedDRA) podczas 52 tyg. okresu obserwacji; ▪ Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup (według podziału PT (ang. <i>preferred term</i>) podczas 52 tyg. okresu obserwacji; ▪ Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA występujące podczas 52 tyg. okresu obserwacji.
<p>Analiza ITT</p>	<p>Analiza ITT zachowana z wyjątkiem punktu końcowego dotyczącego, co najmniej 2 stopniowej poprawy w skali DRSS oraz odsetka pacjentów wymagający dawkowania leków co 8 tygodni z powodu aktywności choroby.</p> <p>W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. <i>last observation carried forward</i>).</p>

<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów z badania (52 tyg.):</p> <p>W grupie brolicizumab 3 mg: 19 pacjentów (10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Decyzja pacjenta: 8 (4,2%) - Działania niepożądane: 5 (2,6%) - Utracony kontakt z pacjentem (<i>lost to follow-up</i>): 3 (1,6%) - Śmierć: 1 (0,5%) - Decyzja lekarza: 1 (0,5%) - Odstępstwo od protokołu: 1 (0,5%) <p>W grupie brolicizumab 6 mg: 18 pacjentów (9,5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Decyzja pacjenta: 9 (4,8%) - Śmierć: 5 (2,6%) - Działania niepożądane: 2 (1,1%) - Utracony kontakt z pacjentem (<i>lost to follow-up</i>): 1 (0,5%) - Progresa choroby: 1 (0,5%) <p>W grupie aflibercept 2 mg: 15 pacjentów (8,0%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Działania niepożądane: 5 (2,7%) - Decyzja pacjenta: 4 (2,1%) - Utracony kontakt z pacjentem (<i>lost to follow-up</i>): 3 (1,6%) - Śmierć: 2 (1,1%) - Odstępstwo od protokołu: 1 (0,5%) <p>Przyczyny utraty pacjentów z leczenia (52 tyg.):</p> <p>W grupie brolicizumab 3 mg: 23 pacjentów (12,1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Działania niepożądane: 7 (3,7%) - Decyzja pacjenta: 7 (3,7%) - Utracony kontakt z pacjentem (<i>lost to follow-up</i>): 3 (1,6%) - Decyzja lekarza: 3 (1,6%) - Odstępstwo od protokołu: 2 (1,1%) - Śmierć: 1 (0,5%) <p>W grupie brolicizumab 6 mg: 25 pacjentów (13,2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Decyzja pacjenta: 10 (5,3%) - Działania niepożądane: 4 (2,1%) - Utracony kontakt z pacjentem (<i>lost to follow-up</i>): 3 (1,6%) - Śmierć: 3 (1,6%) - Decyzja lekarza: 2 (1,1%) - Odstępstwo od protokołu: 2 (1,1%) - Cięża: 1 (0,5%) <p>W grupie aflibercept 2 mg: 18 pacjentów (9,6%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Działania niepożądane: 6 (3,2%) - Utracony kontakt z pacjentem (<i>lost to follow-up</i>): 3 (1,6%) - Odstępstwo od protokołu: 2 (1,1%) - Śmierć: 2 (1,1%)
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Novartis (Bazylea, Szwajcaria)</p>
<p>Publikacje do badania/inne źródła</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje: <i>Brown 2022</i> [23]; • Materiały konferencyjne – prezentacja <i>Regillo 2022</i> [25] • Rekord w rejestrze badań klinicznych: [29, 30, 31, 32, 33]; • Abstrakt konferencyjny/abstrakt: [26, 27, 28]
<p>Identyfikatory badania</p>	<p>NCT03481634</p>
<p>Kryteria włączenia</p>	
<p>Pacjenci kwalifikujący się do włączenia do tego badania muszą spełniać wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia badania; • Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub typu 2 i poziomem HbA1c $\leq 10\%$ 	

- Leczenie farmakologiczne cukrzycy musi być stabilne w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją (oczekuje się, że leczenie pozostanie stabilne podczas trwania badania)

Oko badane:

- ❖ Upośledzenie ostrości wzroku z powodu cukrzycowego obrzęku plamki (DME):
 - wynik BCVA między 78 a 23 literami, mierzony przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (przybliżony odpowiednik w skali Snellena od 20/32 do 20/320)
 - DME obejmujące środek plamki, z centralną grubością siatkówki (CSRT) (mierzoną RPE i ILM) $\geq 320 \mu\text{m}$ w badaniu SD-OCT

Jeśli oboje oczu kwalifikuje się do badania, oko o gorszej ostrości wzroku zostanie wybrane jako oko badane. Badacz może jednak wybrać oko o lepszej ostrości wzroku, kierując się względami medycznymi lub lokalnymi wymogami etycznymi.

Kryteria wykluczenia

- Aktywna proliferacyjna retinopatia cukrzycowa w badanym oku według badacza;
- Współistniejące schorzenia lub choroby oczu w oku badanym stwierdzone podczas badania przesiewowego lub wyjściowo, które w opinii badacza mogłyby uniemożliwić reakcję na leczenie lub mogłyby wpłynąć na interpretację wyników badania, pogorszyć ostrość wzroku lub wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej podczas pierwszego 12-miesięcznego okresu badania (np. zaćma, krwotok do ciała szklistego, niedrożność żył siatkówki, odwarstwienie siatkówki, otwór plamki lub neowaskularyzacja naczyńki z dowolnej przyczyny);
- Jakiegokolwiek aktywna infekcja wewnątrzgałkowa lub okołogałkowa lub aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe (np. infekcyjne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie twardówki, zapalenie wnętrza oka, infekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie błony naczyniowej oka) w oku badanym;
- Strukturalne uszkodzenie dołka siatkówki w oku badanym, które mogłoby uniemożliwić poprawę ostrości wzroku po ustąpieniu obrzęku plamki, w tym zanik nabłonka barwnikowego siatkówki, zwłóknienie podsiatkówkowe, blizna(y) po laserze, błona nadsiatkówkowa obejmująca dołek lub twarde uorganizowane blaszki wysiękowe;
- Niekontrolowana jaskra w oku badanym, definiowana jako ciśnienie wewnątrzgałkowe $> 25 \text{ mmHg}$ po podaniu leku lub wynikająca z oceny badacza;
- Neowaskularyzacja tęczówki w oku badanym;
- Obecność trakcji szklistkowo-plamkowej (VMT) w oku badanym, która w opinii badacza wpływa na ostrość wzroku;
- Obecność amblypii, amaurozy lub zaburzeń ocznych z widzeniem $< 20/200$ (35 liter) w drugim oku;
- Występowanie w przeszłości idiopatycznego lub autoimmunologicznego zapalenia błony naczyniowej w oku badanym;

Leczenie nieokulistyczne:

- Wcześniejsze leczenie oka badanego jakimikolwiek lekami anty-VEGF lub lekami w fazie badań eksperymentalnych;
- Jakiegokolwiek wcześniejsze stosowanie deksametazonu w postaci implantu doszkliskowego (Ozurdex) lub acetonidu fluocinolonu w postaci implantu doszkliskowego (Iluvien). Wcześniejsze stosowanie innych kortykosteroidów wewnątrzgałkowych lub okołogałkowych w badanym oku nie jest powodem wykluczenia, pod warunkiem co najmniej 6-miesięcznego okresu przerwy w leczeniu przed rozpoczęciem badania;
- Zastosowanie fotokoagulacji laserowej (ogniskowa/typu "grid" lub panretinalna) w oku badanym w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- Przeprowadzenie operacji wewnątrzgałkowej z użyciem lasera neodymowego YAG w oku badanym w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- Przebyte operacje witreoretinalne w badanym oku;
- Korekcja afakii przy braku tylnej torebki soczewki.

Choroby ogólnoustrojowe lub przebyte/trwające leczenie

- Udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- Niewydolność nerek wymagająca dializy lub przeszczepu nerki;
- Niekontrolowane ciśnienie krwi zdefiniowane jako wartość skurczowa $\geq 160 \text{ mmHg}$ lub rozkurczowa $\geq 100 \text{ mmHg}$ podczas badania przesiewowego lub na linii podstawowej;
- Leczenie systemowe anty-VEGF w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- Leczenie systemowe lekami o potwierdzonej toksyczności dla soczewki, siatkówki lub nerwu wzrokowego (np. deferoksamina, chlorochina/hydroksychlorochina, tamoksyfen, fenotiazyny i etambutol) stosowane w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;

- Nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków, substancje pomocnicze lub leki z podobnych klas w wywiadzie lub klinicznie istotna nadwrażliwość na barwnik fluoresceinę według oceny badacza;
- Choroba nowotworowa dowolnych narządów w wywiadzie (inna niż zlokalizowany rak podstawnokomórkowy skóry lub rak szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej (in situ)), leczona lub nieleczona w ciągu ostatnich 5 lat, niezależnie od tego, czy istnieją dowody na wznowę miejscową lub przerzuty;
- Stan chorobowy w wywiadzie (choroba, zaburzenia metaboliczne z wyjątkiem cukrzycy typu 1 lub 2, wyniki badania fizykalnego lub wyniki badań laboratoryjnych), który w opinii badacza uniemożliwiłby zaplanowanie wizyt w ramach badania, ukończenie badania lub bezpieczne podanie badanej interwencji;
- Stosowanie leków systemowych w fazie badań eksperymentalnych w ciągu 5 okresów półtrwania od rozpoczęcia badania [lub w ciągu 30 dni do czasu powrotu efektu farmakodynamicznego do stanu sprzed zastosowania leku], w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy (obserwacyjne badania kliniczne obejmujące wyłącznie witaminy, suplementy lub diety dostępne bez recepty nie podlegają wykluczeniu).

Inne:

- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, gdzie ciąża jest definiowana jako stan kobiety po zapłodnieniu i do momentu zakończenia ciąży, potwierdzony dodatnim wynikiem testu ciążowego hCG;
- Kobiety w wieku rozrodczym, definiowane jako wszystkie kobiety fizjologicznie zdolne do zajścia w ciążę, o ile nie stosują wysoce skutecznych metod antykoncepcji podczas badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Interwencja		Brolicizumab 3 mg (N=190)	Brolicizumab 6 mg (N=189)	Aflibercept 2 mg (N=187)
Wiek (lata), średnia (SD)		64,4 (9,76)	62,4 (10,14)	63,9 (10,09)
Wiek (lata)	<65 lat	97 (51,1)	104 (55,0)	93 (49,7)
	≥ 65 lat	93 (48,9)	85 (45,0)	94 (50,3)
Płeć (mężczyźni), n (%)		119 (62,6)	110 (58,2)	126 (67,4)
Rasa, n (%)	Biali	151 (79,5)	158 (83,6)	153 (81,8)
	Czarni lub afroamerykanie	13 (6,8)	4 (2,1)	7 (3,7)
	Azjaci	25 (13,2)	25 (13,2)	27 (14,4)
	Indianie amerykańscy lub rdzenni Alaskanie	1 (0,5)	0	1 (0,5)
	Hawajczycy lub inni mieszkańcy wysp Pacyfiku	0	2 (1,1)	1 (0,5)
Cukrzyca typu 2, m (%)		180 (94,7)	177 (93,7)	181 (96,8)
Średni poziom HbA1c, % (SD)		7,52 (1,160)	7,69 (1,067)	7,44 (1,132)
Grupa HbA1c, m (%)	<7.5%	100 (52,6)	76 (40,4)	107 (57,2)
	≥7.5%	90 (47,4)	112 (59,6)	80 (42,8)
Czas od diagnozy DME (miesiące), średnia (SD)		12,5 (30,82)	9,4 (19,47)	9,6 (24,17)
BCVA (liczba liter), średnia (SD)		65,7 (11,09)	66,6 (9,67)	65,2 (12,38)
Grupa BCVA, m (%)	<60 liter	44 (23,2)	36 (19,0)	41 (21,9)
	≥60-≤70 liter	68 (35,8)	70 (37,0)	71 (38,0)

	>70 liter	78 (41,1)	83 (43,9)	75 (40,1)
CSFT (μm), średnia (SD)		456 (118)	453 (123)	476 (136)
Grupa CSFT, n (%)	<450 μm	111 (58,4)	107 (56,6)	96 (51,3)
	≥ 450 -<650 μm	64 (33,7)	70 (37,0)	71 (38,0)
	≥ 650 μm	15 (7,9)	12 (6,3)	20 (10,7)
Obecność płynu śródsiatkowego, n (%)		190 (100)	189 (100)	184 (98,4)
Obecność płynu podsiatkowego, n (%)		60 (31,6)	62 (32,8)	61 (32,6)
Wynik w skali do oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS), n (%)	N	185	186	184
	1 - obecna retinopatia cukrzycowa	1 (0,5)	0	0
	2 – tylko mikrotętniaki	3 (1,6)	1 (0,5)	3 (1,6)
	3 – łagodna retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna (NPDR)	56 (30,3)	57 (30,6)	52 (28,3)
	4 - umiarkowana retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna (NPDR)	51 (27,6)	54 (29,0)	59 (32,1)
	5 – umiarkowanie ciężka retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna (NPDR)	25 (13,5)	15 (8,1)	16 (8,7)
	6 - ciężka retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna (NPDR)	39 (21,1)	45 (24,2)	40 (21,7)
	7 – łagodna retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (PDR)	6 (3,2)	3 (1,6)	7 (3,8)
	8 – umiarkowana retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (PDR)	4 (2,2)	8 (4,3)	5 (2,7)
	9 – retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (PDR) wysokiego ryzyka	0	3 (1,6)	2 (1,1)
	10 - retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (PDR)	0	0	0

bardzo wysokiego ryzyka			
11 – zaawansowana retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (PDR)	0	0	0
12– bardzo zaawansowana retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (PDR)	0	0	0

m - liczba pacjentów spełniających kryterium dla danej zmiennej katgorycznej; n - liczba pacjentów poddana ocenie; N - całkowita liczba pacjentów; SD - odchylenie standardowe

Jeden pacjent może przynależć do kilku ras; Typ cukrzycy jest oparty na pierwotnej diagnozie; Wartości procentowe (%) są obliczane na podstawie n. Wartości n są podawane tylko wtedy, gdy różnią się od ogólnych wartości N; '-' oznacza termin niewystępujący w danym raporcie z badania klinicznego.

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Oceniana interwencja: Brolucizumab: 3 mg (wstrzyknięcie do ciała szklistego) po 5 dawek nasycających co 6 tygodni (5xq6w): tydzień 0, 6, 12, 18 i 24), następnie co 12 tygodni (q12w) z możliwością dostosowania do podawania co 8 tygodni (q8w) przez resztę okresu badania, jeśli aktywność choroby (np. pogorszenie BCVA o ≥ 5 liter ze wzrostem CSFT w porównaniu ze stanem choroby w tygodniu 28) zostanie stwierdzona podczas którejkolwiek z wcześniej określonych wizyt oceniających;	Grupa kontrolna: Aflibercept: 2 mg mg (wstrzyknięcie do ciała szklistego) po 5 dawek nasycających co miesiąc (5xq4w): tydzień 0, 4, 8, 12 i 16), następnie dawkowanie co 8 tygodni (q8w).
	Brolucizumab: 6 mg (wstrzyknięcie do ciała szklistego) po 5 dawek nasycających co 6 tygodni (5xq6w): tydzień 0, 6, 12, 18 i 24), następnie co 12 tygodni (q12w) z możliwością dostosowania do podawania co 8 tygodni (q8w) przez resztę okresu badania, jeśli aktywność choroby (np. pogorszenie BCVA o ≥ 5 liter ze wzrostem CSFT w porównaniu ze stanem choroby w tygodniu 28) zostanie stwierdzona podczas którejkolwiek z wcześniej określonych wizyt oceniających.	
Sposób podawania leku	Brolucizumab: wstrzyknięcie do ciała szklistego	Aflibercept: wstrzyknięcie do ciała szklistego

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości wyjściowej, wyrażona w postaci liczby odczytanych przez pacjentów liter z tablic ETDRS z odległości 4 metrów.	WMD (95% CI), p

	Ocenę przeprowadzano co 4 tygodnie.	
Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowej została przeprowadzana co 4 tygodnie z zastosowaniem koherencyjnej tomografii optycznej (OCT ang. <i>optical coherence tomography</i>).	WMD (95% CI), p
Prawidłowe CSFT (grubość centralnej części siatkówki $\leq 280\mu\text{m}$ (ang. <i>central subfield thickness</i>))	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie prawidłowej grubości centralnej części siatkówki wynoszącej $\leq 280\mu\text{m}$. Ocenę punktu końcowego przeprowadzano co 4 tygodnie z zastosowaniem koherencyjnej tomografii optycznej (OCT ang. <i>optical coherence tomography</i>).	n (%) OR (95% CI), p
Obecność płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego (ang. <i>intraretinal fluid; IRF/subretinal fluid; SRF</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano obecność płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego (ang. <i>intraretinal fluid; IRF/subretinal fluid; SRF</i>). Ocenę punktu końcowego przeprowadzano co 4 tygodnie z zastosowaniem koherencyjnej tomografii optycznej (OCT ang. <i>optical coherence tomography</i>).	n (%) OR (95% CI), p
≥ 2 stopniowa poprawa w w skali DRSS (ang. <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano ≥ 2 stopniową poprawę w skali oceniającej retinopatię cukrzycową. W skali DRSS analizowano typ DME, obszar przeciekania naczyń oraz stopień ciężkości retinopatii cukrzycowej za pomocą angiografii fluorescencyjnej. Ocenę punktu końcowego przeprowadzono podczas skreeningu, w 28 oraz 52 tygodniu badania. Komentarz: definicja pochodząca z publikacji <i>Brown 2022</i> (wyniki dla 52 tyg. leczenia). Dodatkowo wyniki w skali DRSS przedstawiono w materiałach konferencyjnych <i>Regillo 2022</i> dla 100 tyg. okresu leczenia.	n (%) OR (95% CI), p
Poprawa BCVA o ≥ 15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano poprawę ostrości wzroku BCVA o ≥ 15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS z odległości 4 metrów.	n (%) OR (95% CI), p
Poprawa BCVA o ≥ 15 lub BVCA ≥ 84 litery	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano poprawę ostrości wzroku BCVA o ≥ 15 liter lub BVCA ≥ 84 litery odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS z odległości 4 metrów.	n (%) OR (95% CI), p
Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano pogorszenie ostrości wzroku BCVA o ≥ 15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS z odległości 4 metrów.	n (%) OR (95% CI), p
Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni, u pacjentów, u których z sukcesem zakończono pierwszy etap leczenia (tydzień 36) [q12w]	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których utrzymano dawkowanie BRO co ≥ 12 tygodni, u pacjentów, u których z sukcesem zakończono pierwszy etap leczenia (tydzień 36), tj. u których nie stwierdzono ryzyka dotyczącego konieczności stosowania BRO co 8 tygodni w ciągu kolejnych wizyt.	n (%) OR (95% CI), p

<p>Utrzymanie dawkowania BRO co \geq 12 tygodni (q12w)</p>	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których utrzymano dawkowanie BRO co \geq 12 tygodni, u pacjentów, u których nie stwierdzono ryzyka dotyczącego konieczności stosowania BRO co 8 tygodni w ciągu kolejnych wizyt.</p>	<p>n (%) OR (95% CI), p</p>
<p>Pacjenci wymagający dawkowania leków co 8 tygodni (q8w)</p>	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których ze względu na stwierdzoną aktywność choroby konieczne było stosowanie leków co 8 tygodni, bez względu na stosowany schemat leczenia</p>	<p>n (%) OR (95% CI); p</p>
<p>Liczba iniekcji doszklistkowych</p>	<p>Średnia (SD) lub mediana liczby wykonanych iniekcji doszklistkowych do 52 tyg., podczas 56-96 tyg. oraz do 96 tygodni badania</p>	<p>WMD (95% CI), p</p>
<p>Zgony</p>	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zmarli podczas 52 i 100 tygodni badania.</p>	<p>n (%) OR (95% CI), p</p>
<p>Rezygnacja z badania ogółem/ z powodu zdarzeń niepożądanych</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem z różnych przyczyn: zgonu, zdarzeń niepożądanych, progresji choroby decyzji pacjenta, utraty z okresu obserwacji, naruszenia protokołu (ang. <i>discontinuation the study</i>) podczas 52 tygodni badania.</p>	<p>n (%) OR (95% CI), p</p>
<p>Utrata pacjentów z leczenia ogółem/ z powodu zdarzeń niepożądanych</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z leczenia z różnych przyczyn: zgonu, zdarzeń niepożądanych, progresji choroby decyzji pacjenta, utraty z okresu obserwacji, naruszenia protokołu (ang. <i>discontinuation the study treatment</i>) podczas 52 tygodni badania.</p>	<p>n (%) OR (95% CI), p</p>
<p>Pozostałe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Okulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem (badane oko) oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem podczas 52. oraz 100 tyg. okresu obserwacji; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse event</i>) z podziałem na okulistyczne SAEs (badane oko) oraz nieokulistyczne SAEs; ▪ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. <i>Adverse Event of Special Interest</i>): zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie śródgłokowe, niedrożność naczyń siatkówki; ▪ Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane (badane oko) według podziału PT (ang. <i>preferred term</i>); ▪ Poszczególne okulistyczne zdarzenia niepożądane (badane oko) występujące u \geq2% chorych w którejkolwiek z grup (według MedDRA); ▪ Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u \geq2% chorych w którejkolwiek z grup (według podziału PT (ang. <i>preferred term</i>); ▪ Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA . <p>Wyniki przedstawiono dla 52 oraz 100 tygodniowego okresu badania.</p>	<p>n (%) OR (95% CI), p</p>

12.5.1.2. Badanie KITE

Tabela 38. Charakterystyka badania KITE

Badanie	KITE
Podtyp badania według oceny AOTMIT	II A
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 79 ośrodków w 23 krajach (Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Estonia, Francja, Indie, Korea, Liban, Litwa, Łotwa, Malezja, Niemcy, Norwegia, Polska, Rosja, Singapur, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja, Tajwan, Turcja, Węgry)
Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepienie (<i>double-masked</i>), aktywnie kontrolowane (<i>active-controlled</i>)
Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: brolicizumab 6 mg (N=179) vs aflibercept 2 mg (N=181) W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych użyto technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. <i>interactive response technology</i>), za pomocą której poszczególnym pacjentom zostały przydzielone numery randomizacyjne, łączące pacjentów z ramieniem leczenia. Numery randomizacyjne zostały wygenerowane zgodnie z procedurą, według której przypisanie do leczenia było bezstronne i ukryte przed pacjentami i personelem prowadzącym badanie.
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami oraz sponsorem badania. Personel, który podawał doszkliskowe iniekcje nie był zaślepiony (<i>unmasked</i>), jednak nie przeprowadzał on oceny efektywności klinicznej porównywanych interwencji.
Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia, że terapia z zastosowaniem brolicizumabu jest nie mniej skuteczna niż terapia z zastosowaniem afliberceptu w ocenie pierwszorzędkowego punktu końcowego tj. średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w stosunku do wartości wyjściowej, z uwzględnieniem marginesu 4 liter (wielkość <i>margin</i> dla testowanej hipotezy). W przypadku wykazania hipotezy <i>noninferiority</i> , dla punktów związanych z BCVA dodatkowo testowano hipotezę wyższości BRO względem AFL (<i>superiority</i>).
Wielkość próby	Założono, że wielkość próby wynosząca 160 oczu w każdym ramieniu terapeutycznych pozwoli na udowodnienie nie mniejszej skuteczności brolicizumabu w dawce 3 mg lub 6 mg w porównaniu z afliberceptem w odniesieniu do głównego punktu końcowego czyli zmiany BCVA względem 52 tygodnia z uwzględnieniem jednostronnego poziomu istotności alfa (<i>one-sided alpha level</i>) wynoszącym 0,025 i około 90% mocy testu, przy założeniu równych średnich i odchylenia standardowego wynoszącego 11 liter. Zakładając, że uśrednienie wyników dla czterech punktów czasowych nie doprowadziłoby do zwiększenia odchylenia standardowego, można by oczekiwać mocy co najmniej 90% dla twierdzenia o nie mniejszej skuteczności. Biorąc pod uwagę 10% wskaźnik rezygnacji (<i>drop-out rate</i>), planowano randomizację łącznie około 178 uczestników w każdym ramieniu terapeutycznym.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: średnia zmiana ostrości wzroku (BCVA) po 52 tygodniach II-rzędowe:

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia zmiana BCVA w okresie od 40 do 52 tygodnia oraz dla 100 tyg. okresu obserwacji; ▪ Średnia zmiana centralnej części siatkówki (52 tyg., 88-100 tyg. badania), ▪ Liczba iniekcji doszkliskowych (52 tyg., 56-96 tyg., do 96 tyg.); ▪ Prawidłowa grubość centralnej części siatkówki wynosząca $\leq 280\mu\text{m}$ (32 tyg., 52 tyg., 100 tyg.); ▪ Obecność płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego (32 tyg., 52 tyg., 100 tyg.); ▪ Co najmniej 2 stopniowa poprawa w skali DRSS (52 tyg., 100 tyg.); ▪ Poprawa BCVA o ≥ 15 liter, poprawa BCVA o ≥ 15 lub BCVA ≥ 84 litery (52 tyg.); ▪ Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni, u pacjentów u którym z sukcesem zakończono pierwszy etap leczenia (tydzień 36) (52 tyg., 100 tyg.); ▪ Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni (52 tyg., 100 tyg.); ▪ Pacjenci wymagający dawkowania leków co 8 tyg. (32 tyg., 100 tyg.); ▪ Liczba iniekcji (52 tyg.) <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony podczas 52. oraz 100 tyg. okresu obserwacji; ▪ Rezygnacja z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 52 tyg. okresu obserwacji; ▪ Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 52 tyg. okresu obserwacji; ▪ Okulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem (badane oko) oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem podczas 52. oraz 100 tyg. okresu obserwacji; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse event</i>) z podziałem na okulistyczne SAEs (badane oko) oraz nieokulistyczne SAEs podczas 52. oraz 100 tyg. okresu obserwacji; ▪ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. <i>Adverse Event of Special Interest</i>): zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie śródgałkowe, niedrożność naczyń siatkówki podczas 52. oraz 100 tyg. okresu obserwacji; ▪ Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane (badane oko) według podziału PT (ang. <i>preferred term</i>) podczas 52 tyg. okresu obserwacji; ▪ Poszczególne okulistyczne zdarzenia niepożądane (badane oko) występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup (według MedDRA) podczas 52 tyg. okresu obserwacji; ▪ Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup (według podziału PT (ang. <i>preferred term</i>) podczas 52 tyg. okresu obserwacji; ▪ Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA występujące podczas 52 tyg. okresu obserwacji.
<p>Analiza ITT</p>	<p>Analiza ITT zachowana z wyjątkiem punktu końcowego dotyczącego, co najmniej 2 stopniowej poprawy w skali DRSS oraz odsetka pacjentów wymagający dawkowania leków co 8 tygodni z powodu aktywności choroby.</p> <p>W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. <i>last observation carried forward</i>).</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów z badania (52 tyg.):</p> <p><u>W grupie brolicizumab 6 mg:</u> 17 pacjentów (9,5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Decyzja pacjenta: 8 (4,5%) - Działania niepożądane: 4 (2,2%) - Śmierć: 3 (1,7%) - Utracony kontakt z pacjentem (<i>lost to follow-up</i>): 1 (0,6%) - Decyzja lekarza: 1 (0,6%) <p><u>W grupie aflibercept 2 mg:</u> 12 pacjentów (6,6%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Decyzja pacjenta: 4 (2,2%) - Działania niepożądane: 3 (1,7%)

	<ul style="list-style-type: none"> - Śmierć: 2 (1,1%) - Decyzja lekarza: 2 (1,1%) - Utracony kontakt z pacjentem (<i>lost to follow-up</i>): 1 (0,6%) <p>Przyczyny utraty pacjentów z leczenia (52 tyg.):</p> <p>W grupie brolicizumab 6 mg: 19 pacjentów (10,6%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Działania niepożądane: 7 (3,9%) - Decyzja pacjenta: 5 (2,8%) - Śmierć: 3 (1,7%) - Decyzja lekarza: 2 (1,1%) - Utracony kontakt z pacjentem (<i>lost to follow-up</i>): 1 (0,6%) - Odstępstwo od protokołu: 1 (0,6%) <p>W grupie aflibercept 2 mg: 15 pacjentów (8,3%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Działania niepożądane: 7 (3,9%) - Decyzja pacjenta: 4 (2,2%) - Odstępstwo od protokołu: 2 (1,1%) - Śmierć: 1 (0,6%) - Utracony kontakt z pacjentem (<i>lost to follow-up</i>): 1 (0,6%)
Źródła finansowania	Novartis (Bazylea, Szwajcaria)
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje: Brown 2022 [23], Garweg 2020 [24]; • Materiały konferencyjne – prezentacja Regillo 2022 [25] • Rekord w rejestrze badań klinicznych: [29, 30, 31, 32, 33]; Abstrakt konferencyjny/abstrakt: [26, 27, 28]
Identyfikatory badania	NCT03481660
Kryteria włączenia	
<p>Pacjenci kwalifikujący się do włączenia do tego badania muszą spełniać wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia badania; • Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub typu 2 i poziomem HbA1c $\leq 10\%$ • Leczenie farmakologiczne cukrzycy musi być stabilne w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją (oczekuje się, że leczenie pozostanie stabilne podczas trwania badania) <p>Oko badane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Upośledzenie wzroku z powodu cukrzycowego obrzęku plamki (DME): <ul style="list-style-type: none"> - wynik BCVA między 78 a 23 literami, przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (przybliżony odpowiednik w skali Snellena od 20/32 do 20/320) - DME obejmujące środek plamki, z centralną grubością siatkówki (CSRT) (mierzoną RPE i ILM) $\geq 320 \mu\text{m}$ w badaniu SD-OCT <p>Jeśli oboje oczu kwalifikuje się do badania, oko o gorszej ostrości wzroku zostanie wybrane jako oko badane. Badacz może jednak wybrać oko o lepszej ostrości wzroku, kierując się względami medycznymi lub lokalnymi wymogami etycznymi.</p>	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Aktywna proliferacyjna retinopatia cukrzycowa w badanym oku według badacza; • Współistniejące schorzenia lub choroby oczu w oku badanym podczas badania przesiewowego lub wyjściowego, które w opinii badacza mogłyby uniemożliwić reakcję na leczenie lub mogłyby wpłynąć na interpretację wyników badania, pogorszyć ostrość wzroku lub wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej podczas pierwszego 12-miesięcznego okresu badania (np. zaćma, krwotok do ciała szklistego, niedrożność żył siatkówki, odwarstwienie siatkówki, otwór plamki lub neowaskularyzacja naczyńiówki z dowolnej przyczyny); • Jakakolwiek aktywna infekcja wewnątrzgałkowa lub okołogałkowa lub aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe (np. infekcyjne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie twardówki, zapalenie wnętrza oka, infekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie błony naczyniowej oka) w oku badanym; • Strukturalne uszkodzenie dołka siatkówki w oku badanym, które mogłoby uniemożliwić poprawę ostrości wzroku po ustąpieniu obrzęku plamki, w tym zanik nabłonka barwnikowego siatkówki, zwłóknienie podsiatkówkowe, blizna(y) po laserze, błona nadsiatkówkowa obejmująca dołek lub twarde uorganizowane blaszki wysiękowe; 	

- Niekontrolowana jaskra w oku badanym, definiowana jako ciśnienie wewnątrzgałkowe >25 mmHg po podaniu leku lub wynikająca z oceny badacza;
- Neowaskularyzacja tętnicy w oku badanym;
- Obecność trakcji szklistkowo-plamkowej (VMT) w oku badanym, która w opinii badacza wpływa na ostrość wzroku;
- Obecność amblyopii, amaurozy lub zaburzeń ocznych z widzeniem <20/200 (35 liter) w drugim oku;
- Występowanie w przeszłości idiopatycznego lub autoimmunologicznego zapalenia błony naczyniowej w oku badanym;

Leczenie okulistyczne:

- Wcześniejsze leczenie oka badanego jakimikolwiek lekami anty-VEGF lub lekami w fazie badań eksperymentalnych;
- Jakiegokolwiek wcześniejsze stosowanie deksametazonu w postaci implantu doszkliskowego (Ozurdex) lub acetonidu fluocinolonu w postaci implantu doszkliskowego (Iluvien). Wcześniejsze stosowanie innych kortykosteroidów wewnątrzgałkowych lub okołogałkowych w badanym oku nie jest powodem wykluczenia, pod warunkiem co najmniej 6-miesięcznego okresu przerwy w leczeniu przed rozpoczęciem badania;
- Zastosowanie fotokoagulacji laserowej (ogniskowa/typu "grid" lub panretinalna) w oku badanym w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- Przeprowadzenie operacji wewnątrzgałkowej z użyciem lasera neodymowego YAG w oku badanym w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- Przebyte operacje witreoretinalne w badanym oku;
- Korekcja afakii przy braku tylnej torebki soczewki.

Choroby ogólnoustrojowe lub przebyte/trwające leczenie

- Udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- Niewydolność nerek wymagająca dializy lub przeszczepu nerki;
- Niekontrolowane ciśnienie krwi zdefiniowane jako wartość skurczowa ≥ 160 mmHg lub rozkurczowa ≥ 100 mmHg podczas badania przesiewowego lub na linii podstawowej;
- Leczenie systemowe anty-VEGF w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- Leczenie systemowe lekami o potwierdzonej toksyczności dla soczewki, siatkówki lub nerwu wzrokowego (np. deferoksamina, chlorochina/hydroksychlorochina, tamoksyfen, fenotiazyny i etambutol) stosowane w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- Nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków, substancje pomocnicze lub leki z podobnych klas w wywiadzie lub klinicznie istotna nadwrażliwość na barwnik fluoresceinę według oceny badacza;
- Choroba nowotworowa dowolnych narządów w wywiadzie (inna niż zlokalizowany rak podstawnomórkowy skóry lub rak szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej (in situ)), leczona lub nieleczona w ciągu ostatnich 5 lat, niezależnie od tego, czy istnieją dowody na wznówę miejscową lub przerzuty;
- Stan chorobowy w wywiadzie (choroba, zaburzenia metaboliczne z wyjątkiem cukrzycy typu 1 lub 2, wyniki badania fizykalnego lub wyniki badań laboratoryjnych), który w opinii badacza uniemożliwiłby zaplanowanie wizyt w ramach badania, ukończenie badania lub bezpieczne podanie badanej interwencji;
- Stosowanie leków systemowych w fazie badań eksperymentalnych w ciągu 5 okresów półtrwania od rozpoczęcia badania [lub w ciągu 30 dni do czasu powrotu efektu farmakodynamicznego do stanu sprzed zastosowania leku], w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy (obserwacyjne badania kliniczne obejmujące wyłącznie witaminy, suplementy lub diety dostępne bez recepty nie podlegają wykluczeniu);

Inne:

- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, gdzie ciąża jest definiowana jako stan kobiety po zapłodnieniu i do momentu zakończenia ciąży, potwierdzony dodatnim wynikiem testu ciążowego hCG;
- Kobiety w wieku rozrodczym, definiowane jako wszystkie kobiety fizjologicznie zdolne do zajścia w ciążę, o ile nie stosują wysoce skutecznych metod antykoncepcji podczas badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Interwencja	Brolicizumab 6 mg (N=179)	Aflibercept 2 mg (N=181)
Wiek (lata), średnia (SD)	62,3 (10,55)	62,2 (9,48)
Wiek (lata) <65 lat	100 (55,9)	102 (56,4)

	≥ 65 lat	79 (44,1)	79 (43,6)
Płeć (mężczyźni), n (%)		120 (67,0)	115 (63,5)
Rasa, n (%)	Biali	133 (74,3)	132 (72,9)
	Czarni lub afroamerykanie	3 (1,7)	1 (0,6)
	Azjaci	43 (24,0)	48 (26,5)
	Indianie amerykańscy lub rdzenni Alaskanie	-	-
	Hawajczycy lub inni mieszkańcy wysp Pacyfiku	-	-
Cukrzyca typu 2, m (%)		160 (89,4)	174 (96,1)
Średni poziom HbA1c, % (SD)		7,55 (1,174)	7,46 (1,161)
Grupa HbA1c, m (%)	<7,5%	82 (45,8)	96 (53,0)
	≥7,5%	97 (54,2)	85 (47,0)
Czas od diagnozy DME (miesiące), średnia (SD)		10,4 (16,56)	9,9 (20,73)
BCVA (liczba liter), średnia (SD)		66,0 (10,77)	63,7 (11,70)
Grupa BCVA, m (%)	<60 liter	42 (23,5)	50 (27,6)
	≥60-≤70 liter	55 (30,7)	73 (40,3)
	>70 liter	82 (45,8)	58 (32,0)
CSFT (µm), średnia (SD)		481 (132)	484 (135)
Grupa CSFT, m (%)	<450 µm	85 (47,5)	82 (45,6)
	≥450-<650 µm	74 (41,3)	79 (43,9)
	≥650 µm	20 (11,2)	19 (10,6)
Obecność płynu śródsiatkowego, m (%)		176 (98,3)	179 (98,9)
Obecność płynu podsiatkowego, m (%)		56 (31,3)	67 (37,0)
Wynik w skali do oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS), m (%)	n	176	177
	1 - obecna retinopatia cukrzycowa	3 (1,7)	1 (0,6)
	2 – tylko mikrotętniaki	0	2 (1,1)
	3 – łagodna retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna (NPDR)	49 (27,8)	37 (20,9)
	4 - umiarkowana retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna (NPDR)	55 (31,3)	68 (38,4)

5 – umiarkowanie ciężka retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna (NPDR)	30 (17,0)	20 (11,3)
6 - ciężka retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna (NPDR)	26 (14,8)	34 (19,2)
7 – łagodna retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (PDR)	9 (5,1)	7 (4,0)
8 – umiarkowana retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (PDR)	3 (1,7)	5 (2,8)
9 – retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (PDR) wysokiego ryzyka	1 (0,6)	2 (1,1)
10 - retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (PDR) bardzo wysokiego ryzyka	0	0
11 – zaawansowana retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (PDR)	0	1 (0,6)
12– bardzo zaawansowana retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (PDR)	0	0

m - liczba pacjentów spełniających kryterium dla danej zmiennej katgorycznej; n - liczba pacjentów poddana ocenie; N - całkowita liczba pacjentów; SD - odchylenie standardowe

Jeden pacjent może przynależć do kilku ras; Typ cukrzycy jest oparty na pierwotnej diagnozie; Wartości procentowe (%) są obliczane na podstawie n. Wartości n są podawane tylko wtedy, gdy różnią się od ogólnych wartości N; '!' oznacza termin niewystępujący w danym raporcie z badania klinicznego.

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	<p>Oceniana interwencja:</p> <p>Brolicizumab: 6 mg (wstrzyknięcie do ciała szklistego) po 5 dawk nasycających co 6 tygodni (5xq6w): tydzień 0, 6, 12, 18 i 24), następnie co 12 tygodni (q12w) z możliwością dostosowania do podawania co 8 tygodni (q8w) przez resztę okresu badania, jeśli aktywność choroby (np. pogorszenie BCVA o ≥ 5 liter ze wzrostem CSFT w porównaniu ze stanem choroby w tygodniu 28) zostanie stwierdzona podczas którejkolwiek z wcześniej określonych wizyt oceniających.</p>	<p>Grupa kontrolna:</p> <p>Aflibercept: 2 mg mg (wstrzyknięcie do ciała szklistego) po 5 dawek nasycających co miesiąc (5xq4w): tydzień 0, 4, 8, 12 i 16), następnie dawkowanie co 8 tygodni (q8w).</p>
Sposób podawania leku	Brolicizumab: wstrzyknięcie do ciała szklistego	Aflibercept: wstrzyknięcie do ciała szklistego

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości wyjściowej, wyrażona w postaci liczby odczytanych przez pacjentów liter z tablic ETDRS z odległości 4 metrów. Ocenę przeprowadzano co 4 tygodnie.	WMD (95% CI), p
Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowej została przeprowadzana co 4 tygodnie z zastosowaniem koherencyjnej tomografii optycznej (OCT ang. <i>optical coherence tomography</i>).	WMD (95% CI), p
Prawidłowe CSFT (grubość centralnej części siatkówki $\leq 280\mu\text{m}$ (ang. <i>central subfield thickness</i>))	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie prawidłowej grubości centralnej części siatkówki wynoszącej $\leq 280\mu\text{m}$. Ocenę punktu końcowego przeprowadzano co 4 tygodnie z zastosowaniem koherencyjnej tomografii optycznej (OCT ang. <i>optical coherence tomography</i>).	n (%) OR (95% CI), p
Obecność płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego (ang. <i>intraretinal fluid; IRF/subretinal fluid; SRF</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano obecność płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego (ang. <i>intraretinal fluid; IRF/subretinal fluid; SRF</i>). Ocenę punktu końcowego przeprowadzano co 4 tygodnie z zastosowaniem koherencyjnej tomografii optycznej (OCT ang. <i>optical coherence tomography</i>).	n (%) OR (95% CI), p
≥ 2 stopniowa poprawa w skali DRSS (ang. <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano ≥ 2 stopniową poprawę w skali oceniającej retinopatię cukrzycową. W skali DRSS analizowano typ DME, obszar przeciekania naczyń oraz stopień ciężkości retinopatii cukrzycowej za pomocą angiografii fluorescencyjnej. Ocenę punktu końcowego przeprowadzono podczas skreeningu, w 28 oraz 52 tygodniu badania. Komentarz: definicja pochodząca z publikacji <i>Brown 2022</i> (wyniki dla 52 tyg. leczenia). Dodatkowo wyniki w skali DRSS przedstawiono w materiałach konferencyjnych <i>Regillo 2022</i> dla 100 tyg. okresu leczenia.	n (%) OR (95% CI), p
Poprawa BCVA o ≥ 15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano poprawę ostrości wzroku BCVA o ≥ 15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS z odległości 4 metrów.	n (%) OR (95% CI), p
Poprawa BCVA o ≥ 15 lub BVCA ≥ 84 litery	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano poprawę ostrości wzroku BCVA o ≥ 15 liter lub BVCA ≥ 84 litery odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS z odległości 4 metrów.	n (%) OR (95% CI), p

Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano pogorszenie ostrości wzroku BCVA o ≥ 15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS z odległości 4 metrów.	n (%) OR (95% CI), p
Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni, u pacjentów, u których z sukcesem zakończono pierwszy etap leczenia (tydzień 36) [q12w]	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których utrzymano dawkowanie BRO co ≥ 12 tygodni, u pacjentów, u których z sukcesem zakończono pierwszy etap leczenia (tydzień 36), tj. u których nie stwierdzono ryzyka dotyczącego konieczności stosowania BRO co 8 tygodni w ciągu kolejnych wizyt.	n (%) OR (95% CI), p
Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni (q12w)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których utrzymano dawkowanie BRO co ≥ 12 tygodni, u pacjentów, u których nie stwierdzono ryzyka dotyczącego konieczności stosowania BRO co 8 tygodni w ciągu kolejnych wizyt.	n (%) OR (95% CI), p
Pacjenci wymagający dawkowania leków co 8 tygodni (q8w)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których ze względu na stwierdzoną aktywność choroby konieczne było stosowanie leków co 8 tygodni, bez względu na stosowany schemat leczenia	n (%) OR (95% CI); p
Liczba iniekcji doszklistkowych	Średnia (SD) lub mediana liczby wykonanych iniekcji doszklistkowych do 52 tyg., podczas 56-96 tyg. oraz do 96 tygodni badania	WMD (95% CI), p
Zgony	Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zmarli podczas 52 i 100 tygodni badania.	n (%) OR (95% CI), p
Rezygnacja z badania ogółem/ z powodu zdarzeń niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem z różnych przyczyn: zgonu, zdarzeń niepożądanych, progresji choroby decyzji pacjenta, utraty z okresu obserwacji, naruszenia protokołu (ang. <i>discontinuation the study</i>) podczas 52 tygodni badania.	n (%) OR (95% CI), p
Utrata pacjentów z leczenia ogółem/ z powodu zdarzeń niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z leczenia z różnych przyczyn: zgonu, zdarzeń niepożądanych, progresji choroby decyzji pacjenta, utraty z okresu obserwacji, naruszenia protokołu (ang. <i>discontinuation the study treatment</i>) podczas 52 tygodni badania.	n (%) OR (95% CI), p
Pozostałe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Okulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem (badane oko) oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem podczas 52. oraz 100 tyg. okresu obserwacji; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse event</i>) z podziałem na okulistyczne SAEs (badane oko) oraz nieokulistyczne SAEs; ▪ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. <i>Adverse Event of Special Interest</i>): zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie śródgałkowe, niedrożność naczyń siatkówki; ▪ Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane (badane oko) według podziału PT (ang. <i>preferred term</i>); ▪ Poszczególne okulistyczne zdarzenia niepożądane (badane oko) występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup (według MedDRA); 	n (%) OR (95% CI), p

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup (według podziału PT (ang. <i>preferred term</i>); ▪ Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA. <p>Wyniki przedstawiono dla 52 oraz 100 tygodniowego okresu badania.</p>
--	--

12.5.1.3. Badanie KINGFISHER

Tabela 39. Charakterystyka badania KINGFISHER

Badanie		KINGFISHER
Podtyp badania według oceny AOTMIIT		II A
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>		Brak oceny – brak publikacji pełnotekstowej
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 115 ośrodków (Stany Zjednoczone, Węgry, Izrael, Portoryko, Słowacja)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepienie (<i>double-masked</i>), aktywnie kontrolowane (<i>active-controlled</i>)
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do dwóch grup interwencyjnych: brolicizumab 6 mg (N=346) vs aflibercept 2 mg (N=171)
	Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>): procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami oraz osobami oceniającym punkty końcowe. Zaślepiony badacz oceniający jest odpowiedzialny za wszystkie aspekty badania z wyjątkiem wstrzyknięć i oceny bezpieczeństwa po wstrzyknięciach. Z kolei badacz, który podawał doszkliskowe iniekcje i oraz oceniał bezpieczeństwo po wstrzyknięciach nie był zaślepiony.
	Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>non-inferiority</i> (nie mniejszej skuteczności). Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia, że 52-tyg. terapia z zastosowaniem brolicizumabu jest nie mniej skuteczna niż terapia z zastosowaniem afliberceptu w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego tj. średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w stosunku do wartości wyjściowej, z uwzględnieniem marginesu 4 liter (wielkość margin dla testowanej hipotezy).
	Wielkość próby	Brak danych
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p>I-rzędowe: średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) po 52 tygodniach wyrażona jako średnia zmiana ilości liter odczytanych na tablicy ETDRS po 52 tyg. względem wartości wyjściowych</p> <p>II-rzędowe: średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) po 52 tyg. względem wartości wyjściowych, odsetek pacjentów z CSFT $< 280 \mu\text{m}$ (tj. normalna CSFT) podczas każdej wizyty (do 52 tyg.); odsetek pacjentów bez płynu SRF (płyn podsiatkówkowy) oraz IRF (płyn śródsiatkówkowy) podczas każdej wizyty do 52 tyg.; czas do wystąpienia po raz pierwszy sytuacji bez płynu SRF oraz IRF, poprawa wg DRSS (skala do oceny progresji retinopatii cukrzycowej); odsetek pacjentów, u których odnotowano pogorszenie ostrości wzroku[^] (utrata ≥ 15 liter BCVA);</p>

	Profil bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane ogółem: AEs okulistyczne oraz AEs nieokulistyczne, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane z podziałem na okulistyczne oraz nieokulistyczne; zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (zapalenie wewnątrzgałkowe, zapalenie naczyń siatkówki, niedrożność naczyń siatkówki); poszczególne zdarzenia niepożądane wg MedDRA, ciężkie zdarzenia niepożądane wg MedDRA.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa (wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji): N _{BRO} =346 vs N _{AFU} =171).
Utrata pacjentów z badania	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Przyczyny utraty pacjentów z badania: W grupie brolicizumab 6 mg: 35 pacjentów (10,1%*) <ul style="list-style-type: none"> - Decyzja lekarza: 4 (1,2%*) - Zdarzenia niepożądane: 3 (0,9%*) - Zgon: 7 (2,0%*) - Decyzja lekarza: 11 (3,2%*) - Utrata z okresu <i>follow-up</i>: 10 (2,9%*) W grupie aflibercept 2 mg: 15 pacjentów (8,8%*) <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane: 1 (0,6%*) - Zgon: 5 (2,9%*) - Decyzja lekarza: 4 (2,3%*) - Utrata z okresu <i>follow-up</i>: 5 (2,9%*)
Źródła finansowania	Novartis Pharmaceuticals
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> • Materiały konferencyjne: <i>Barakat 2022</i> [34]; • Wyniki opublikowane w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [35]
Identyfikatory badania	NCT03917472; CRTH258B2305
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci (≥18 lat), którzy podpisali zgodę na udział w badaniu; • Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub typu 2 oraz poziomem hemoglobiny glikowanej HbA1c ≤12%; • Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) obejmującym centrum plamki (z zajęciem dołka): <ul style="list-style-type: none"> - Upośledzenie wzroku z powodu DME w oku badanym: BCVA między 78 a 23 literami, przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów; - DME obejmujące środek plamki w oku badanym, z centralną grubością siatkówki (CSRT) ≥320 μm mierzoną z pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (ang. <i>Spectral Domain Optical Coherence Tomography</i>; SD-OCT). 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PDR) wysokiego ryzyka w badanym oku; • Niekontrolowane ciśnienie krwi (≥180/100 mmHg); • Stosowanie terapii anty-VEGF, chirurgii wewnątrzgałkowej lub fotokoagulacji laserowej (plamkowej lub panretinalnej) w badanym oku w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania; • Współistniejące schorzenia lub choroby oczu w badanym oku, które mogłyby wpłynąć na interpretację wyników badania, pogorszyć ostrość wzroku lub wymagać interwencji medycznej • Jakakolwiek aktywna infekcja wewnątrzgałkowa lub okołogałkowa lub aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe (dotyczy obu oczu); • Niekontrolowana jaskra w oku badanym; • Obecność amblyopii, amaurozy lub zaburzeń ocznych z widzeniem BCVA <20/200 w drugim oku (nie będącym przedmiotem badania); • Stosowanie kortykosteroidów wewnątrzgałkowych lub okołogałkowych w oku badanym w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania; • Zastosowanie doszkliskowego implantu fluocynolonu acetonidu (Iluvien); • Wcześniejsze leczenie oka badanego lekami w fazie badań eksperymentalnych; • Przebyte operacje witreoretinalne w badanym oku. 	

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Parametr	BRO 6 mg	AFL 2 mg
Liczebność populacji, N	346	171
Średnia wieku w latach (SD)	60,9 (10,59)	60,2 (9,31)
Wiek w latach, n (%)	18- 65 lat	208 (60,1)
	≥ 65 lat	138 (39,9)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	194 (56,1)
	Kobiety	152 (43,9)
Rasa, n (%)	Biała	290 (83,8)
	Czarna / Afro-amerykanie	41 (11,8)
	Azjaci	14 (4,0)
Średni poziom HbA1c, % (SD)	7,84 (1,48)	7,98 (1,58)
Czas trwania DME (od diagnozy) w miesiącach, średnia (SD)	20,6 (29,94)	18,2 (25,60)
Pacjenci wcześniej leczeni anty-VEGF, liczba oczu (%)	95 (27,5)	52 (30,4)
BCVA (liczba liter w skali ETDRS), średnia (SD)	61,3 (10,14)	60,5 (11,27)
BCVA, n (%)	≤65 liter w skali ETRDS	198 (57,2)
	>65 liter	148 (42,8)
Grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT w μm), średnia (SD)	514,1 (138,94)	511,2 (156,29)
CSFT, n (%)	<450 μm	145 (41,9)
	≥450 do <650 μm	140 (40,5)
	≥650 μm	61 (17,6)
Obecność płynu śródsiatkowego (IRF), n (%)	344 (99,4)	170 (99,4)
Obecność płynu podsiatkowego (SRF), n (%)	128 (37,0)	59 (34,5)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Charakterystyka interwencji		
	Oceniana interwencja:	Grupa kontrolna:
Dawkowanie	Brolicizumab: 6 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc): tydzień 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48	Aflibercept: 2 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc): tydzień 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48
Dostosowanie dawki	Brak danych	
Premedykacja	Brak danych	

Sposób podawania leku	Wstrzyknięcie do ciała szklistego	
Okres leczenia	48 tygodni	
Okres obserwacji	4 tyg. <i>follow-up</i> po 48-tygodniowym okresie leczenia (52 tyg.)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości wyjściowej, wyrażona w postaci liczby odczytanych przez pacjentów liter z tablic ETDRS.	MD (95% CI), p
Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) mierzona w μm względem wartości wyjściowej	MD (95% CI), p
Prawidłowe CSFT (grubość centralnej części siatkówki $\leq 280\mu\text{m}$ (ang. <i>central subfield thickness</i>))	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie prawidłowej grubości centralnej części siatkówki wynoszącej $\leq 280\mu\text{m}$ dla 12, 24 oraz 52 tyg. badania.	n (%) OR (95% CI), p
Brak płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego (ang. <i>intraretinal fluid; IRF/subretinal fluid; SRF</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których nie odnotowano obecność płynu śródsiatkówkowego i/ lub podsiatkówkowego (ang. <i>intraretinal fluid; IRF/subretinal fluid; SRF</i>) dla 12, 24 oraz 52 tyg. badania.	n (%) OR (95% CI), p
Poprawa w w skali DRSS (ang. <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano poprawę w skali oceniającej retinopatię cukrzycową (DRSS). Poprawa w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej (ang. <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i> , DRSS) dla 12, 24 oraz 52 tyg. badania, określona jako: <ul style="list-style-type: none"> odsetki pacjentów z co najmniej 2-stopniową poprawą DRSS w ocenianym punkcie czasowym względem wartości wyjściowej; odsetki pacjentów z co najmniej 3-stopniową poprawą DRSS w ocenianym punkcie czasowym względem wartości wyjściowej. 	n (%) OR (95% CI), p
Poprawa BCVA o ≥ 5 , 10 lub 15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano poprawę ostrości wzroku BCVA o ≥ 5 , 10 lub 15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS dla 52 tyg. badania.	n (%) OR (95% CI), p
Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano pogorszenie ostrości wzroku BCVA o ≥ 15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS dla 52 tyg. badania.	n (%) OR (95% CI), p
Czas do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu SRF/IRF w obrębie siatkówki (śródsiatkówkowego oraz podsiatkówkowego)	Mediana czasu do wystąpienia punktu końcowego. Wyniki przedstawiono wyłącznie dla pacjentówleczonych BRO.	Mediana (95% CI)

Zgony	Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zmarli podczas 52 tyg. badania.	n (%) OR (95% CI), p
Utrata pacjentów z badania	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem oraz z powodu: zdarzeń niepożądanych, zgonu, decyzji pacjenta, decyzji lekarza, utraty z okresu <i>follow-up</i> .	n (%) OR (95% CI), p
Pozostałe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • Okulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem (badane oko) oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem podczas 52 tyg. okresu obserwacji; • Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse event</i>) z podziałem na okulistyczne SAEs oraz nieokulistyczne SAEs; • Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. <i>Adverse Event of Special Interest</i>): zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie śródgątkowe, niedrożność naczyń siatkówki; • Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane (badane oko) według podziału PT (ang. <i>preferred term</i>); • Poszczególne okulistyczne zdarzenia niepożądane (badane oko) występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup (według MedDRA); • Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup (według podziału PT (ang. <i>preferred term</i>); • Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA . • Wyniki przedstawiono do 52 tygodniowego okresu badania. 	n (%) OR (95% CI), p

12.5.2. Badania do analizy pośredniej (RAN vs LPC; AFL vs LPC)

12.5.2.1. Badanie RESTORE

Tabela 40. Charakterystyka badania RESTORE (RAN vs LPC)

Badanie	RESTORE
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 73 ośrodki (10 krajów Europy, Turcja, Kanada, Australia)
Metodyka	Typ badania Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepienie (<i>double-masked</i>)
	Opis randomizacji Pacjentów poddano randomizacji centralnej w stosunku 1:1:1 przy użyciu systemu komputerowego do trzech grup interwencyjnych: RAN 0,5 mg (N=116) vs LPC (N=111) vs RAN + LPC (N=118) [†]
	Zaślepienie Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>): procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu oraz badaczami oceniającymi BCVA oraz zajmującymi się oceną skuteczności. Badacz, który podawał dośzklistkowe iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiony.
	Hipoteza badawcza Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia, że 12 mies. terapia z zastosowaniem ranibiumabu (RAN) i/lub RAN+LPC wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z fotokoagulacją laserową (LPC) w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w stosunku do wartości wyjściowej.
	Wielkość próby Założono, że wielkość próby wynosząca 105 pacjentów pozwoli z 90% mocą testu na wykazanie różnic w średniej zmianie BCVA podczas 1-12 miesięcy leczenia względem wartości wyjściowej na poziomie 5 liter z uwzględnieniem jednostronnego poziomu istotności alfa (<i>one-sided alpha level</i>) wynoszącym 0,0125.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) w miesiącach 1-12 względem wartości wyjściowej. II-rzędowe: średnia zmiana BCVA po 12 miesiącach leczenia, odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę BCVA ≥ 5 , 10 liter, ≥ 15 lub ≥ 73 , pogorszenie BCVA ≥ 10 lub 15 liter, zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT), odsetek pacjentów z CRT $< 275\mu\text{m}$, odsetek pacjentów u których wystąpiły wycieki i cysty, jakość życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25, zmiana wg EQ-5D, średnia liczba iniekcji, średni czas bez leczenia, bezpieczeństwo. Profil bezpieczeństwa: zgony, utrata pacjentów z badania z różnych przyczyn, okulistyczne i nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane, nieokulistyczne i okulistyczne zdarzenia niepożądane, zaburzenia dawkowania/przerwanie leczenia, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

<p>Analiza ITT</p>	<p>Niezachowana w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.</p> <p>Skuteczność: populacja FAS (ang. <i>full analysis set</i>) uwzględniającej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 stosowaną terapię w badaniu (pozorowaną iniekcję i/lub pozorowaną laseroterapię) i dla których był dostępny ≥ 1 <i>post-baseline</i> wynik BCVA (RAN: 115 pts. (99%) vs LPC: 110 pts. (99%));</p> <p>Bezpieczeństwo: populacja SAS (<i>safety analysis set</i>) obejmującej pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie i dla których dostępny był ≥ 1 wynik <i>post baseline</i> w zakresie oceny bezpieczeństwa (RAN: 115 pts. (99%) vs 110 pts. (99%)).</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Poniżej przedstawiono przyczyny utraty pacjentów z badania w poszczególnych grupach podczas 12-miesięcznej terapii:</p> <p>Ranibizumab 0,5 mg (RAN): 14 pacjentów (12,1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane: 5 (4,3%) - Nieprawidłowości badań laboratoryjnych: 1 (0,9%) - Niezadawalający efekt terapeutyczny: 1 (0,9%) - Wycofania zgody na udział w badaniu: 4 (3,4%) - Utrata z okresu <i>follow-up</i>: 0 (0%) - Zgony: 2 (1,7%) - Naruszenie protokołu: 1 (0,9%) <p>Fotokoagulacja laserowa (LPC): 13 pacjentów (11,7%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane: 3 (2,7%) - Nieprawidłowości badań laboratoryjnych: 0 (0%) - Niezadawalający efekt terapeutyczny: 1 (0,9%) - Wycofania zgody na udział w badaniu: 7 (6,3%) - Utrata z okresu <i>follow-up</i>: 0 (0%) - Zgony: 2 (1,8%) - Naruszenie protokołu: 0 (0%)
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Novartis</p>
<p>Publikacje do badania/inne źródła</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje pełnotekstowe włączona do przeglądu: Mitchell 2011 [39] ▪ Publikacje do badania wyłączone z przeglądu: [6, 7, 8, 9, 15, 16, 62].
<p>Identyfikatory badania</p>	<p>NCT00687804</p>
<p>Kryteria włączenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli pacjenci (≥ 18 lat), którzy podpisali zgodę na udział w badaniu; ▪ Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2 (zgodnie z wytycznymi <i>American Diabetes Association</i> lub <i>World Health Organization</i>); ▪ Poziom HbA1c $\leq 10\%$ podczas wizyty skryningowej; ▪ Zaburzenie widzenia spowodowane ogniskowym lub rozlanym (<i>focal lub diffuse</i>) cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) w co najmniej jednym oku kwalifikującym się do laseroterapii w opinii badacza; ▪ Pogorszenie ostrości wzroku z powodu DME (a nie z innej przyczyny) w oku badanym: BCVA między 78 a 39 literami, przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (około 20/32–20/160 na tablicach Snellena); ▪ Stosowanie ustalonych leków na cukrzycę w ciągu 3 mies. przed randomizacją oraz nich kontynuacja leczenia podczas badania. 	
<p>Kryteria wykluczenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inna niż DME współistniejąca choroba w badanym oku, która w opinii badacza mogłaby zagrażać poprawie ostrości widzenia po stosowaniu badanej terapii; ▪ Zapalenie wewnątrzgałkowe lub czynna infekcja w badanym oku; ▪ Jaskra (IOP > 24 mmHg); ▪ Aktywna proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PRP) w ciągu 6 mies. lub fotokoagulacja ogniskowa lub typu grid w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania; 	

- Stosowanie leków antyangiogennych w badanym oku w ciągu ostatnich 3 mies. przed randomizacją;
- Udar w wywiadzie;
- Ciśnienie krwi SBP >160 mm Hg lub DBP >100 mm Hg;
- Nielezione nadciśnienie lub zmiana stosowanego leczenia w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów [†]			
Parametr		RAN	LPC
Liczebność populacji, N		116	111
Średnia wieku w latach (SD)		64,0 (8,15)	63,5 (8,81)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	70 (59,3)	58 (52,3)
	Kobiety	48 (40,7)	53 (47,7)
Cukrzyca, n (%)	I typu	15 (12,7)	13 (11,7)
	II typu	102 (86,4)	97 (87,4)
	Nie określono	1 (0,8)	1 (0,8)
Typ DME	Ogniskowe	68 (57,6)	53 (47,7)
	Rozlane	46 (39,0)	52 (46,8)
	Brak danych	4 (3,4)	6 (5,4)
Czas od diagnozy DME w latach, średnia (SD)		1,99 (3,14)	1,58 (1,96)
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD)		14,62 (9,84)	12,93 (9,02)
BCVA (liczba liter w skali ETDRS), średnia (SD)		63,4 (9,99)	62,4 (11,11)
Pacjenci z ostrością wzroku > 73 liter, n (%)		19 (16,1)	17 (15,3)
Grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT w μm), średnia (SD)		416,4 (119, 91)	412,4 (123,95)

[†] Grupa RAN + LPC nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy, a zatem nie została w niej uwzględniona

Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	<p>RAN + sham LPC</p> <p>Ranibizumab w dawce 0,5 mg: jedno wstrzyknięcie do ciała szklistego na miesiąc w trzech kolejnych dawkach (baseline, 1. i 2. mies.), a następnie terapię kontynuowano zgodnie ze schematem pro re nata, tzn. jedna iniekcja na miesiąc, w przypadku nie osiągnięcia stałej ostrości wzroku. Leczenie RAN zawieszono po 3 iniekcjach, jeżeli którykolwiek z następujących warunków został spełniony: 1) brak poprawy BCVA na 2 kolejnych wizytach w opinii badacza; 2) BCVA ≥ 84 (odpowiednio na tablicach Snellena 20/20) zaobserwowany w ciągu 2 kolejnych wizyt.</p> <p>Po zawieszeniu leczenia stosowano iniekcje RAN <i>pro re nata</i> gdy: z powodu progresji DME nastąpił spadek BCVA potwierdzony oceną kliniczną lub/i OCT lub inną oceną anatomiczną i kliniczną w opinii badacza. Pacjenci byli leczeni w odstępach comiesięcznych do momentu osiągnięcia ponownej, stabilnej ostrości wzroku. Ponadto pacjenci otrzymywali pozorowaną LPC w dniu 1., a następnie w odstępach co najmniej 3 miesięcznych, jeżeli uznano to za konieczne przez lekarza oceniającego.</p>

	<p>LPC +sham RAN</p> <p>Fotokoagulację laserową przeprowadzono 1. dnia, a jeżeli było to wymagane, to pierwszą LPC podzielono na 2 sesje, w odstępie 4 tyg. Ponadto ponowne zabiegi LPC były prowadzone zgodnie z wytycznymi ETDRS w odstępach nie krótszych niż co 3 mies. od poprzedniej laseroterapii, jeżeli wg opinii badacza było to konieczne.</p> <p>Dodatkowo pacjenci otrzymywali pozorowaną iniekcję do ciała szklanego w takim samym schemacie, co grupa RAN, jeśli pacjent spełniał kryteria do podania iniekcji.</p>	
Sposób podawania leku	<p>AFL: Wstrzyknięcie do ciała szklanego;</p> <p>LPC: laseroterapia</p>	
Okres leczenia/obserwacji	<p>12 miesięcy</p>	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych[^]		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości wyjściowej, wyrażona w postaci liczby odczytanych przez pacjentów liter z tablic ETDRS.	MD (95% CI), p
Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowej.	MD (95% CI), p
≥2 stopniowa poprawa w w skali DRSS (ang. <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano ≥2 stopniową poprawę w skali oceniającej retinopatię cukrzycową.	n (%) OR (95% CI), p
Poprawa BCVA o ≥ 15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano poprawę ostrości wzroku BCVA o ≥15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS.	n (%) OR (95% CI), p
Pogorszenie BCVA o ≥15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano pogorszenie ostrości wzroku BCVA o ≥15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS z odległości 4 metrów.	n (%) OR (95% CI), p
Liczba iniekcji doszkliskowych	Średnia (SD) lub mediana liczby wykonanych iniekcji doszkliskowych do 52 tyg., podczas 56-96 tyg. oraz do 96 tygodni badania	WMD (95% CI), p
Zgony	Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zmarli podczas 12 miesięcy badania.	n (%) OR (95% CI), p
Rezygnacja z badania ogółem/ z powodu zdarzeń niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem tj. z różnych przyczyn oraz rezygnacja pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 12 miesięcy badania.	n (%) OR (95% CI), p
Pozostałe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Okulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem podczas 12 mies. okresu obserwacji; ▪ Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem podczas 12 mies. okresu obserwacji; 	n (%) OR (95% CI), p

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poszczególne ciężkie okulistyczne zdarzenia niepożądane (zaćma); ▪ Poszczególne oczne zdarzenia niepożądane (wylew spojówkowy, mety w ciele szklistym, zaćma, wzrost ciśnienia śródgałkowego, ból oka) ▪ Poszczególne nieokulistyczne zdarzenia niepożądane (anemia, wymioty, zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zwiększony poziom hemoglobiny glikozylowanej, cukrzyca, ból pleców, ból głowy, kaszel, nadciśnienie). <p>Wyniki przedstawiono 12 miesięcy badania.</p>
--	--

[^] W zestawieniu uwzględniono wyłącznie punkty końcowe umożliwiające wykonanie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla BRO vs RAN

12.5.2.2. Badanie REVEAL

Badanie	REVEAL
Podtyp badania według oceny AOTMIT	II A
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 52 ośrodki (6 krajów Chiny, Hong Kong, Japonia, Korea Południowa, Singapur, Tajwan).
Metodyka	
Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepienie (<i>double-masked</i>)
Opis randomizacji	Randomizacja centralna w stosunku 1:1:1 przy użyciu systemu komputerowego.
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>): Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed badaczem oceniającą BCVA, badacze zajmujący się oceną efektywności oraz pacjenci nie wiedzieli, do której grupy terapeutycznej są przypisani pacjenci, z kolei badacz, który podawał doszkliskowe iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiiony, jednak nie brał udziału w ocenie efektywności terapii).
Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia, że 12 mies. terapia z zastosowaniem ranibiumabu (RAN) i/lub RAN+LPC wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z fotokoagulacją laserową (LPC) w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w stosunku do wartości wyjściowej.
Wielkość próby	Założono, że wielkość próby wynosząca 130 pacjentów pozwoli z 90% mocą testu na wykazanie różnic w średniej zmianie BCVA podczas 1-12 miesięcy leczenia względem wartości wyjściowej na poziomie 5 liter z uwzględnieniem jednostronnego poziomu istotności alfa (<i>one-sided alpha level</i>) wynoszącym 0,0125.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) w miesiącach 1-12 względem wartości wyjściowej. II-rzędowe: średnia zmiana BCVA; odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o ≥ 1 , ≥ 5 , ≥ 10 , ≥ 15 liter po 12 mies.; odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie BCVA o ≥ 5 , ≥ 10 , ≥ 15 liter po 12 mies.; odsetek pacjentów, u których BCVA > 73 liter (odpowiednio 20/40 na tablicach Snellena)

	<p>po 12 mies.; odsetek pacjentów, u których BCVA <39 liter (odpowiednio 20/160 na tablicach Snellena) po 12 mies.; odsetek pacjentów, u których BCVA >78 liter (odpowiednio 20/32 na tablicach Snellena) po 2, 6 i 12 mies.; średnia zmiana grubości siatkówki; liczba iniekcji; średni czas leczenia; bezpieczeństwo, jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D</p> <p>Profil bezpieczeństwa: zgony, utrata pacjentów z badania z różnych przyczyn, okulistyczne i nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane, nieokulistyczne i okulistyczne zdarzenia niepożądane.</p>
Analiza ITT	<p>Niezachowana w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.</p> <p>Skuteczność: w analizie uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 stosowaną terapię w badaniu (RAN lub pozorowana iniekcją lub LPC pozorowana LPC lub obie) oraz dla których dostępny był ≥ 1 wynik <i>post-baseline</i> w zakresie BCVA.</p> <p>Bezpieczeństwo: w analizie uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 stosowaną terapię w badaniu i ≥ 1 <i>post-baseline</i> ocenę bezpieczeństwa).</p>
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Poniżej przedstawiono przyczyny utraty pacjentów z badania w poszczególnych grupach podczas 12-miesięcznej terapii:</p> <p>Ranibizumab 0,5 mg (RAN): 10/133 (7,5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane: 4 (3%) - Zgony: 1 (0,8%) - Wycofanie z badania: 4 (3%) - Utrata z okresu obserwacji: 1 (0,8%) <p>Fotokoagulacja laserowa (LPC): 23/131 pacjentów (17%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane: 8 (6,1%) - Niezadawalający efekt terapeutyczny: 7 (5,3%) - Wycofanie z badania: 5 (3,8%) - Naruszenie protokołu: 2 (1,5%) - Utrata z okresu obserwacji: 1 (0,8%)
Źródła finansowania	Novartis
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje pełnotekstowe włączona do przeglądu: <i>Ishibashi 2015</i> [40]
Identyfikatory badania	NCT 00989989
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli pacjenci (≥ 18 lat), którzy podpisali zgodę na udział w badaniu; ▪ Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2 (zgodnie z wytycznymi <i>American Diabetes Association</i> lub <i>World Health Organization</i>); ▪ Poziom HbA1c $\leq 11\%$; ▪ Zaburzenie widzenia spowodowane ogniskowym lub rozlanym (<i>focal lub diffuse</i>) cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) w co najmniej jednym oku ; ▪ Pogorszenie ostrości wzroku z powodu DME (a nie z innej przyczyny) w oku badanym: BCVA między 78 a 39 literami, przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (około 20/32–20/160 na tablicach Snellena); ▪ Stosowanie ustalonych leków na cukrzycę w ciągu 3 mies. przed randomizacją oraz nich kontynuacja leczenia podczas badania. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inna niż DME współistniejąca choroba w badanym oku, która w opinii badacza mogłaby zagrażać poprawie ostrości widzenia po stosowaniu badanej terapii; ▪ Aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe (w stopniu śladowym lub wyższym); 	

- Czynna infekcja (np. zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie wnętrza gałki ocznej) w jednym z oczu ;
- Zapalenie błony naczyniowej oka w jednym z oczu w wywiadzie;
- Uszkodzenie strukturalne w obrębie 0,5 DD od środka plamki w badanym oku, które wyklucza poprawę ostrości widzenia po zastosowanej terapii;
- Zaburzenia widzenia w oku badanym, które mogą prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyników badań, kompromisu ostrości widzenia lub wymagają interwencji medycznej, lub chirurgicznej w trakcie 12 mies. Okresu trwania badania;
- Niekontrolowana jaskra w jednym z oczu (np. ciśnienie wewnątrzgałkowe >24 mm Hg na lekach lub w ocenie badacza);
- Neowaskularyzacja tęczówki w jednym z oczu;
- Udowodniona obecność trakcji witreomakularnej (ang. *vitreomacular traction*, VMT) VMT w jednym z oczu;
- Aktywna proliferacyjna retinopatia cukrzycowa w badanym oku;
- Pacjenci jednooczni lub BCVA ≤24 liter w oku niebiorącym udziału w badaniu (około 20/320 na tablicach Snellena) podczas wizyty 1.;
- Aktywna proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PRP) w ciągu 6 mies.
- Fotokoagulacja ogniskowa lub typu grid w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania;
- Stosowanie leków antyangiogennych (pegaptanb sodu, bewacyzumab, ranibizumab, octan anekortawu itp.) w badanym oku w ciągu ostatnich 3 mies. przed randomizacją;
- Operacja wewnątrzgałkowa w badanym oku w ciągu 3 mies. przed randomizacją;
- Witrektomia w wywiadzie w badanym oku;
- Leczenie doszkliskowe kortykosteroidami w badanym oku stwierdzone w wywiadzie;
- Leczenie doszkliskowe kortykosteroidami po chirurgii zaćmy badanego oka w ciągu 3. mies. przed randomizacją;
- Stan w badanym oku, który wymaga przewlekłego, jednoczesnego miejscowego leczenia oka lub systemowego podawania kortykosteroidów;
- Udar w wywiadzie;
- Niewydolność nerek wymagająca dializ lub przeszczepu lub niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny >2,0 mg/dl;
- Nieleczona cukrzyca;
- Ciśnienie krwi SBP >160 mm Hg lub DBP >100 mm Hg;
- Nielezione lub niekontrolowane nadciśnienie;
- Stosowanie lub potrzeba stosowania leków ogólnoustrojowych, które znane są z toksycznego wpływu na soczewkę, siatkówkę lub nerw wzroku, w tym deferoksamina, chlorochina/hydroksychlorochina, tamoksyfen, fenotiazyna, ethambutol;
- Znana nadwrażliwość na ranibizumab lub którykolwiek składnik preparatu zawierającego ranibizumab lub fluoresceinę;
- Jakikolwiek rodzaj zaawansowanej, ciężkiej, niestabilnej choroby lub jej leczenie, które mogłoby zakłócać ocenę wyników leczenia lub powstanie u pacjenta powikłań wysokiego ryzyka;
- Udział w innym badaniu oceniającym jakikolwiek inny lek w ciągu 1 mies. przed randomizacją;
- Kobiety w wieku rozrodczym, chyba że stosują dwie metody antykoncepcji;
- Ciąża lub karmienie piersią;
- Brak możliwości przestrzegania procedur w trakcie badania lub w okresie *follow-up*.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów [†]		
Parametr	RAN	LPC
Liczebność populacji, N	133	131
Średnia wieku w latach (SD)	60,7 (9,37)	61,5 (9,68)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	81 (60,9)
	Kobiety	52 (39,1)
		75 (57,3)
		56 (42,7)

Rasa, n (%)	chińska	62 (46,6)	62 (47,3)
	japońska	51 (38,3)	51 (38,9)
	inna	20 (15,0)	18 (13,7)
Cukrzyca, n (%)	I typu	1 (0,8)	2 (1,5)
	II typu	132 (99,2)	129 (98,5)
Typ DME	Ogniskowe	30 (22,6)	48 (36,6)
	Rozlane	90 (67,7)	76 (58,0)
	Brak danych	13 (9,8)	7 (5,3)
Czas od diagnozy cukrzycy w latach, średnia (SD)		11,21 (8,20)	11,43 (8,85)
Czas od diagnozy DME w latach, średnia (SD)		1,24 (1,52)	1,51 (1,96)
HbA1c [%], średnia (SD)		7,5 (1,02)	7,5 (1,10)
BCVA (liczba liter w skali ETDRS), średnia (SD)		58,8 (10,93)	58,4 (10,56)
Pacjenci z ostrością wzroku > 73 liter, n (%)		12 (9,0)	10 (7,6)
Grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT w µm), średnia (SD)		419,2 (152,34)	394,7 (122,31)

† Grupa RAN + LPC nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy, a zatem nie została w niej uwzględniona

Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	<p>RAN + sham LPC</p> <p>Ranibizumab 0,5 mg stosowany we wstrzyknięciu do ciała szklanego: jedno wstrzyknięcie na miesiąc, aż do uzyskania stabilnych wyników BCVA w co najmniej trzech kolejnych comiesięcznych wizytach.</p> <p>Leczenie RAN mogło być zawieszono od 3 miesiąca jeżeli: 1) wynik BCVA stabilny podczas 3 kolejnych wizytach, w szczególności brak dalszej poprawy BCVA po 2 ostatnich iniekcjach w opinii badacza; lub 2) wynik BCVA wynosił ≥ 84 (odpowiednio na tablicach Snellena 20/20) zaobserwowany w ciągu 2 kolejnych wizyt.</p> <p>Leczenie RAN (wstrzyknięcia do ciała szklanego wykonywane co miesiąc) mogło być ponownie wznowione w przypadku jeśli: w wyniku progresji DME nastąpiło pogorszenie ostrości wzroku BCVA (w opinii badacza) do momentu osiągnięcia ponownej, stabilnej ostrości wzroku.</p> <p>Dodatkowo pacjenci otrzymywali pozorowaną LPC w dniu 1., a następnie w odstępach co najmniej 3-miesięcznych, jeżeli wg lekarza oceniającego było to konieczne.</p>
	<p>LPC +sham RAN</p> <p>Fotokoagulację laserową przeprowadzono 1. dnia, a jeżeli było to wymagane, to pierwsza laseroterapię podzielono na 2 sesje, w odstępie 4 tyg. Kolejne LPC były prowadzone zgodnie z wytycznymi ETDRS w odstępach nie krótszych niż co 3 mies. od poprzedniej laseroterapii, jeżeli wg opinii badacza było to konieczne.</p> <p>Dodatkowo pacjenci otrzymywali pozorowaną iniekcję do ciała szklanego w takim samym schemacie, jak terapia RAN. LPC (pozorowana / aktywna) zawsze wykonywano przed iniekcją RAN (pozorowaną / aktywną), a minimalny odstęp między dwoma terapiami wynosił 30 min., a maksymalny 24 godziny.</p>

Sposób podawania leku	AFL: Wstrzyknięcie do ciała szklistego; LPC: laseroterapia	
Okres leczenia/obserwacji	12 miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych[^]		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości wyjściowej, wyrażona w postaci liczby odczytanych przez pacjentów liter z tablic ETDRS.	MD (95% CI), p
Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowej.	MD (95% CI), p
≥2 stopniowa poprawa w w skali DRSS (ang. <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano ≥2 stopniową poprawę w skali oceniającej retinopatię cukrzycową.	n (%) OR (95% CI), p
Poprawa BCVA o ≥ 15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano poprawę ostrości wzroku BCVA o ≥15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS.	n (%) OR (95% CI), p
Pogorszenie BCVA o ≥15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano pogorszenie ostrości wzroku BCVA o ≥15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS z odległości 4 metrów.	n (%) OR (95% CI), p
Liczba iniekcji doszkliskowych	Średnia (SD) lub mediana liczby wykonanych iniekcji doszkliskowych do 52 tyg., podczas 56-96 tyg. oraz do 96 tygodni badania	WMD (95% CI), p
Zgony	Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zmarli podczas 12 miesięcy badania.	n (%) OR (95% CI), p
Rezygnacja z badania ogółem/ z powodu zdarzeń niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem tj. z różnych przyczyn oraz rezygnacja pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 12 miesięcy badania.	n (%) OR (95% CI), p
Pozostałe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Okulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem podczas 12 mies. okresu obserwacji; ▪ Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem podczas 12 mies. okresu obserwacji; ▪ Poszczególne ciężkie okulistyczne zdarzenia niepożądane (zaćma); ▪ Poszczególne oczne zdarzenia niepożądane (wylew spojówkowy, mety w ciele szklistym, zaćma, wzrost ciśnienia śródgałkowego, ból oka) ▪ Poszczególne nieokulistyczne zdarzenia niepożądane (anemia, wymioty, zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zwiększony poziom 	n (%) OR (95% CI), p

	hemoglobiny glikozylowanej, cukrzyca, ból pleców, ból głowy, kaszel, nadciśnienie). Wyniki przedstawiono 12 miesięcy badania.
--	--

[^] W zestawieniu uwzględniono wyłącznie punkty końcowe umożliwiające wykonanie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla BRO vs RAN

12.5.2.3. Badanie REFINE

Badanie	REFINE
Podtyp badania według oceny AOTMIT	II A
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 28 ośrodków.
Metodyka	Typ badania Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepienie (<i>double-masked</i>)
	Opis randomizacji Randomizacja centralna w stosunku 4:1 z wykorzystaniem sytemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IRT).
	Zaślepienie Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>): Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed badaczem oceniającym ostrość wzroku, oraz badaczem odpowiedzialnym za ocenę efektywności klinicznej oraz decyzje dotyczące leczenia, z kolei badacz, który podawał dośzkłstkowe iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiony.
	Hipoteza badawcza Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia, że 12 mies. terapia z zastosowaniem ranibiumabu (RAN) wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z fotokoagulacją laserową (LPC) w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego tj. średniej zmiany BCVA w miesiącach 1-12 w stosunku do wartości wyjściowej.
	Wielkość próby Założono, że wielkość próby wynosząca 380 pacjentów (304 pacjentów w grupie RAN i 76 pacjentów w grupie LPC) pozwoli z niemal 100% mocą testu na wykazanie różnic w średniej zmianie BCVA podczas 1-12 miesięcy leczenia względem wartości wyjściowej z uwzględnieniem jednostronnego poziomu istotności alfa (<i>one-sided alpha level</i>) wynoszącym 0,025.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) w miesiącach 1-12 względem wartości wyjściowej. II-rzędowe: średnia zmiana BCVA; odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o ≥ 10 , ≥ 15 liter po 12 mies.; odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie BCVA o ≥ 10 , ≥ 15 liter po 12 mies.; odsetek pacjentów, u których BCVA > 73 liter (odpowiednio 20/40 na tablicach Snellena) po 12 mies.; poprawa w skali DRSS po 12 mies., średnia zmiana grubości siatkówki; liczba iniekcji; zmiana dawkowania, średni czas bez leczenia, odsetki pacjentów z ≥ 3 mies. okresem bez leczenia, ekspozycja na leczenie. Profil bezpieczeństwa: zgony, utrata pacjentów z badania z różnych przyczyn, okulistyczne i nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane, nieokulistyczne i okulistyczne zdarzenia niepożądane.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej w ocenie bezpieczeństwa nie zachowana.

	<p>Skuteczność: populacja zdefiniowana jako FAS pokrywa się z populacją ITT (tj. populacją wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji: N_{RAN}=307 pts. (100%) vs N_{LPC}=77 pts (100%); analiza ITT została zachowana).</p> <p>Bezpieczeństwo: Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji safety analysis set, obejmującej pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie i dla których były dostępne wyniki (co najmniej jeden wynik <i>post-baseline</i>).</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Poniżej przedstawiono przyczyny utraty pacjentów z badania w poszczególnych grupach podczas 12-miesięcznej terapii:</p> <p>Ranibizumab 0,5 mg (RAN): 128/307 (9,1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane: 6 (2%) - Problemy administracyjne: 0 - Zgony: 2 (0,7%) - Naruszenie protokołu: 5 (1,6%) - Decyzja lekarza: 5 (1,6%); - Decyzja pacjenta: 8 (2,6) <p>Fotokoagulacja laserowa (LPC): 14/77 pacjentów (18,2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane: 4 (5,2%) - Utrata z okresu obserwacji: 0 - Problemy administracyjne: 0 - Zgony: 0 - Naruszenie protokołu: 0 - Decyzja lekarza: 2 (2,6%) - Decyzja pacjenta: 8 (10,4)
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Novartis</p>
<p>Publikacje do badania/inne źródła</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje pełnotekstowe włączona do przeglądu: <i>Li</i> 2019 [41]
<p>Identyfikatory badania</p>	<p>NCT 02259088</p>
<p>Kryteria włączenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli pacjenci (≥ 18 lat), którzy podpisali zgodę na udział w badaniu (chińscy); ▪ Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2 (zgodnie z wytycznymi <i>World Health Organization</i>); ▪ Poziom HbA1c ≤10% w czasie skreeningu; ▪ Zaburzenie widzenia spowodowane ogniskowym lub rozlanym (<i>focal lub diffuse</i>) cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) w co najmniej jednym oku ; ▪ Pogorszenie ostrości wzroku z powodu DME (a nie z innej przyczyny) w oku badanym: BCVA między 78 a 39 literami, przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (około 20/32–20/160 na tablicach Snellena); ▪ Stosowanie ustalonych leków na cukrzycę w ciągu 3 mies. przed randomizacją. 	
<p>Kryteria wykluczenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakikolwiek rodzaj choroby ogólnoustrojowej lub jej leczenie, w tym wszelkie schodzenia kontrolowane lub niekontrolowane, w stosunku do których można spodziewać się postępu choroby, nawrotu lub zmiany w takim stopniu że może ona wpływać na ocenę stanu klinicznego pacjenta lub w znacznym stopniu narazić takiego pacjenta na szczególne ryzyko; ▪ Udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem; ▪ Niewydolność nerek wymagająca dializ lub przeszczepu lub niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny >2,0 mg/dl; ▪ Jaskra (stosunek średnicy tarczy nerwu wzrokowego do zagłębienia wynoszący ≥0,8) oraz każdy taki stan który zdaniem badacza może wymagać operacji; ▪ Wszelkie schorzenia oczu lub ich leczenie, które mogą zakłócać interpretację wyników badania, pogarszać ostrość wzroku lub wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej w czasie badania przesiewowego i na początku badania, 	

- w tym zaćma, niedrożność naczyń siatkówki, odwarstwienie siatkówki, otwór w plamce lub neowaskularyzacja naczyńki-dowolna przyczyna (np. AMD, idiopatyczna neowaskularyzacja naczyńki-dowolna, centralna chorioretinopatia surowicza, histoplazmoza oczna, krótkowzroczność patologiczna);
- Aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe (w stopniu śladowym lub wyższym);
 - Czynna infekcja (np. zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie wnętrza gałki ocznej) w jednym z oczu ;
 - Zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie;
 - Uszkodzenie strukturalne w obrębie 0,5 DD od środka plamki w badanym oku, które wyklucza poprawę ostrości widzenia po zastosowanej terapii w opinii badacza;
 - Niekontrolowana jaskra w jednym z oczu (np. ciśnienie wewnątrzgałkowe >24 mm Hg podczas stosowania leków) w momencie skriningu lub na początku badania;
 - Neowaskularyzacja tęczowki lub jaskry neowaskularnej;
 - Udowodniona obecność trakcji witreomakularnej (ang. *vitreomacular traction*, VMT);
 - Aktywna proliferacyjna retinopatia cukrzycowa;
 - Pacjenci jednoocni lub BCVA ≤24 liter w oku niebiorącym udziału w badaniu (około 20/320 na tablicach Snellena) podczas skriningu;
 - Stosowanie ocenianych w badaniu leków w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania;
 - Stosowanie leków anti-VEGF w ciągu ostatnich 6 mies. przed rozpoczęciem badania (systemowo);
 - Stosowanie leków angiogenych, w tym anti-VEGF w ciągu ostatnich 3 mies. przed rozpoczęciem badania (w przypadku obu oczu);
 - Operacja wewnątrzgałkowa w badanym oku w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania;
 - Witrektomia stwierdzona w wywiadzie;
 - Leczenie doszkliskowe kortykosteroidami, w tym implantami stwierdzone w wywiadzie;
 - Leczenie doszkliskowe kortykosteroidami po chirurgii zaćmy badanego oka w ciągu 3. mies. przed skriningiem;
 - Stan w badanym oku, który wymaga przewlekłego, jednoczesnego miejscowego leczenia oka lub systemowego podawania kortykosteroidów;
 - Ciśnienie krwi SBP >160 mm Hg lub DBP >100 mm Hg w momencie skriningu;
 - Stosowanie lub potrzeba stosowania leków ogólnoustrojowych, które znane są z toksycznego wpływu na soczewkę, siatkówkę lub nerw wzroku, w tym deferoksamina, chlorochina/hydroksychlorochina, tamoksyfen, fenotiazyna, ethambutol;
 - Znana nadwrażliwość na ranibizumab lub którykolwiek składnik preparatu zawierającego ranibizumab lub fluoresceinę;
 - Ciąża lub karmienie piersią;
 - Kobiety w wieku rozrodczym;
 - Brak możliwości przestrzegania procedur w trakcie badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Parametr	RAN	LPC
Liczebność populacji, N	307	77
Wiek pacjentów, lata , n (%)	<55	80 (26,1)
	55-64	151 (49,2)
	65-74	69 (22,5)
	≤ 75	7 (2,3)
	Kobiety	168 (54,7)
Rasa, n (%)	chińska	307 (100)
		77 (100)

Cukrzyca, n (%)	I typu	3 (1,0)	1 (1,3)
	II typu	304 (99,0)	76 (98,7)
Typ DME	Ogniskowe	111 (36,2)	23 (29,9)
	Rozlane	36 (11,7)	6 (7,8)
	O strukturze plastra miodu (<i>honeycomb</i>)	67 (21,8)	22 (33,8)
	Płatkowe (<i>petaloid</i>)	93 (30,3)	26 (33,8)
Czas od diagnozy DME w latach , średnia (SD)		1,31 (2,01)	1,10 (1,47)
Czas od diagnozy w latach, n (%)	≤0,25	103 (33,6)	29 (37,7)
	>0,25 - <1,0	83 (27,0)	21 (27,3)
	≥1,0	121 (39,4)	27 (35,1)
Widoczne cysty, n (%)	Nie	3 (1,0)	1 (1,3)
	Tak	304 (99,0)	75 (97,4)
Nasilenie retinopatii cukrzycowej wg ETDRS, n (%)	10-12	0 (0)	0 (0)
	14-53	268 (87,3)	63 (81,8)
	60-85	36 (11,7)	12 (15,6)
	98,99, 0 lub brak danych	3 (1,0)	2 (2,6)
Nasilenie retinopatii cukrzycowej wg ETDRS w pogrupach pacjentów n (%)	≥ umiarkowana NPDR (10-43)	231 (75,2)	54 (70,1)
	Umiarkowana do ciężkiej NPDR lub gorzej (47-85)	73 (23,8)	21 (27,3)
	Brak danych	3 (1,0)	2 (2,6)
HbA1c [%], średnia (SD)		7,44 (1,16)	7,30 (1,05)
BCVA (liczba liter w skali ETDRS), średnia (SD)		59,6 (10,53)	58,2 (9,43)
Pacjenci z ostrością wzroku > 73 liter, n (%)			
Grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT w μm), średnia (SD)		473,4 (166,13)	475 (161,52)
Ciśnienie wewnątrzgałkowe, średnia (SD)		15,4 (3,22)	15,0 (3,46)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	RAN + sham LPC		
	Ranibizumab 0,5 mg stosowany we wstrzyknięciu do ciała szklistego: jedno wstrzyknięcie na miesiąc, aż do uzyskania stabilnych wyników BCVA w co najmniej trzech kolejnych comiesięcznych wizytach. Dodatkowo pacjenci otrzymywali pozorowaną LPC w dniu 1., a następnie w odstępach co najmniej 3-miesięcznych, jeżeli wg lekarza oceniającego było to konieczne.		
	LPC +sham RAN		

	<p>Fotokoagulację laserową przeprowadzono 1. dnia, a jeżeli było to wymagane, to pierwsza laseroterapię podzielono na 2 sesje, w odstępie 4 tyg. Kolejne LPC były prowadzone zgodnie z wytycznymi ETDRS w odstępach nie krótszych niż co 3 mies. od poprzedniej laseroterapii, jeżeli wg opinii badacza było to konieczne (maksymalnie 4 zabiegi LPC w ciągu badania).</p> <p>Dodatkowo pacjenci otrzymywali pozorowaną iniekcję do ciała szklanego w takim samym schemacie, jak terapia RAN.</p>	
Sposób podawania leku	AFL: Wstrzyknięcie do ciała szklanego; LPC: laseroterapia	
Okres leczenia/obserwacji	12 miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych[^]		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości wyjściowej, wyrażona w postaci liczby odczytanych przez pacjentów liter z tablic ETDRS.	MD (95% CI), p
Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowej.	MD (95% CI), p
≥2 stopniowa poprawa w w skali DRSS (ang. <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano ≥2 stopniową poprawę w skali oceniającej retinopatię cukrzycową.	n (%) OR (95% CI), p
Poprawa BCVA o ≥ 15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano poprawę ostrości wzroku BCVA o ≥15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS.	n (%) OR (95% CI), p
Pogorszenie BCVA o ≥15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano pogorszenie ostrości wzroku BCVA o ≥15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS z odległości 4 metrów.	n (%) OR (95% CI), p
Liczba iniekcji doszkliskowych	Średnia (SD) lub mediana liczby wykonanych iniekcji doszkliskowych do 52 tyg., podczas 56-96 tyg. oraz do 96 tygodni badania	WMD (95% CI), p
Zgony	Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zmarli podczas 12 miesięcy badania.	n (%) OR (95% CI), p
Rezygnacja z badania ogółem/ z powodu zdarzeń niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem tj. z różnych przyczyn oraz rezygnacja pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 12 miesięcy badania.	n (%) OR (95% CI), p
Pozostałe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Okulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem podczas 12 mies. okresu obserwacji; ▪ Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem podczas 12 mies. okresu obserwacji; ▪ Poszczególne ciężkie okulistyczne zdarzenia niepożądane (zaćma); 	n (%) OR (95% CI), p

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poszczególne oczne zdarzenia niepożądane (wylew spojówkowy, mety w ciele szklistym, zaćma, wzrost ciśnienia śródgałkowego, ból oka) ▪ Poszczególne nieokulistyczne zdarzenia niepożądane (anemia, wymioty, zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zwiększony poziom hemoglobiny glikozylowanej, cukrzyca, ból pleców, ból głowy, kaszel, nadciśnienie). <p>Wyniki przedstawiono 12 miesięcy badania.</p>
--	--

[^] W zestawieniu uwzględniono wyłącznie punkty końcowe umożliwiające wykonanie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla BRO vs RAN

12.5.2.4. Badanie VISTA

Tabela 41. Charakterystyka badania VISTA (AFL vs LPC)

Badanie	VISTA
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 54 ośrodki (Stany Zjednoczone)
Metodyka	
Typ badania	Prospektywne badanie II fazy z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepienie (<i>double-masked</i>)
Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do trzech grup interwencyjnych: aflibercept 2q4† (N=154) vs aflibercept 2q8 (N=151) vs fotokoagulacja laserowa (N=154) za pomocą systemu IVRS lub IWRS, stratyfikacja ze względu na zawał mięśnia sercowego lub udar w wywiadzie.
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>): procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, głównymi badaczami, sponsorem badania. Badacz, który podawał doszkliskowe iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiony. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii, jak również konieczność przeprowadzenia kolejnej LPC lub terapii ratunkowej, przeprowadzał zaślepiiony badacz.
Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia, że 52-tyg. terapia z zastosowaniem afliberceptu (AFL) wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z fotokoagulacją laserową (LPC) w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w stosunku do wartości wyjściowej.
Wielkość próby	Założono, że wielkość próby wynosząca 92 oczu na grupę pozwoli na wykrycie różnic pomiędzy AFL, a LPC z 90% mocą statystyczną w odniesieniu do średniej zmiany BCVA względem wartości wyjściowych dla dwustronnego poziomu istotności (ang. <i>two-sided test</i>) wynoszącej 2,5%, przy założeniu 7-literowej różnicy pomiędzy AFL a LPC wraz z odchyleniem standardowym (SD) na poziomie 10 liter dla AFL oraz 16 liter dla LPC. Planowano włączyć 125-134 pacjentów w każdej grupie uwzględniając 25%-30% wskaźnik rezygnacji (<i>drop-out rate</i>).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) po 52 tygodniach wyrażona jako średnia zmiana ilości liter odczytanych na tablicy ETDRS po 52 tyg. względem wartości wyjściowych;

	<p>II-rzędowe: średnia zmiana BCVA po 100 tyg. względem wartości wyjściowych, odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę BCVA ≥ 10 liter lub ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych, odsetek pacjentów, u których odnotowano pogorszenie BCVA ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych; średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) po 52 tyg. oraz 100 tyg. względem wartości wyjściowych, ≥ 2-stopniowa poprawa wg DRSS (skala do oceny progresji retinopatii cukrzycowej);</p> <p>Profil bezpieczeństwa: utraty z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych po 52 tyg.) zdarzenia niepożądane ogółem: AEs okulistyczne oraz AEs nieokulistyczne, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane z podziałem na okulistyczne oraz nieokulistyczne; zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (krwotok spojówkowy, krwotok w obrębie siatkówki, neowaskularyzacja siatkówki, nieprawidłowy wynik testu ostrości widzenia, krwotok do ciała szklistego, retinopatia cukrzycowa, zapalenie wewnątrzgałkowe); poszczególne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.</p>
<p>Analiza ITT</p>	<p>Niezachowana w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.</p> <p>Skuteczność: populacja FAS (ang. <i>full analysis set</i>) uwzględniającej wszystkich pacjentów poddanych leczeniu, dla których dostępny był co najmniej jeden wynik <i>post-baseline</i> (AFL: 151 pts. (98,1%) vs LPC: 154pts. (98,7%));</p> <p>Bezpieczeństwo: populacja SAS (<i>safety analysis set</i>) obejmującej pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie i dla których były dostępne wyniki (AFL: 152 pts. (98,7%) vs 154 pts. (98,7%)).</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Poniżej przedstawiono przyczyny utraty pacjentów z badania w poszczególnych grupach podczas:</p> <p>52 tyg. terapii:</p> <p>Aflibercept 2 mg (AFL): 10 pacjentów (6,5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane: 2 (1,3%) - Zgon: 0 (0%) - Wycofania zgody na udział w badaniu: 5 (3,2%) - Utrata z okresu <i>follow-up</i>: 2 (1,3%) - Inne: 1 (0,6%) <p>Fotokoagulacja laserowa (LPC): 11 pacjentów (7,1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane: 3 (1,9%) - Zgon: 1 (0,6%) - Wycofania zgody na udział w badaniu: 4 (2,6%) - Utrata z okresu <i>follow-up</i>: 1 (0,6%) - Inne: 2 (1,3%) <p>100 tyg. terapii:</p> <p>Aflibercept 2 mg (AFL): 27 pacjentów (17,5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane: 4 (2,6%) - Zgon: 5 (3,2%) - Wycofania zgody na udział w badaniu: 11 (7,1%) - Utrata z okresu <i>follow-up</i>: 5 (3,2%) - Inne: 2 (1,3%) <p>Fotokoagulacja laserowa (LPC): 23 pacjentów (14,7%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane: 5 (3,2%) - Zgon: 3 (1,9%) - Wycofania zgody na udział w badaniu: 9 (5,8%) - Utrata z okresu <i>follow-up</i>: 2 (1,3%) - Inne: 4 (2,6%).
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Bayer HealthCare</p>
<p>Publikacje do badania/inne źródła</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje pełnotekstowe włączona do przeglądu: Korobelnik 2014 [42] ▪ Publikacje do badania wyłączone z przeglądu [63, 66, 6768, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76].

Identyfikatory badania	NCT01363440
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli pacjenci (≥ 18 lat), którzy podpisali zgodę na udział w badaniu; ▪ Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2; ▪ Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), obejmujący centrum plamki, zdefiniowane jako pogrubienie siatkówki obejmującej centralny obszar o średnicy 1 mm w badaniu OCT; ▪ Pogorszenie ostrości wzroku z powodu DME w oku badanym: BCVA między 73 a 24 literami, przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (20/40–20/320 na tablicach Snellena); ▪ Pacjenci chętni i zdolni do udziału w wizytach w klinice oraz do przeprowadzenia procedur związanych z badaniem. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zabieg witreoretinalny w wywiadzie, w tym kłamrowanie twardówki (<i>scleral buckling</i>) w badanym oku; ▪ Fotokoagulacja laserowa (PRP lub plamki) w badanym oku w ciągu 90 dni od dnia 1.; ▪ Więcej niż 2 zabiegi laserowe plamki w badanym oku w wywiadzie lub wg opinii badacza pacjent nie będzie czerpał potencjalnych korzyści z terapii laserem (np. jeżeli w przeszłości wykonano zbyt wiele zabiegów laserem); ▪ Wewnątrzgałkowe lub okołococzne podanie kortykosteroidów w badanym oku w ciągu 120 dni od dnia 1.; ▪ Stosowanie leków antyangiogennych (pegaptanib sodu, bewacyzumab, ranibizumab, itp.) W którymkolwiek z oczu w ciągu 90 dni od dnia 1.; ▪ Aktywna proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PDR) w badanym oku; ▪ Idiopatyczne lub autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej w badanym oku w wywiadzie; ▪ Operacja zaćmy w badanym oku w ciągu 90 dni od dnia 1.; ▪ Afakia w badanym oku; ▪ Kapsulotomia laserowa YAG w badanym oku w ciągu 30 dni od dnia 1.; ▪ Jakiegokolwiek wewnątrzgałkowego zabiegu chirurgicznego w badanym oku w ciągu 90 dni od dnia 1.; ▪ Trakcja szliskowo-plamkowa lub błona nasiatkówkowa w badanym oku widoczna w badaniu biom kroskopowym lub OCT, które uważa się że wpływają na widzenie centralne; ▪ Obecna neowaskularyzacja tęczówki, krwotok do ciała szklistego lub trakcyjne odwarstwienie siatkówki w badanym oku; ▪ Przedsiatkówkowe zwłóknienie obejmujące plamkę w badanym oku; ▪ Uszkodzenie strukturalne centrum plamki w badanym oku, które może wykluczać poprawę BCVA; ▪ Ślad po zapaleniu wewnątrzgałkowym w badanym oku; ▪ Potwierdzona infekcja w tym zapalenie powiek, rogówki, twardówki lub spojówek w obu oczach; ▪ Niekontrolowana jaskra w badanym oku lub zabieg filtracyjny w jaskrze w wywiadzie lub potrzeba wykonania tego zabiegu w przyszłości w badanym oku; ▪ Ciśnienie wewnątrzgałkowe ≥ 25 mmHg w badanym oku; ▪ Inna niż DME choroba współistniejąca w badanym oku, która mogłaby zagrażać ostrości widzenia, wymagająca interwencji medycznej lub chirurgicznej w trakcie trwania badania lub mogąca wpłynąć na interpretację wyników (włączając RVO, odwarstwienie siatkówki, otwór w plamce lub neowaskularyzację naczyniówkową z jakiegokolwiek przyczyny); ▪ Jedno funkcjonalne oko, nawet jeżeli spełnia pozostałe kryteria kwalifikacji do badania; ▪ Niewystarczająca przejrzystość elementów załamujących światło w oku do wykonania obrazów dna oka i OCT; ▪ Obecne leczenie poważnych infekcji ogólnoustrojowych; ▪ Podawanie ogólnoustrojowe czynników antyangiogennych w ciągu 180 dni przed dniem 1; ▪ Niekontrolowana cukrzyca w opinii badacza; ▪ Niekontrolowane ciśnienie krwi (definiowane jako SBP >160 mmHg, DBP >95 mmHg, podczas gdy pacjent siedzi); ▪ W wywiadzie udar naczyniowy mózgu i/lub zawał serca w ciągu 180 dni przed dniem 1.; ▪ Niewydolność nerek wymagająca dializ lub przeszczepu nerki; ▪ W wywiadzie inna choroba, zaburzenie metaboliczne, wynik badania fizykalnego lub laboratoryjnego wskazujący na rozpoznanie choroby lub stanu przeciwwskazującego do stosowania badanego leku, który mógłby wpłynąć na interpretację wyników badania lub powstanie u pacjenta powikłań wysokiego ryzyka; 	

- Cięża lub karmienie piersią;
- Kobiety w wieku rozrodczym z pozytywnym lub brakiem testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia;
- Aktywni seksualnie mężczyźni lub kobiety w wieku rozrodczym niechętni do stosowania odpowiedniej antykoncepcji w trakcie trwania badania;
- Alergia na fluoresceinę;
- Nadwrażliwość na badany lek lub substancje pomocnicze;
- Udział w innym badaniu oceniającym jakikolwiek inny lek (z wyjątkiem witamin i minerałów) lub urządzenie w ciągu 30 dni przed wizytą skринingową.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Parametr	AFL (2q8) [†]	LPC
Liczebność populacji, N	151	154
Średnia wieku w latach (SD)	63,1 (9,4)	61,7 (8,7)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	78 (51,7)*
	Kobiety	73 (48,3)
Rasa, n (%)	Biała	125 (82,8)
	Czarna / Afro-amerykanie	19 (12,6)
	Azjaci	2 (1,3)
	Inna [^]	5 (3,3)
Średni poziom HbA1c, % (SD)	7,9 (1,6)	7,6 (1,7)
Pacjenci z HbA1c >8%, n (%)	57 (37,7)	45 (29,2)
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD)	17,6 (11,5)	17,2 (9,5)
BCVA (liczba liter w skali ETDRS), średnia (SD)	59,4 (10,9)	59,7 (10,9)
Grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT w μm), średnia (SD)	479 (154)	483 (153)
Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF, n (%)	68 (45,0)	63 (40,9)
Średnia liczba punktów w skali NEI VFQ-25, średnia (SD)	70,5 (17,1)	68,7 (18,1)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; † Pacjenci zostali zrandomizowani do 1 z 3 grup: AFL (2q8), AFL (2q4) i LPC, ze względu na zakres niniejszej analizy nie uwzględniono ramienia AFL (2q4) – nieadekwatna interwencja; ^ Indianin amerykański lub mieszkaniec Alaski, rdzenny Hawajczyk lub inny mieszkaniec wysp Pacyfiku oraz osoby niezgłoszone

Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	<p>Aflibercept (2q8): w dawce 2 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego: jedno wstrzyknięcie na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach (<i>baseline</i>, 4., 8., 12., 16. tygodniu), a następnie jedno wstrzyknięcie co 8 tyg. (24–148 tyg.). Pozorowane iniekcje do ciała szklistego rozpoczęto w 20 tyg. na naprzemiennych wizytach, na których nie było planowane podanie aktywnego leczenia. Dodatkowo pacjenci otrzymali pozorowaną LPC podczas <i>baseline</i> oraz wizyty, na której zostały spełnione kryteria do ponownej terapii laserem‡ (rozpoczęcie w 12 tyg. i nie częściej niż co 12 tyg.).</p> <p>Fotokoagulacja laserowa (LPC) przeprowadzono w oparciu o zmodyfikowany protokół ETDRS na początku badania oraz podczas wizyt, na których były spełnione kryteria ponownego leczenia (nie częściej niż co 12 tyg.)‡.</p>

	Pozorowaną iniekcją do ciała szklistego wykonywano co 4 tyg. (od <i>baseline</i> do 48 tyg.). Ponadto pacjenci otrzymali terapię AFL, w razie potrzeby podczas 3 roku.
Terapia ratunkowa	<p>Pacjenci mogli dodatkowo otrzymać terapię ratunkową, począwszy od 24 tyg., jeżeli ostrość wzroku uległa pogorszeniu o ≥ 10 liter na dwóch kolejnych wizytach lub o ≥ 15 na każdej pierwszej wizycie od najlepszego poprzedniego pomiaru i BCVA była gorsza od wartości z pomiaru <i>baseline</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupa AFL: fotokoagulacja laserowa → 1 pacjent (0,7%) podczas 52 tyg. oraz 13 pacjentów (8,6%) podczas 100 tyg. leczenia; ▪ Grupa LPC: AFL 2 mg we wstrzyknięciu do ciała szklistego: jedno wstrzyknięcie co 8 tyg. po początkowych pięciu iniekcjach, które wykonywano co 4 tyg. → 48 pacjentów (31,2%) podczas 52 tyg. oraz 63 pacjentów (40,9%) podczas 100 tyg. leczenia
Sposób podawania leku	AFL: Wstrzyknięcie do ciała szklistego; LPC: laseroterapia
Okres leczenia	148 tygodni
Okres obserwacji	148 tygodni

‡ Kryterium ponownego leczenia laserem była obecność klinicznie znaczącego obrzęku plamki (ang. *Clinically significant macular edema*) definiowanego zgodnie z kryteriami ETDRS jako: 1) obrzęk siatkówki lub wysięki twarde zlokalizowane do ≤ 500 μ m od dołeczka z towarzyszącym pogrubieniem siatkówki, 2) pogrubienie siatkówki na obszarze ≥ 1 DA (ang. *disc area*), jeśli którakolwiek jego część znajduje się w obszarze ≤ 1 średnicy tarczy nerwu wzrokowego (ang. *Disc Diameter*, DD) od dołeczka.

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych[^]

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości wyjściowej, wyrażona w postaci liczby odczytanych przez pacjentów liter z tablic ETDRS.	MD (95% CI), p
Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowej.	MD (95% CI), p
≥ 2 stopniowa poprawa w w skali DRSS (ang. <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano ≥ 2 stopniową poprawę w skali oceniającej retinopatię cukrzycową.	n (%) OR (95% CI), p
Poprawa BCVA o ≥ 15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano poprawę ostrości wzroku BCVA o ≥ 15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS.	n (%) OR (95% CI), p
Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano pogorszenie ostrości wzroku BCVA o ≥ 15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS z odległości 4 metrów.	n (%) OR (95% CI), p
Liczba iniekcji doszkliskowych	Średnia (SD) lub mediana liczby wykonanych iniekcji doszkliskowych do 52 tyg., podczas 56-96 tyg. oraz do 96 tygodni badania	WMD (95% CI), p
Zgony	Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zmarli podczas 12 miesięcy badania.	n (%) OR (95% CI), p

Rezygnacja z badania ogółem/ z powodu zdarzeń niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem tj. z różnych przyczyn oraz rezygnacja pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 12 miesięcy badania.	n (%) OR (95% CI), p
Pozostałe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Okulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem podczas 12 mies. okresu obserwacji; ▪ Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem podczas 12 mies. okresu obserwacji; ▪ Poszczególne ciężkie okulistyczne zdarzenia niepożądane (zaćma); ▪ Poszczególne oczne zdarzenia niepożądane (wylew spojówkowy, mety w ciele szklistym, zaćma, wzrost ciśnienia śródgałkowego, ból oka) ▪ Poszczególne nieokulistyczne zdarzenia niepożądane (anemia, wymioty, zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zwiększony poziom hemoglobiny glikozylowanej, cukrzyca, ból pleców, ból głowy, kaszel, nadciśnienie). <p>Wyniki przedstawiono 12 miesięcy badania.</p>	n (%) OR (95% CI), p

[^] W zestawieniu uwzględniono wyłącznie punkty końcowe umożliwiające wykonanie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla BRO vs RAN

12.5.2.5. Badanie VIVID

Tabela 42. Charakterystyka badania VIVID (AFL vs LPC)

Badanie	VIVID
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 73 ośrodki (Europa, Japonia, Stany Zjednoczone)
Metodyka	
Typ badania	Prospektywne badanie II fazy z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepienie (<i>double-masked</i>)
Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do trzech grup interwencyjnych: aflibercept 2q4† (N=136) vs aflibercept 2q8 (N=135) vs fotokoagulacja laserowa (N=132), za pomocą systemu IVRS lub IWRS, stratyfikacja ze względu na region geograficzny (Europa/Australia vs Japonia).
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>): procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, głównymi badaczami, sponsorem badania. Badacz, który podawał doszkliskowe iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiony. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii, jak również konieczność przeprowadzenia kolejnej LPC lub terapii ratunkowej, przeprowadzał zaślepiony badacz.
Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia, że 52-tyg. terapia z zastosowaniem afliberceptu (AFL) wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z fotokoagulacją laserową (LPC) w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w stosunku do wartości wyjściowej.

<p>Wielkość próby</p>	<p>Założono, że wielkość próby wynosząca 92 oczu na grupę pozwoli na wykrycie różnic pomiędzy AFL, a LPC z 90% mocą statystyczną w odniesieniu do średniej zmiany BCVA względem wartości wyjściowych dla dwustronnego poziomu istotności (ang. <i>two-sided test</i>) wynoszącej 2,5%, przy założeniu 7-literowej różnicy pomiędzy AFL a LPC wraz z odchyleniem standardowym (SD) na poziomie 10 liter dla AFL oraz 16 liter dla LPC. Planowano włączyć 125-134 pacjentów w każdej grupie uwzględniając 25%-30% wskaźnik rezygnacji (<i>drop-out rate</i>).</p>
<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p>I-rzędowe: średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) po 52 tygodniach wyrażona jako średnia zmiana ilości liter odczytanych na tablicy ETDRS po 52 tyg. względem wartości wyjściowych; II-rzędowe: średnia zmiana BCVA po 100 tyg. względem wartości wyjściowych, odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę BCVA ≥ 10 liter lub ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych, odsetek pacjentów, u których odnotowano pogorszenie BCVA ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych; średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) po 52 tyg. oraz 100 tyg. względem wartości wyjściowych, ≥ 2-stopniowa poprawa wg DRSS (skala do oceny progresji retinopatii cukrzycowej); Profil bezpieczeństwa: utraty z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych po 52 tyg.) zdarzenia niepożądane ogółem: AEs okulistyczne oraz AEs nieokulistyczne, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane z podziałem na okulistyczne oraz nieokulistyczne; zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (krwotok spojówkowy, krwotok w obrębie siatkówki, neowaskularyzacja siatkówki, nieprawidłowy wynik testu ostrości widzenia, krwotok do ciała szklanego, retinopatia cukrzycowa, zapalenie wewnątrzgałkowe); poszczególne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.</p>
<p>Analiza ITT</p>	<p>Niezachowana w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa. Skuteczność: populacja FAS (ang. <i>full analysis set</i>) uwzględniającej wszystkich pacjentów poddanych leczeniu, dla których dostępny był co najmniej jeden wynik <i>post-baseline</i> (AFL: 135 (100%) vs LPC: 132 pts (97,8%)); Bezpieczeństwo: populacja SAS (<i>safety analysis set</i>) obejmującej pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie i dla których były dostępne wyniki (AFL: 135 (100%) vs LPC: 133 pts (98,5%)).</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Poniżej przedstawiono przyczyny utraty pacjentów z badania w poszczególnych grupach podczas:</p> <p>52 tyg. terapii: Aflibercept 2 mg (AFL): 15 pacjentów (11,1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane: 3 (2,2%) - Zgon: 5 (3,7%) - Brak skuteczności: 0 (0%) - Wycofania zgody na udział w badaniu: 2 (1,5%) - Naruszenie protokołu badania: 1 (0,7%) - Utrata z okresu <i>follow-up</i>: 4 (3,0%) - Inne: 0 (0%)** <p>Fotokoagulacja laserowa (LPC): 20 pacjentów (14,8%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane: 8 (5,9%) - Zgon: 0 (0%) - Brak skuteczności: 1 (0,7%) - Wycofania zgody na udział w badaniu: 7 (5,2%) - Naruszenie protokołu badania: 2 (1,5%) - Utrata z okresu <i>follow-up</i>: 0 (0%) - Inne: 2 (1,5%)** <p>100 tyg. terapii: Aflibercept 2 mg (AFL): 25 pacjentów (18,5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane: 8 (5,9%)

	<ul style="list-style-type: none"> - Zgon: 6 (4,4%) - Brak skuteczności: 1 (0,7%) - Wycofania zgody na udział w badaniu: 5 (3,7%) - Naruszenie protokołu badania: 1 (0,7%) - Utrata z okresu <i>follow-up</i>: 4 (3,0%) - Inne: 2 (1,5%)** <p>Fotokoagulacja laserowa (LPC): 30 pacjentów (22,2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane: 10 (7,4%) - Zgon: 0 (0,0%) - Brak skuteczności: 1 (0,7%) - Wycofania zgody na udział w badaniu: 14 (10,4%) - Naruszenie protokołu badania: 2 (1,5%) - Utrata z okresu <i>follow-up</i>: 1 (0,7%) - Inne: 2 (1,5%)**
Źródła finansowania	Bayer HealthCare
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje pełnotekstowe włączona do przeglądu: <i>Korobelnik 2014</i> [42] ▪ Publikacje do badania wyłączone z przeglądu [63, 66, 6768, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76].
Identyfikatory badania	NCT01331681
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli pacjenci (≥ 18 lat), którzy podpisali zgodę na udział w badaniu; ▪ Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2; ▪ Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), obejmujący centrum plamki, zdefiniowane jako pogrubienie siatkówki obejmującej centralny obszar o średnicy 1 mm w badaniu OCT; ▪ Pogorszenie ostrości wzroku z powodu DME w oku badanym: BCVA między 73 a 24 literami, przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (20/40–20/320 na tablicach Snellena); ▪ Centralna grubość siatkówki ≥300 µm; ▪ Pacjenci chętni i zdolni do udziału w wizytach w klinice oraz do przeprowadzenia procedur związanych z badaniem. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schorzenie oczne z gorszą prognozą, która dotyczy oka nie biorącego udziału w badaniu; ▪ Zabieg witreoretinalny w wywiadzie, w tym klamrowanie twardówki (<i>scleral buckling</i>) w badanym oku; ▪ Fotokoagulacja laserowa (PRP lub plamki) w badanym oku w ciągu 90 dni od dnia 1.; ▪ Więcej niż 2 zabiegi laserowe plamki w badanym oku w wywiadzie lub wg opinii badacza pacjent nie będzie czerpał potencjalnych korzyści z terapii laserem (np. Jeżeli w przeszłości wykonano zbyt wiele zabiegów laserem); ▪ Wewnątrzgałkowe lub okołococzne podanie kortykosteroidów w badanym oku w ciągu 120 dni od dnia 1.; ▪ Stosowanie leków antyangiogennych (pegaptanib sodu, bewacyzumab, ranibizumab, itp.) w którymkolwiek z oczu w ciągu 90 dni od dnia 1.; ▪ Aktywna PDR w badanym oku; ▪ Idiopatyczne lub autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej w badanym oku w wywiadzie; ▪ Operacja zaćmy w badanym oku w ciągu 90 dni od dnia 1.; ▪ Afakia w badanym oku; ▪ Kapsułotomia laserowa YAG w badanym oku w ciągu 30 dni od dnia 1.; ▪ Jakikolwiek wewnątrzgałkowy zabieg chirurgiczny w badanym oku w ciągu 90 dni od dnia 1.; ▪ Trakcja szliskowo-plamkowa lub błona nasiatkówkowa w badanym oku widoczna w badaniu biom kroskopowym lub OCT, które uważa się że wpływają na widzenie centralne; ▪ Obecna neowaskularyzacja tęczówki, krwotok do ciała szklistego lub trakcyjne odwarstwienie siatkówki w badanym oku; ▪ Przedsiatkówkowe zwłóknienie obejmujące plamkę w badanym oku; ▪ Uszkodzenie strukturalne centrum plamki w badanym oku, które może wykluczać poprawę BCVA; ▪ Ślad po zapaleniu wewnątrzgałkowym w badanym oku; 	

- Potwierdzona infekcja w tym zapalenie powiek, rogówki, twardówki lub spojówek w obu oczach;
- Niekontrolowana jaskra w badanym oku lub zabieg filtracyjny w jaskrze w wywiadzie lub potrzeba wykonania tego zabiegu w przyszłości w badanym oku;
- Ciśnienie wewnątrzgałkowe ≥ 25 mmHg w badanym oku;
- Krótkowzroczność w przypadku, gdy ekwiwalent sferyczny wynosi ≥ 8 dioptrii w przypadku wcześniejszej jakiegokolwiek możliwej wady refrakcji lub chirurgii zaćmy;
- Inna niż DME choroba współistniejąca w badanym oku, która mogłaby zagrażać ostrości widzenia, wymagająca interwencji medycznej lub chirurgicznej w trakcie trwania badania lub mogąca wpłynąć na interpretację wyników (włączając RVO, odwarstwienie siatkówki, otwór w plamce lub neowaskularyzację naczyńkową z jakiegokolwiek przyczyny);
- Jedno funkcjonalne oko, nawet jeżeli spełnia pozostałe kryteria kwalifikacji do badania;
- Niewystarczająca przejrzystość elementów załamujących światło w oku do wykonania obrazów dna oka i OCT;
- Obecne leczenie poważnych infekcji ogólnoustrojowych;
- Podawanie ogólnoustrojowe czynników antyangiogennych w ciągu 180 dni przed dniem 1;
- Niekontrolowana cukrzyca definiowana jako $HbA1c > 12\%$;
- Niekontrolowane ciśnienie krwi (definiowane jako $SBP > 160$ mmHg, $DBP > 95$ mmHg, podczas gdy pacjent siedzi);
- W wywiadzie udar naczyniowy mózgu i/lub zawał serca w ciągu 180 dni przed dniem 1.;
- Niewydolność nerek wymagająca dializ lub przeszczepu nerki;
- W wywiadzie inna choroba, zaburzenie metaboliczne, wynik badania fizykalnego lub laboratoryjnego wskazujący na rozpoznanie choroby lub stanu przeciwwskazującego do stosowania badanego leku, który mógłby wpłynąć na interpretację wyników badania lub powstanie u pacjenta powikłań wysokiego ryzyka;
- Ciąża lub karmienie piersią;
- Kobiety w wieku rozrodczym z pozytywnym lub brakiem testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia;
- Aktywni seksualnie mężczyźni lub kobiety w wieku rozrodczym niechętni do stosowania odpowiedniej antykoncepcji w trakcie trwania badania;
- Alergia na fluoresceinę;
- Udział w innym badaniu oceniającym jakikolwiek inny lek (z wyjątkiem witamin i minerałów) lub urządzenie w ciągu 30 dni przed wizytą skringingową.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Parametr	AFL (2q8) [†]	LPC
Liczebność populacji, N	135	132
Średnia wieku w latach (SD)	64,2 (7,8)	63,9 (8,6)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	88 (65,2)
	Kobiety	47 (34,8)
Rasa, n (%)	Biała	106 (78,5)
	Czarna / Afro-amerykanie	1 (0,7)
	Azjaci	27 (20,0)
	Inna [^]	1 (0,7)
Średni poziom HbA1c, % (SD)	7,7 (1,4)	7,7 (1,3)
Pacjenci z HbA1c >8%, n (%)	44 (32,6)	42 (31,8)
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD)	14,1 (8,9)	14,5 (9,8)

BCVA (liczba liter w skali ETDRS), średnia (SD)	58,8 (11,2)	60,8 (10,6)
Grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT w μm), średnia (SD)	518 (147)	540 (152)
Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF, n (%)	15 (11,1)	13 (9,8)
Średnia liczba punktów w skali NEI VFQ-25, średnia (SD)	71,2 (17,8)	77,5 (15,2)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; † Pacjenci zostali zrandomizowani do 1 z 3 grup: AFL (2q8), AFL (2q4) i LPC, ze względu na zakres niniejszej analizy nie uwzględniono ramienia AFL (2q4) – nieadekwatna interwencja; ^Uwzględniono pacjentów wielorasowych; ** W tym uwzględniono przerwanie leczenia z powodu decyzji lekarza i procedury terapeutycznej

Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	<p>Aflibercept (2q8): w dawce 2 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego: jedno wstrzyknięcie na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach (<i>baseline</i>, 4., 8., 12., 16. tygodniu), a następnie jedno wstrzyknięcie co 8 tyg. (24–148 tyg.). Pozorowane iniekcje do ciała szklistego rozpoczęto w 20 tyg. na naprzemiennych wizytach, na których nie było planowane podanie aktywnego leczenia. Dodatkowo pacjenci otrzymali pozorowaną LPC podczas <i>baseline</i> oraz wizyty, na której zostały spełnione kryteria do ponownej terapii laserem[‡] (rozpoczęcie w 12 tyg. i nie częściej niż co 12 tyg.).</p> <p>Fotokoagulacja laserowa (LPC) przeprowadzono w oparciu o zmodyfikowany protokół ETDRS na początku badania oraz podczas wizyt, na których były spełnione kryteria ponownego leczenia (nie częściej niż co 12 tyg.)[‡]. Pozorowaną iniekcję do ciała szklistego wykonywano co 4 tyg. (od <i>baseline</i> do 48 tyg.). Ponadto pacjenci otrzymali terapię AFL, w razie potrzeby podczas 3 roku.</p>
Leczenie towarzyszące	<p>Terapia ratunkowa:</p> <p>Pacjenci mogli dodatkowo otrzymać terapię ratunkową, począwszy od 24 tyg., jeżeli ostrość wzroku uległa pogorszeniu o ≥ 10 liter na dwóch kolejnych wizytach lub o ≥ 15 na każdej pierwszej wizycie od najlepszego poprzedniego pomiaru i BCVA była gorsza od wartości z pomiaru <i>baseline</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupa AFL: fotokoagulacja laserowa \rightarrow 11 pacjentów (8,1%) podczas 52 tyg. oraz 15 pacjentów (11,1%) podczas 100 tyg. leczenia; ▪ Grupa LPC: AFL 2 mg we wstrzyknięciu do ciała szklistego: jedno wstrzyknięcie co 8 tyg. po początkowych pięciu iniekcjach, które wykonywano co 4 tyg. \rightarrow 32 pacjentów (24,1%) podczas 52 tyg. oraz 46 pacjentów (34,6%) podczas 100 tyg. leczenia
Sposób podawania leku	AFL: Wstrzyknięcie do ciała szklistego; LPC: laseroterapia
Okres leczenia	148 tygodni
Okres obserwacji	148 tygodni

[‡] Kryterium ponownego leczenia laserem była obecność klinicznie znaczącego obrzęku plamki (ang. *Clinically significant macular edema*) definiowanego zgodnie z kryteriami ETDRS jako: 1) obrzęk siatkówki lub wysięki twarde zlokalizowane do $\leq 500 \mu\text{m}$ od dołeczka z towarzyszącym pogrubieniem siatkówki, 2) pogrubienie siatkówki na obszarze ≥ 1 DA (ang. *disc area*), jeśli którakolwiek jego część znajduje się w obszarze ≤ 1 średnicy tarczy nerwu wzrokowego (ang. *Disc Diameter*, DD) od dołeczka.

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych [^]		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości wyjściowej, wyrażona w postaci liczby odczytanych przez pacjentów liter z tablic ETDRS.	MD (95% CI), p

Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowej.	MD (95% CI), p
≥2 stopniowa poprawa w w skali DRSS (ang. <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano ≥2 stopniową poprawę w skali oceniającej retinopatię cukrzycową.	n (%) OR (95% CI), p
Poprawa BCVA o ≥ 15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano poprawę ostrości wzroku BCVA o ≥15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS.	n (%) OR (95% CI), p
Pogorszenie BCVA o ≥15 liter	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano pogorszenie ostrości wzroku BCVA o ≥15 liter odczytywanych przy użyciu tablic ETDRS z odległości 4 metrów.	n (%) OR (95% CI), p
Liczba iniekcji doszklistkowych	Średnia (SD) lub mediana liczby wykonanych iniekcji doszklistkowych do 52 tyg., podczas 56-96 tyg. oraz do 96 tygodni badania	WMD (95% CI), p
Zgony	Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zmarli podczas 12 miesięcy badania.	n (%) OR (95% CI), p
Rezygnacja z badania ogółem/ z powodu zdarzeń niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem tj. z różnych przyczyn oraz rezygnacja pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 12 miesięcy badania.	n (%) OR (95% CI), p
Pozostałe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Okulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane ogółem podczas 12 mies. okresu obserwacji; ▪ Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem podczas 12 mies. okresu obserwacji; ▪ Poszczególne ciężkie okulistyczne zdarzenia niepożądane (zaćma); ▪ Poszczególne oczne zdarzenia niepożądane (wylew spojówkowy, mety w ciele szklistym, zaćma, wzrost ciśnienia śródgałkowego, ból oka) ▪ Poszczególne nieokulistyczne zdarzenia niepożądane (anemia, wymioty, zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zwiększony poziom hemoglobiny glikozylowanej, cukrzyca, ból pleców, ból głowy, kaszel, nadciśnienie). <p>Wyniki przedstawiono 12 miesięcy badania.</p>	n (%) OR (95% CI), p

[^] W zestawieniu uwzględniono wyłącznie punkty końcowe umożliwiające wykonanie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla BRO vs RAN

12.5.3. Badania do dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Tabela 43. Charakterystyka badania *Chakaraboty 2022*

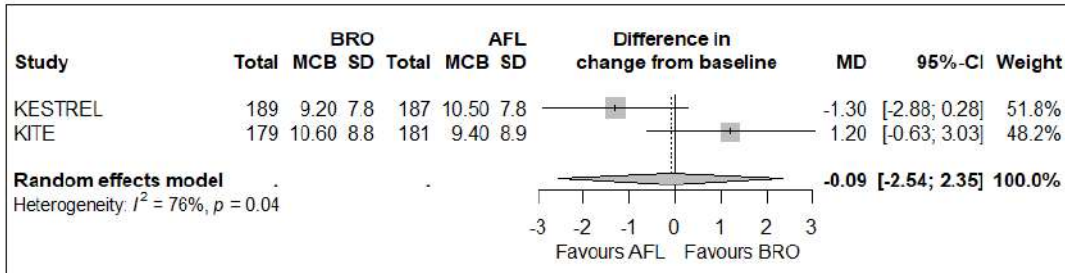
Badanie	<i>Chakaraboty 2022</i>
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IV C
Ocena wg skali NICE	2/8
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe
Populacja	Pacjenci z DMR, leczeni uprzednio lekami z grupy anty-VEGF (N=13).
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brolicizumab w postaci iniekcji doszkliskowych w dawce 6 mg. ▪ Okres obserwacji: 24,6- tygodnia. ▪ Całkowita liczba iniekcji wynosi 25.
Analizowane punkty końcowe	Ocena profilu bezpieczeństwa terapii

12.6. Wykresy typu forest plot przeprowadzonych metaanaliz

12.6.1. BRO vs AFL (analiza główna)

Skuteczność

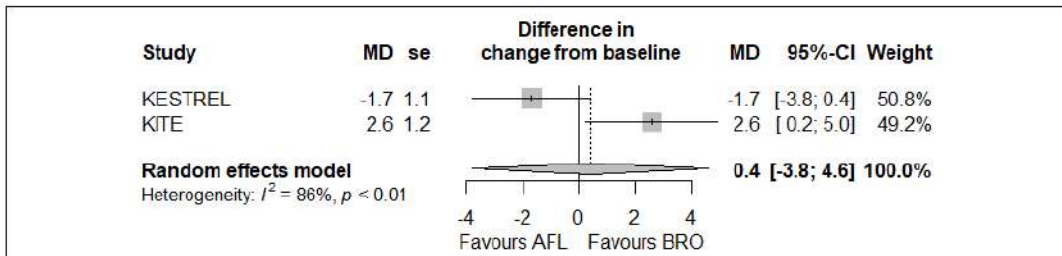
Wykres 26. Metaanaliza średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52. tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



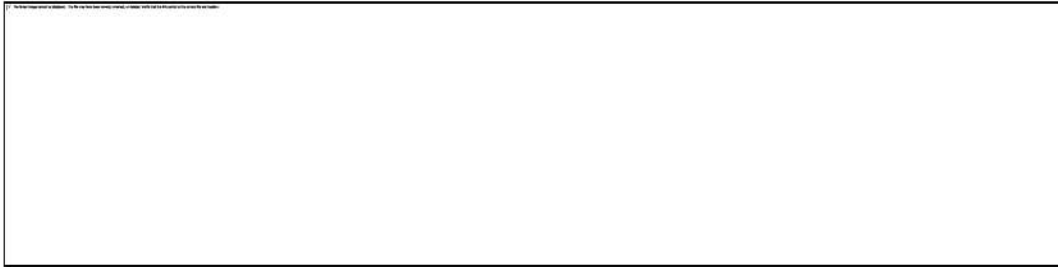
Wykres 27. Metaanaliza średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 40-52. tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



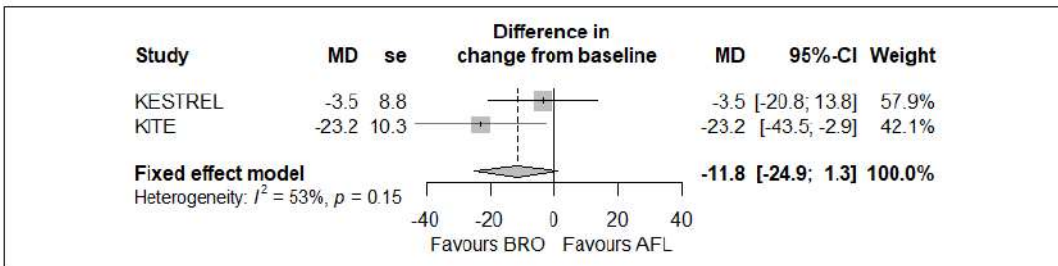
Wykres 28. Metaanaliza średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 100. tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



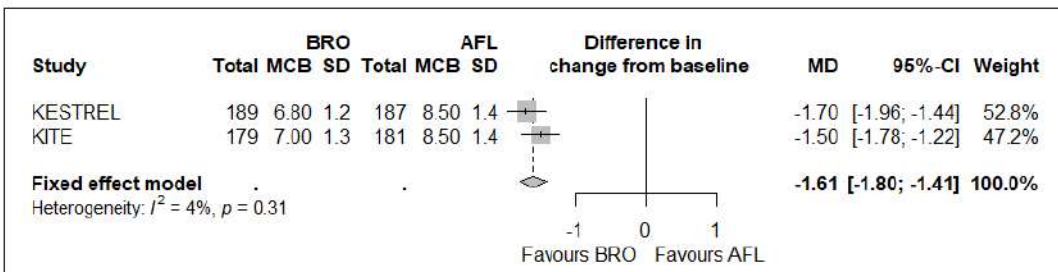
Wykres 29. Metaanaliza średniej zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) w 52. tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



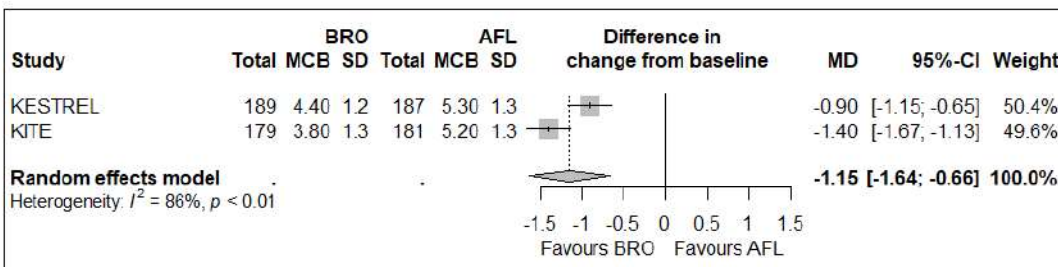
Wykres 30. Metaanaliza średniej zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) w 88-100. tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



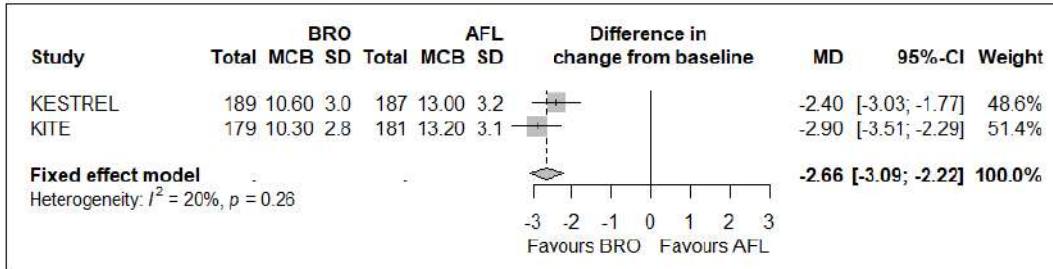
Wykres 31. Metaanaliza średniej zmiana liczby iniekcji doszklistkowych do 52. tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



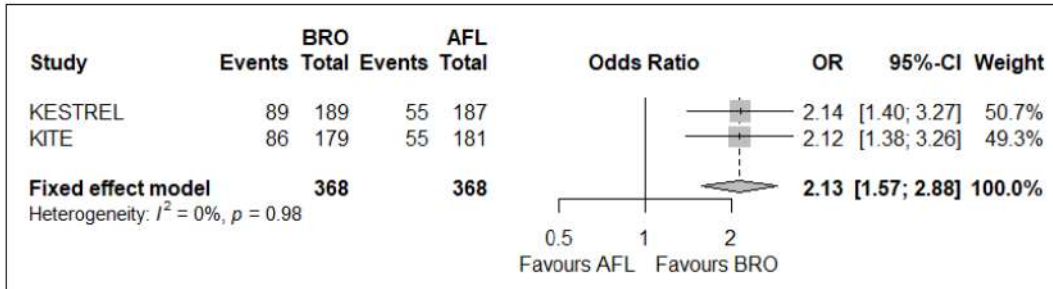
Wykres 32. Metaanaliza średniej zmiana liczby iniekcji doszklistkowych w 56-96 tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



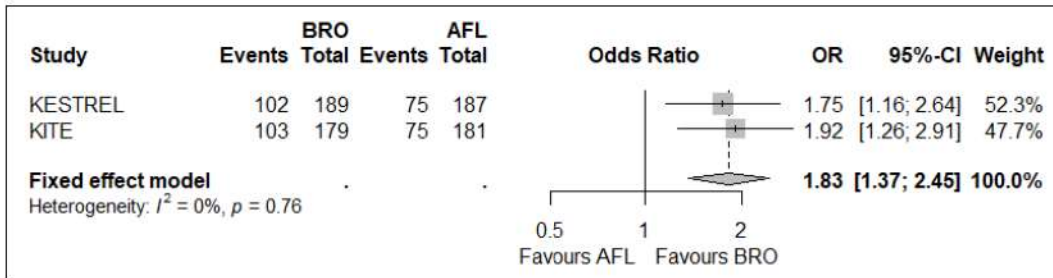
Wykres 33. Metaanaliza średniej zmiana liczby iniekcji doszklistikowych do 96 tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



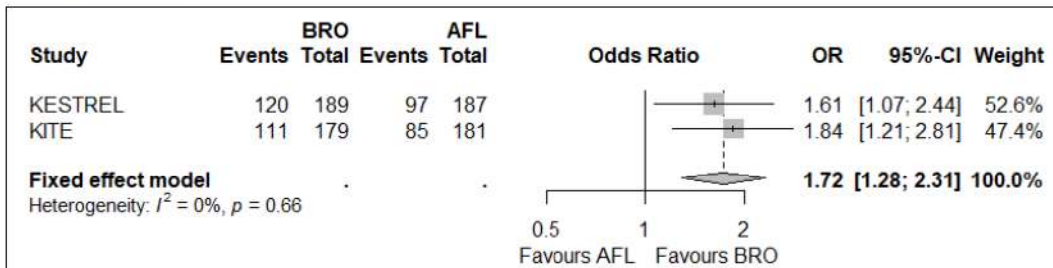
Wykres 34. Metaanaliza ilorazu szans dla prawidłowe CSFT (grubość centralnej części siatkówki $\leq 280 \mu\text{m}$; 32 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



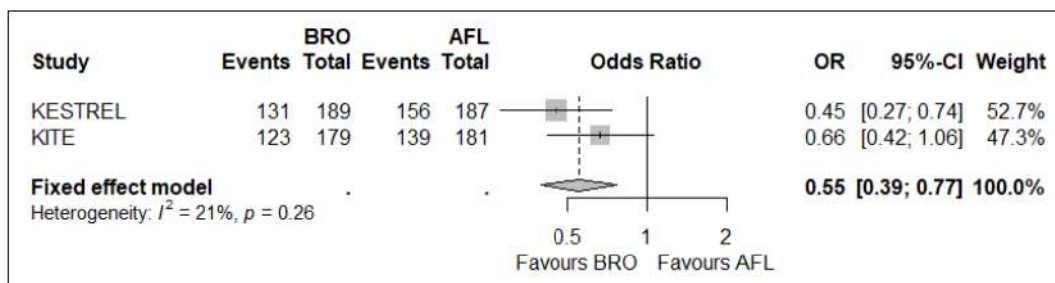
Wykres 35. Metaanaliza ilorazu szans dla prawidłowe CSFT (grubość centralnej części siatkówki $\leq 280 \mu\text{m}$; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



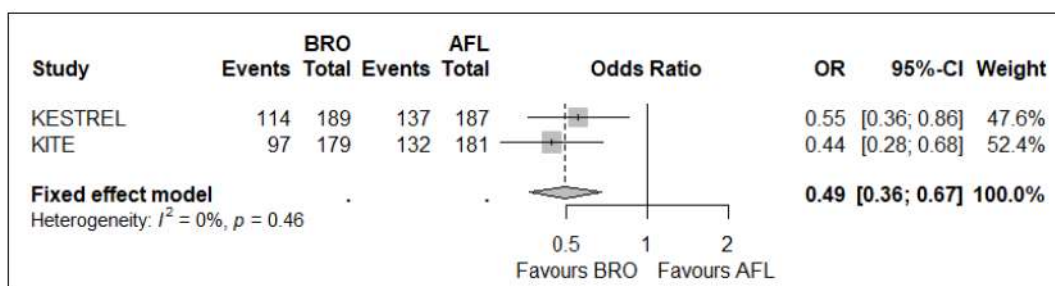
Wykres 36. Metaanaliza ilorazu szans dla prawidłowe CSFT (grubość centralnej części siatkówki $\leq 280 \mu\text{m}$; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



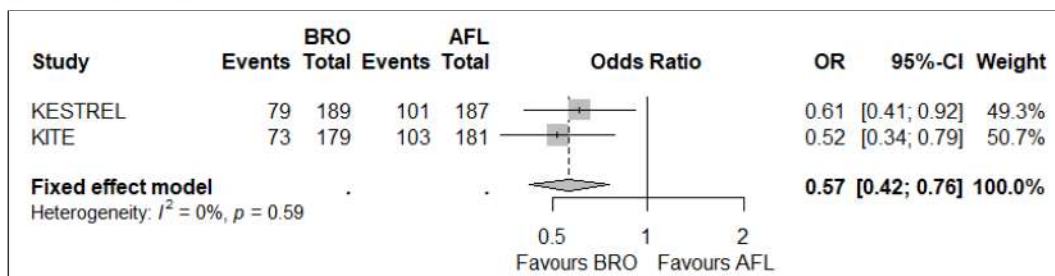
Wykres 37. Metaanaliza ilorazu szans dla obecności płynu śródsiatkkowego i/lub podsiatkówkowego; 32 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



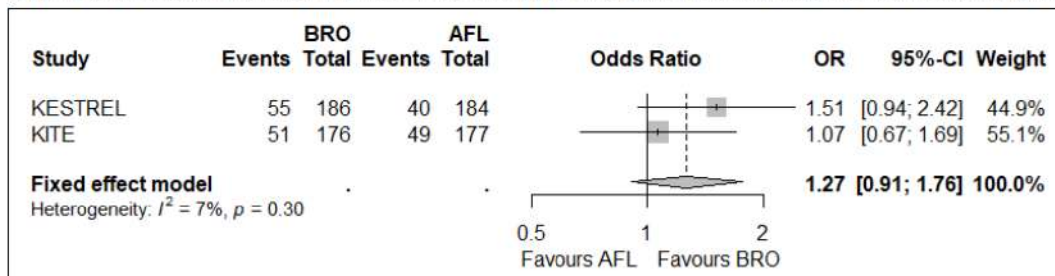
Wykres 38. Metaanaliza ilorazu szans dla obecności płynu śródsiatkkowego i/lub podsiatkówkowego; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



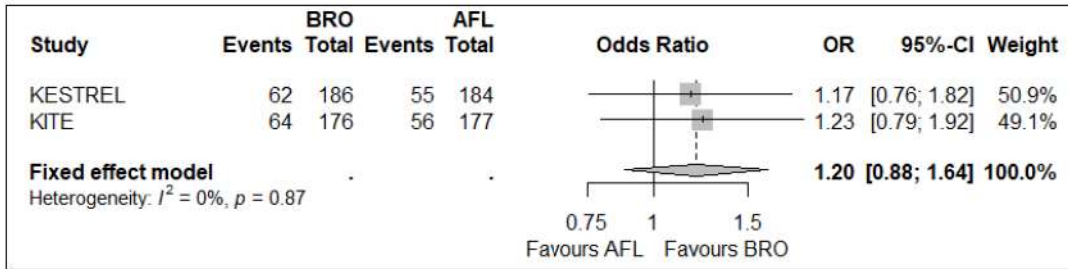
Wykres 39. Metaanaliza ilorazu szans dla obecności płynu śródsiatkkowego i/lub podsiatkówkowego; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



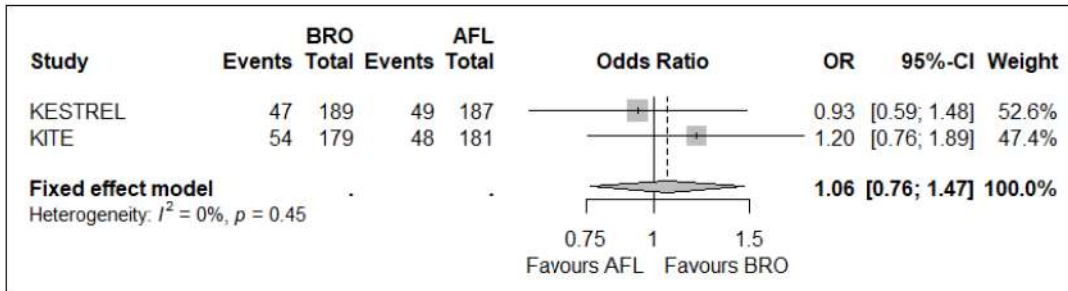
Wykres 40. Metaanaliza ilorazu szans dla ≥ 2 stopniowej poprawy w skali DRSS; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



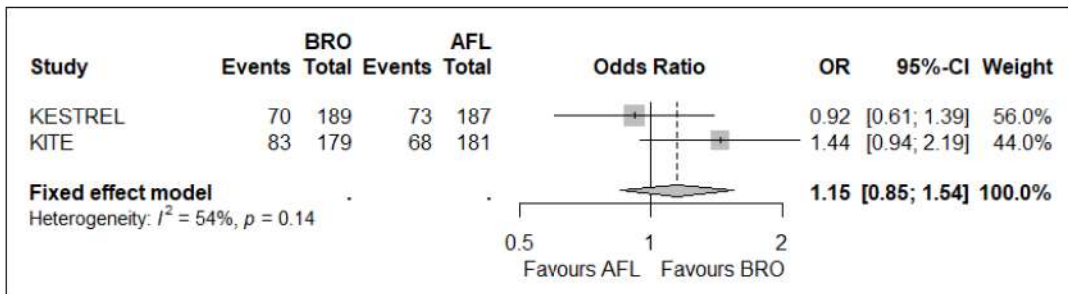
Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans dla ≥ 2 stopniowej poprawy w skali DRSS; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



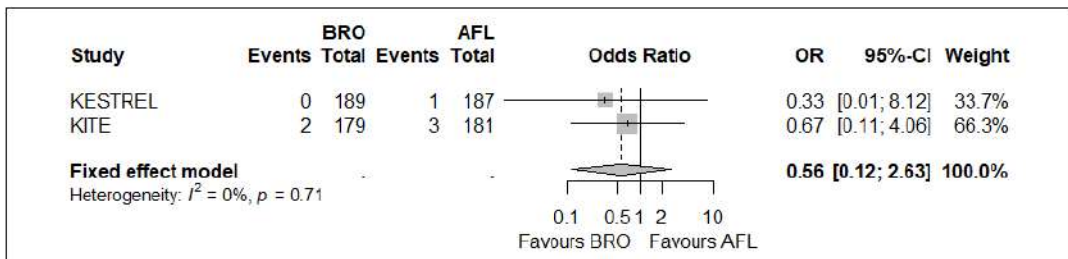
Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans dla poprawy BCVA o ≥ 15 liter ; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



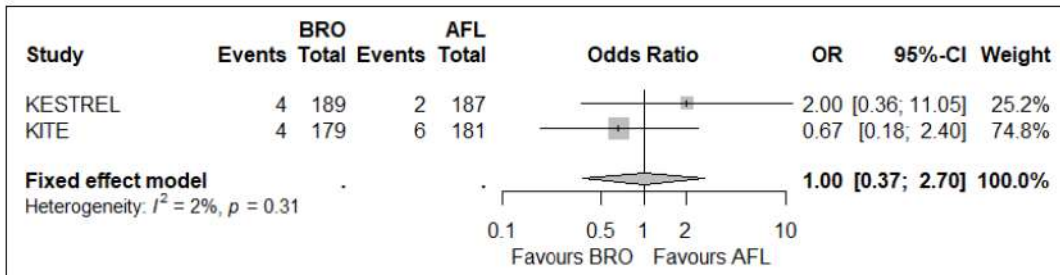
Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans dla poprawy BCVA o ≥ 15 lub BVCA ≥ 84 litery; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



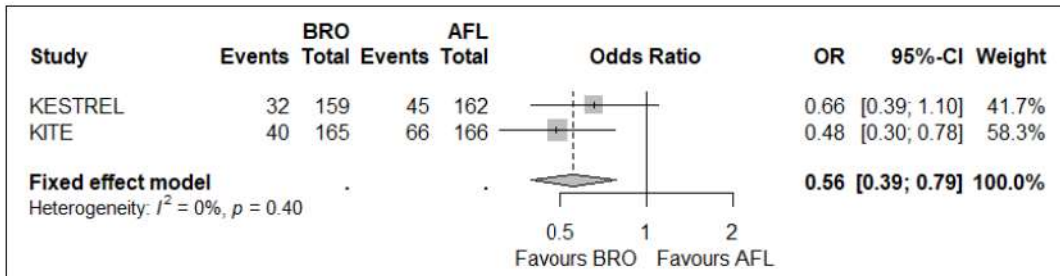
Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans dla pogorszenia BCVA o ≥ 15 liter 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



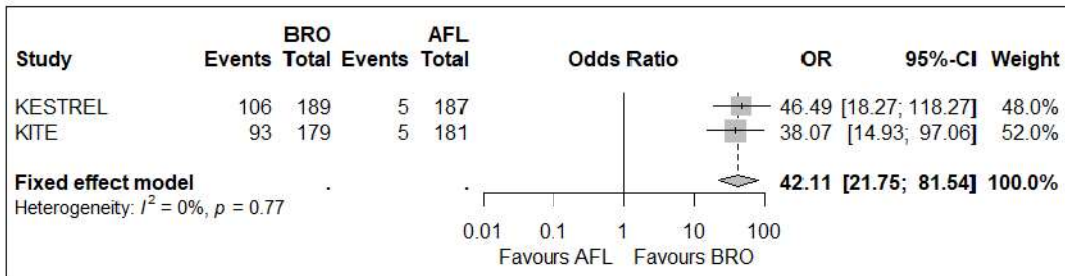
Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans dla pogorszenia BCVA o ≥ 15 liter; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



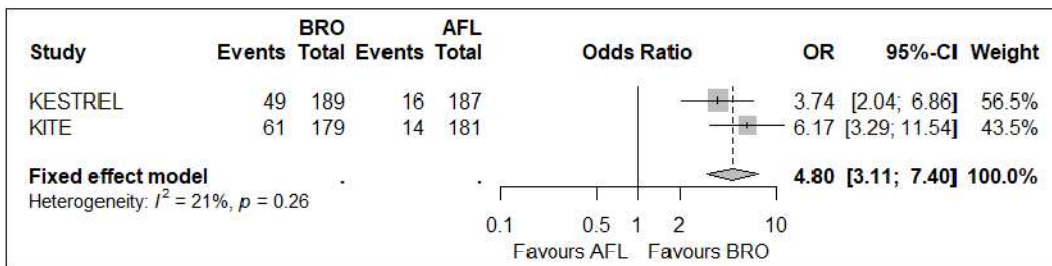
Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans: pacjenci wymagający dawkowania leków co 8 tygodni; 32 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans: 7 iniekcji; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)

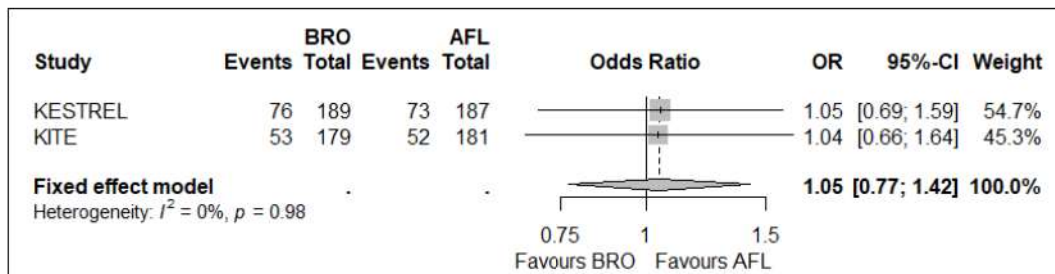


Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans: 8 iniekcji; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)

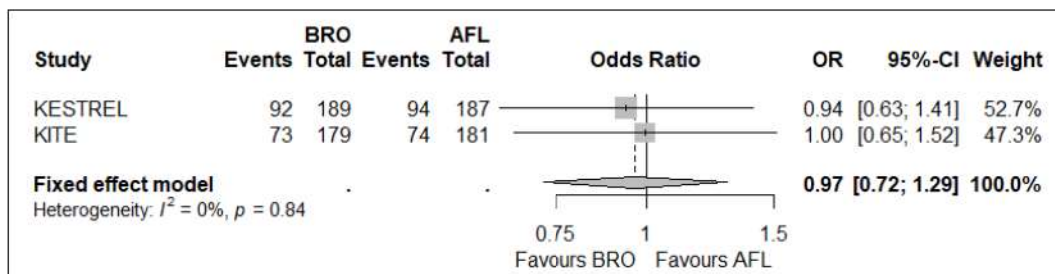


Bezpieczeństwo

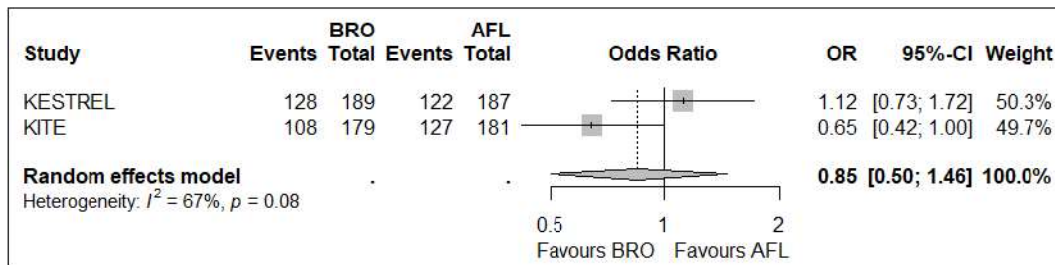
Wykres 41. Metaanaliza ilorazu szans dla okulistycznych zdarzeń niepożądanych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



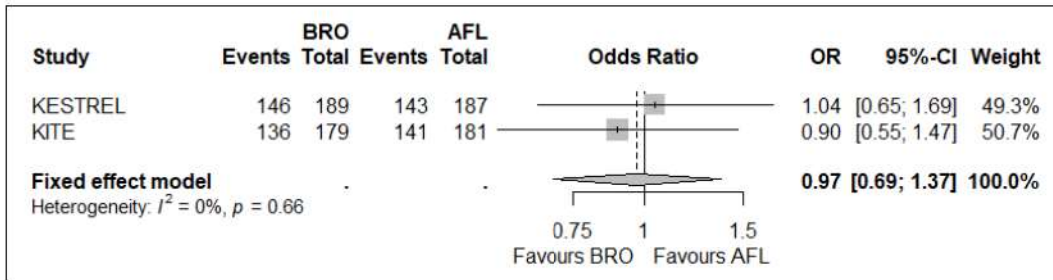
Wykres 42. Metaanaliza ilorazu szans dla okulistycznych zdarzeń niepożądanych; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



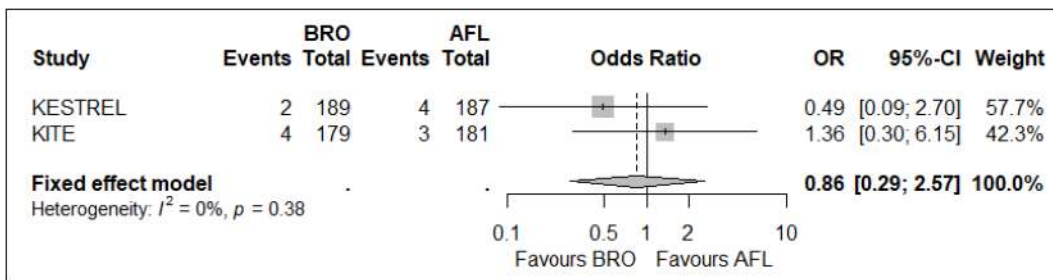
Wykres 43. Metaanaliza ilorazu szans dla nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



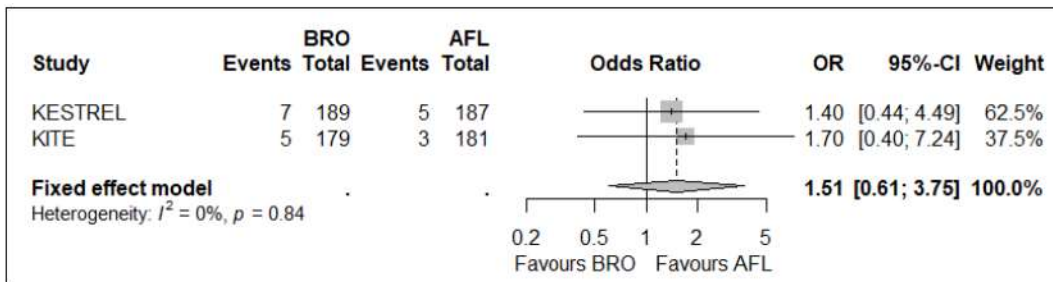
Wykres 44. Metaanaliza ilorazu szans dla nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



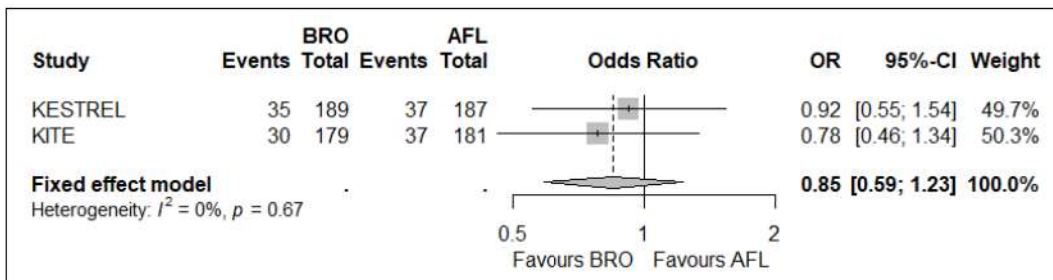
Wykres 45. Metaanaliza ilorazu szans dla okulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



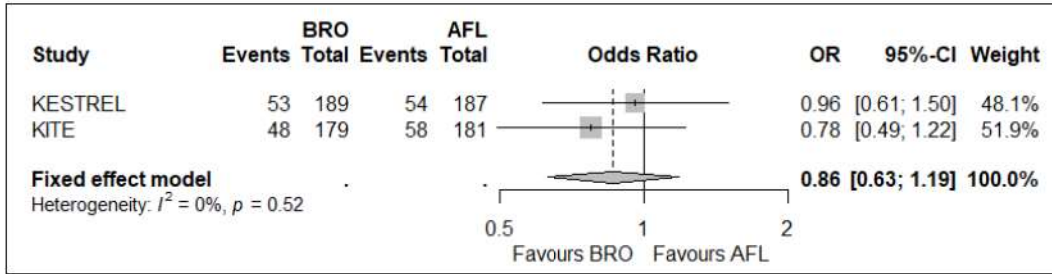
Wykres 46. Metaanaliza ilorazu szans dla okulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



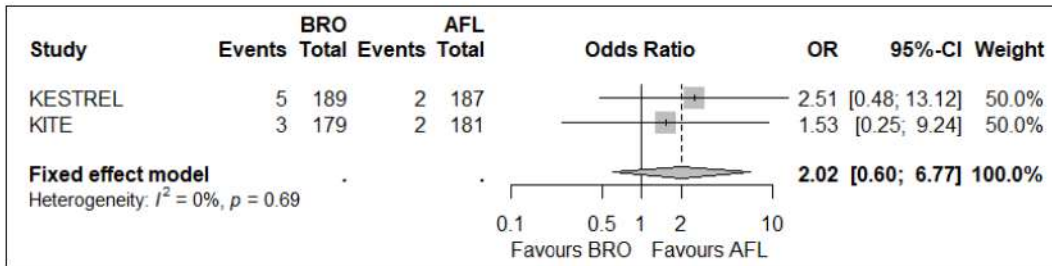
Wykres 47. Metaanaliza ilorazu szans dla nieokulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



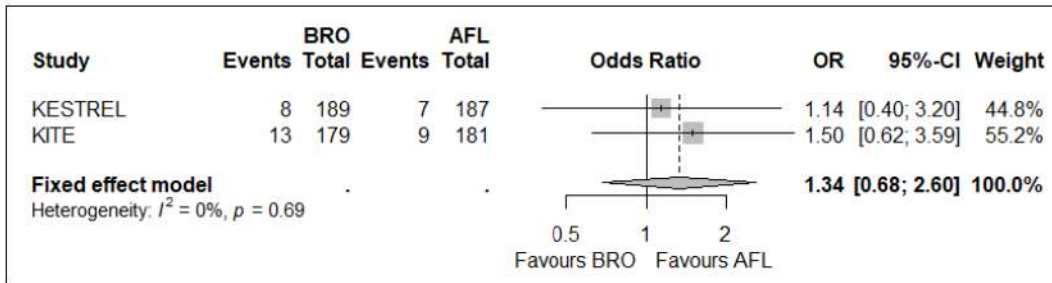
Wykres 48. Metaanaliza ilorazu szans dla nieokulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



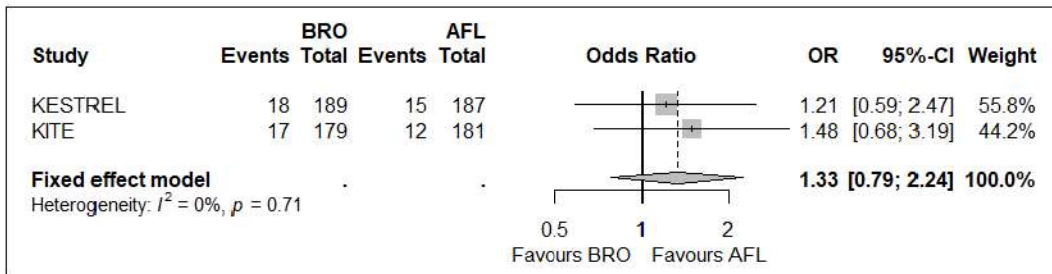
Wykres 49. Metaanaliza ilorazu szans dla zgonów 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



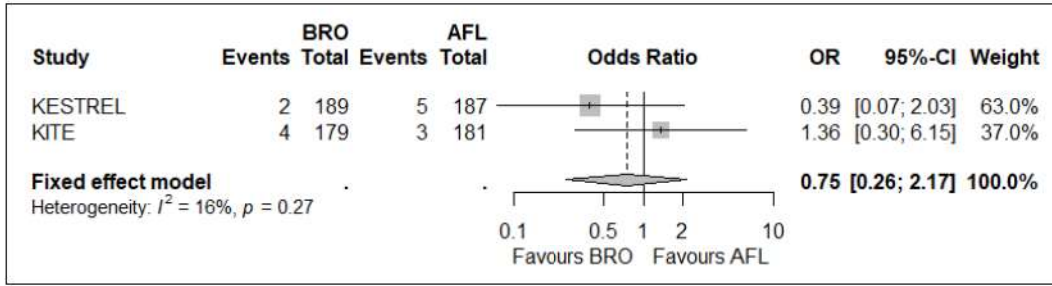
Wykres 50. Metaanaliza ilorazu szans dla zgonów 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



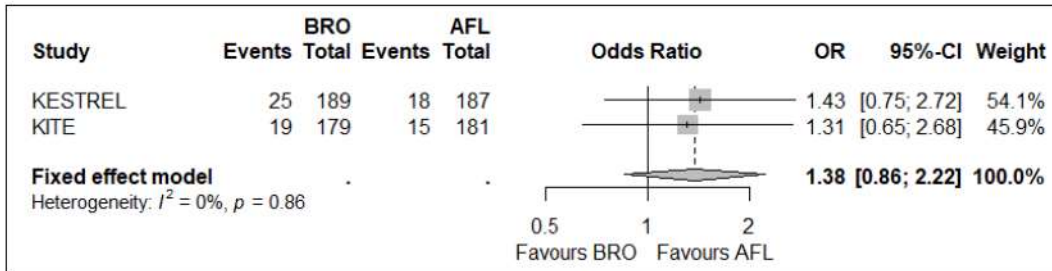
Wykres 51. Metaanaliza ilorazu szans dla rezygnacji z badania ogółem; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



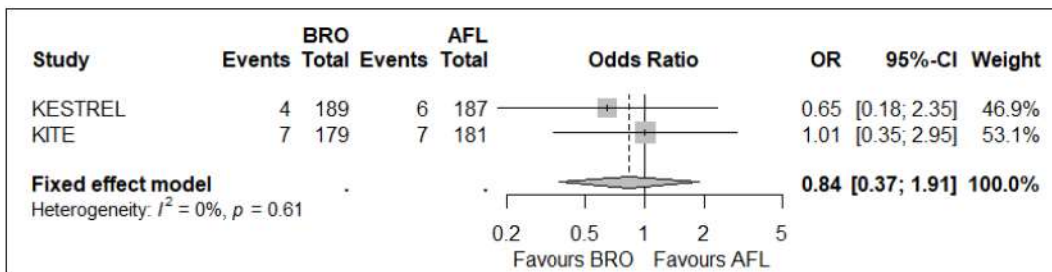
Wykres 52. Metaanaliza ilorazu szans dla rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



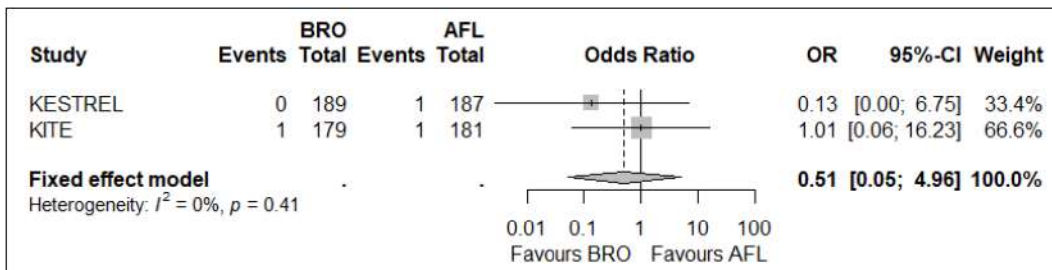
Wykres 53. Metaanaliza ilorazu szans dla utraty pacjentów z leczenia ogółem; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



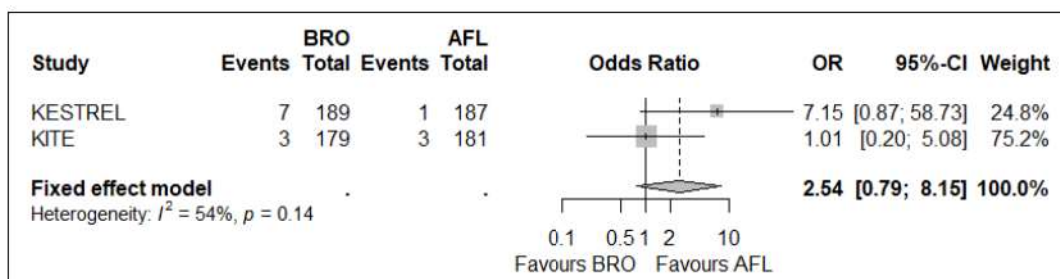
Wykres 54. Metaanaliza ilorazu szans dla utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



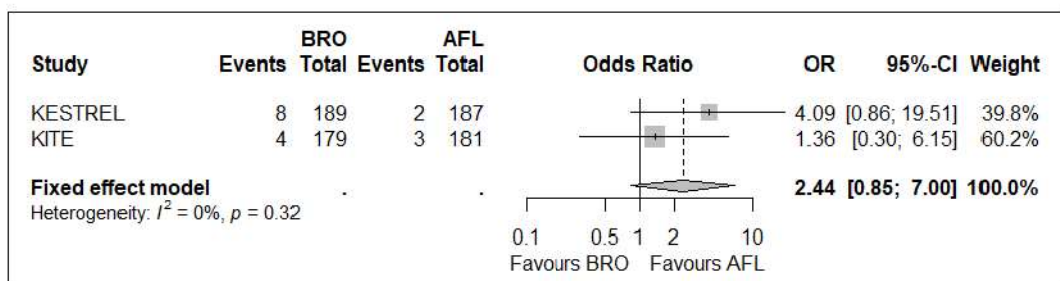
Wykres 55. Metaanaliza ilorazu szans: zapalenie wnętrza gałki ocznej; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



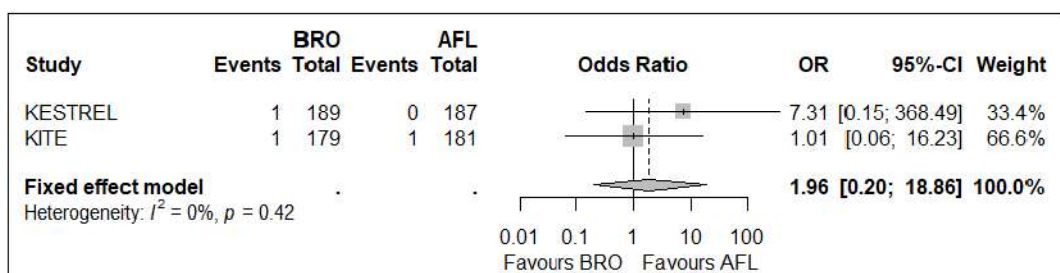
Wykres 56. Metaanaliza ilorazu szans: zapalenie śródgałkowe; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



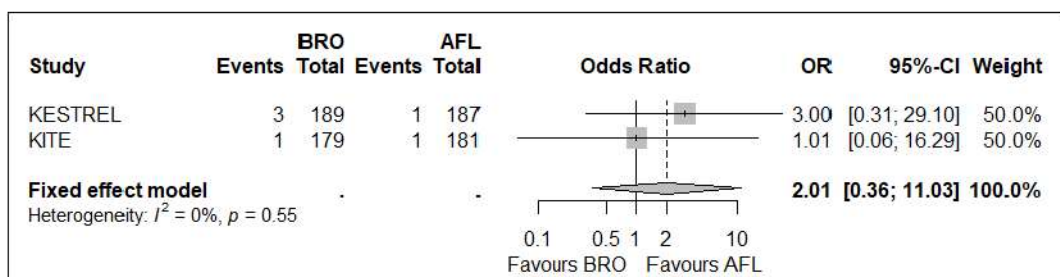
Wykres 57. Metaanaliza ilorazu szans: zapalenie śródgałkowe; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



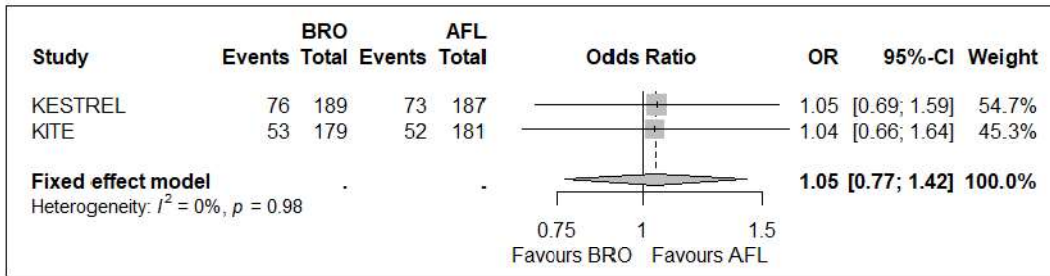
Wykres 58. Metaanaliza ilorazu szans: niedrożność naczyń siatkówki; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



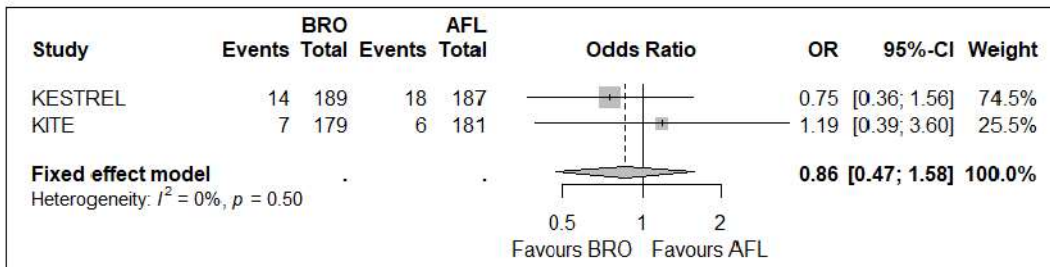
Wykres 59. Metaanaliza ilorazu szans: niedrożność naczyń siatkówki; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



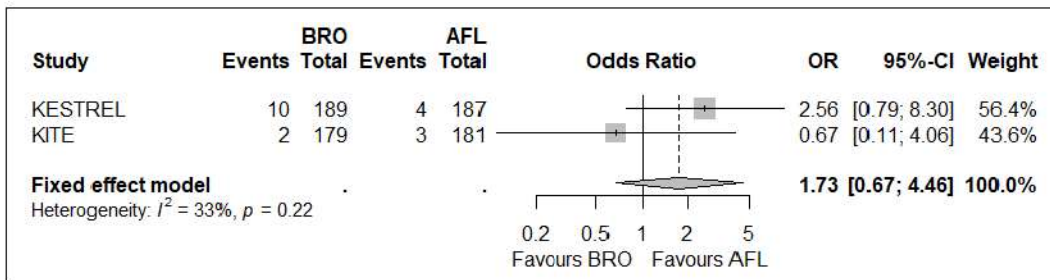
Wykres 60. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: ogółem; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



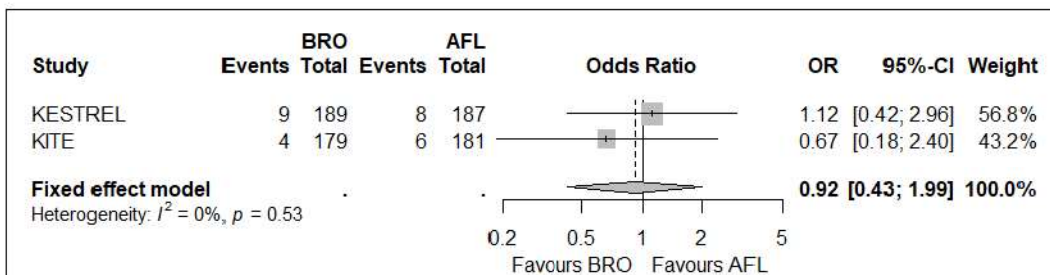
Wykres 61. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: wylew spojówkowy; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



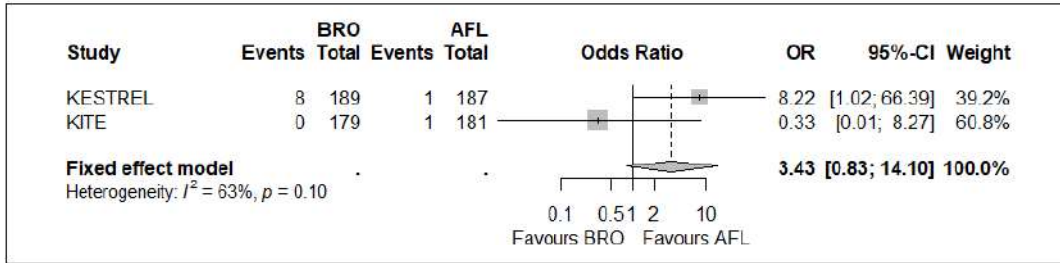
Wykres 62. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: męty w ciele szklistym; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



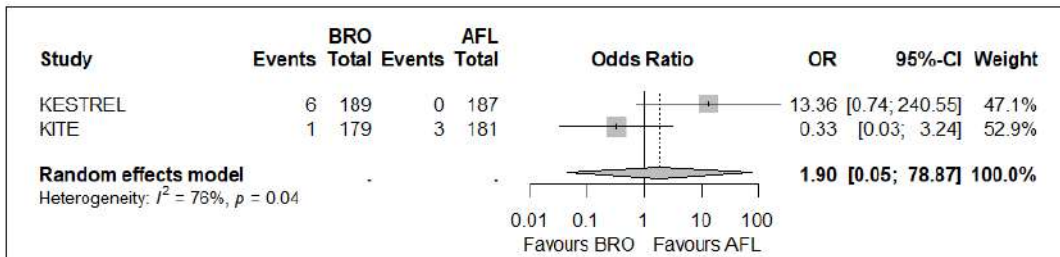
Wykres 63. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: zaćma; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



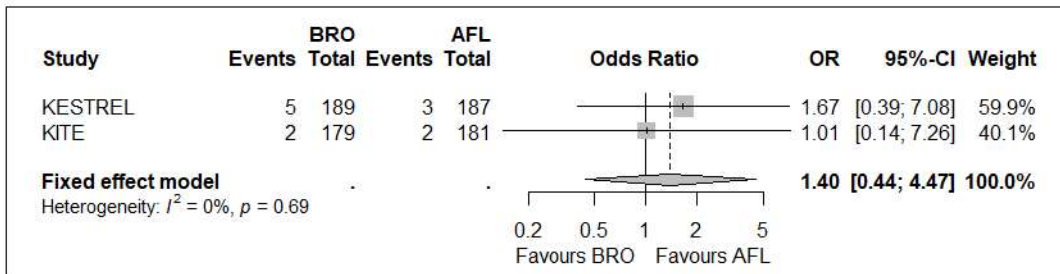
Wykres 64. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u ≥2% chorych w którejkolwiek z grup: odwarstwienie ciała szklistego; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



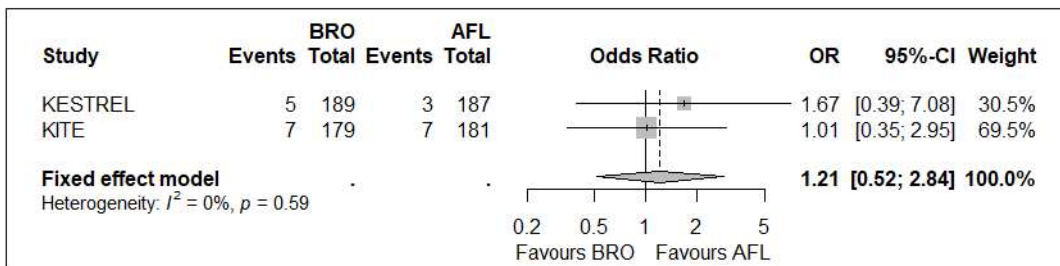
Wykres 65. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u ≥2% chorych w którejkolwiek z grup: wzrost ciśnienia śródgałkowego; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



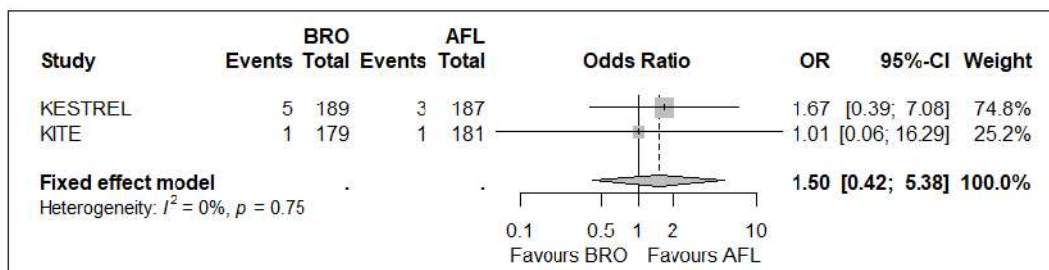
Wykres 66. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u ≥2% chorych w którejkolwiek z grup: cukrzycowy obrzęk siatkówki; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



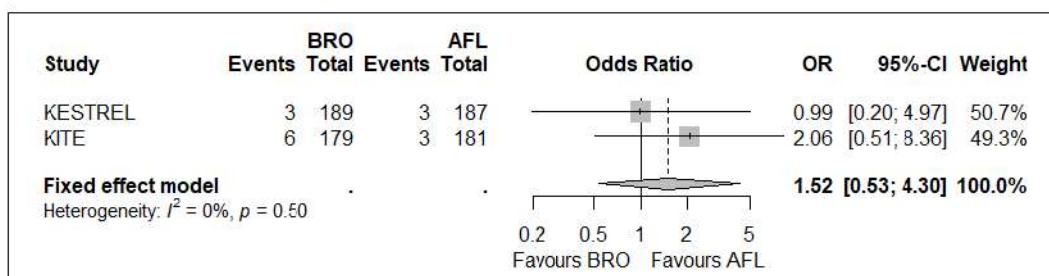
Wykres 67. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u ≥2% chorych w którejkolwiek z grup: zespół suchego oka; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



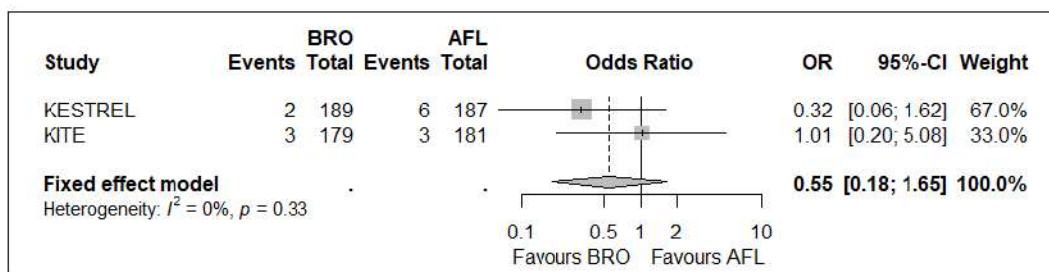
Wykres 68. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: podrażnienie oka; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



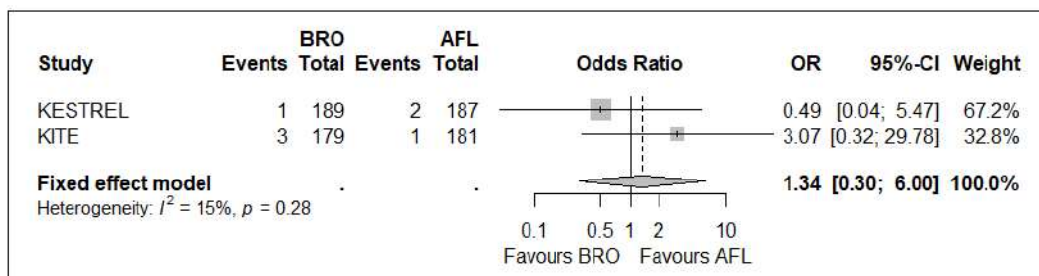
Wykres 69. Metaanaliza ilorazu szans: okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: ból oka; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



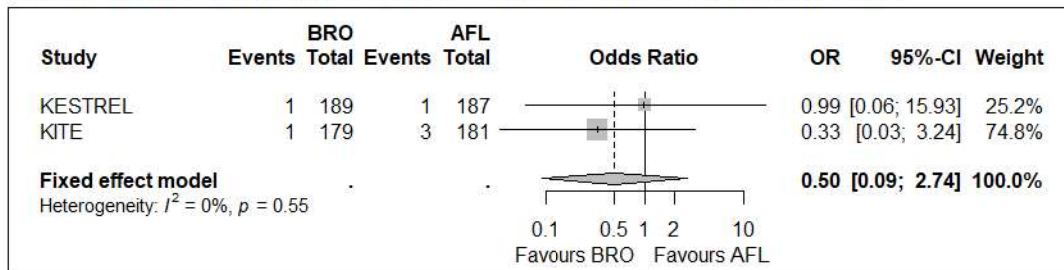
Wykres 70. Metaanaliza ilorazu szans: okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: obniżenie ostrości wzroku; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



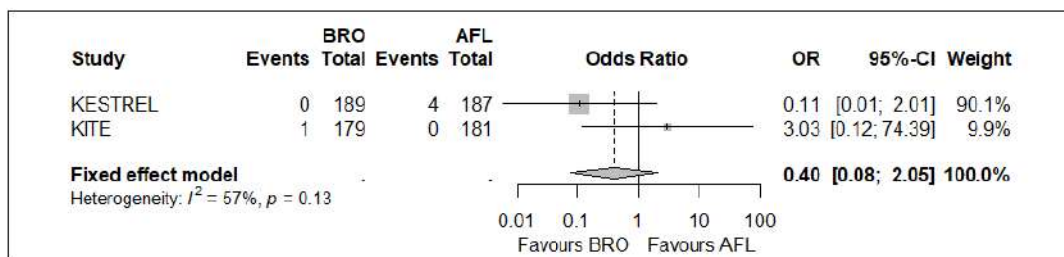
Wykres 71. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: wysięk siatkówkowy; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



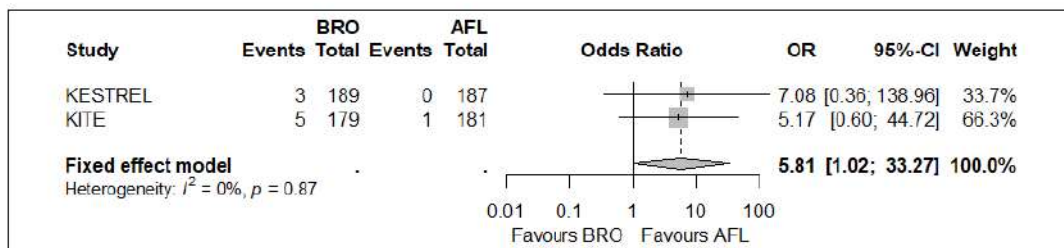
Wykres 72. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: niewyraźne widzenie; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



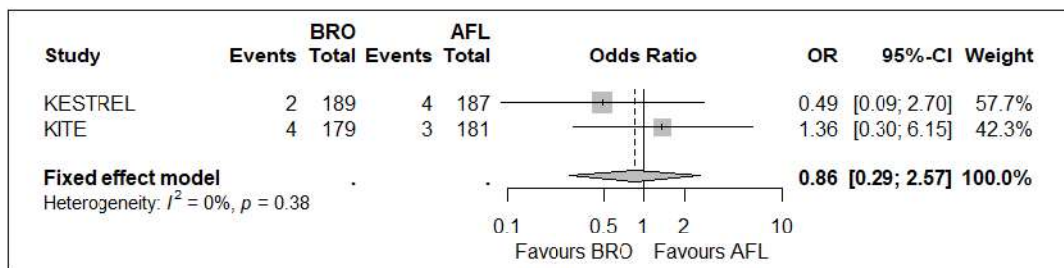
Wykres 73. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: otarcie rogówki; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



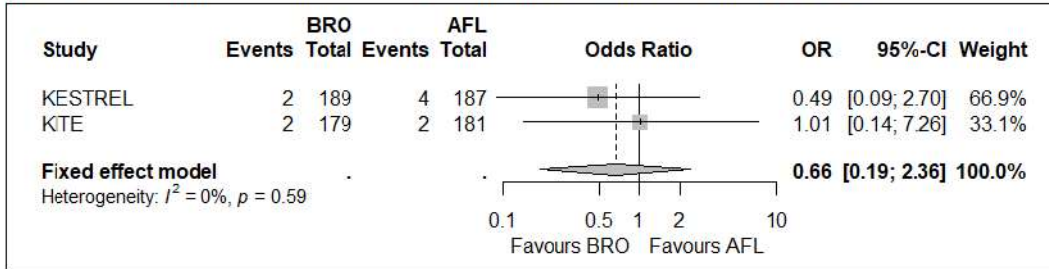
Wykres 74. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: zapalenie spojówek; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



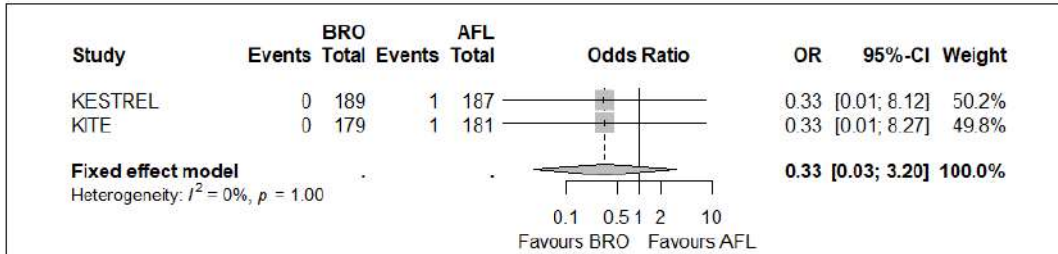
Wykres 75. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane w badanym oku według podziału PT (ang. Preferred Term) – zaburzenia oka: ogółem; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



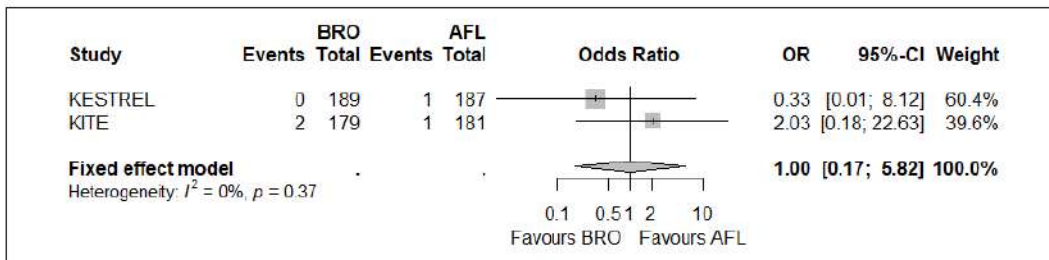
Wykres 76. Metaanaliza ilorazu szans: okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane w badanym oku według podziału PT (ang. Preferred Term) – zaburzenia oka: torbiel spojówki; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



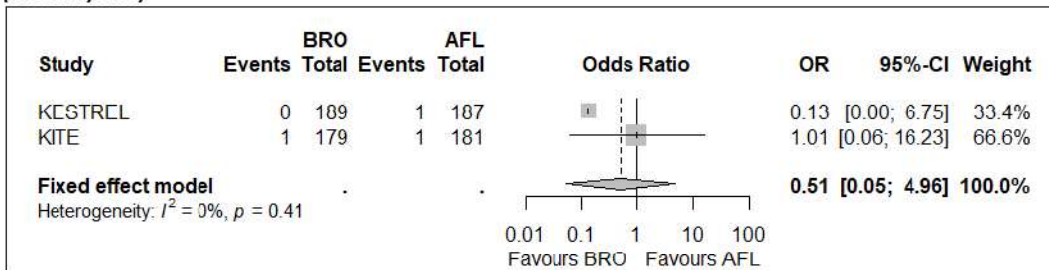
Wykres 77. Metaanaliza ilorazu szans: okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane w badanym oku według podziału PT (ang. Preferred Term) – zaburzenia oka: odwarstwienie siatkówki; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



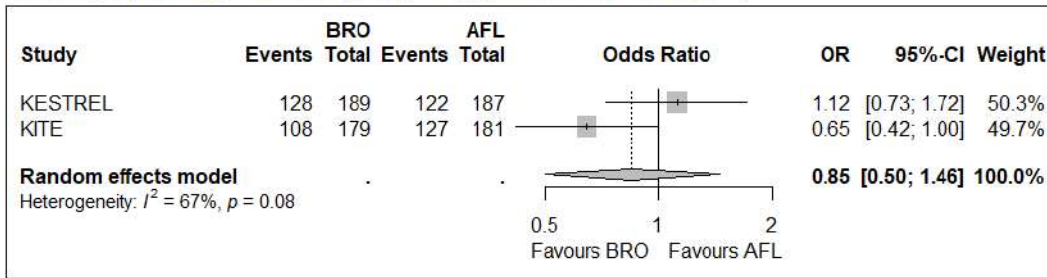
Wykres 78. Metaanaliza ilorazu szans: okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane w badanym oku według podziału PT (ang. Preferred Term) – zakażenia i zarażenia pasożytnicze: ogółem; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



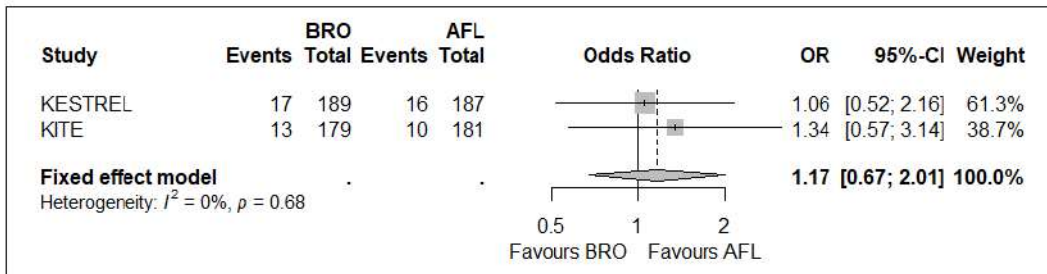
Wykres 79. Metaanaliza ilorazu szans: okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane w badanym oku według podziału PT (ang. Preferred Term) – zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie wnętrza gałki ocznej; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



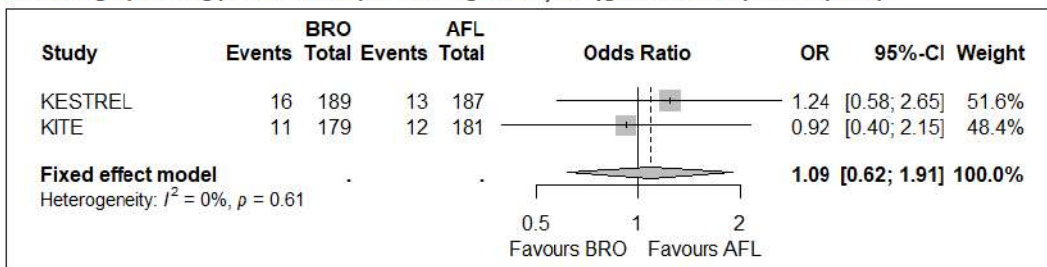
Wykres 80. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: ogółem; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



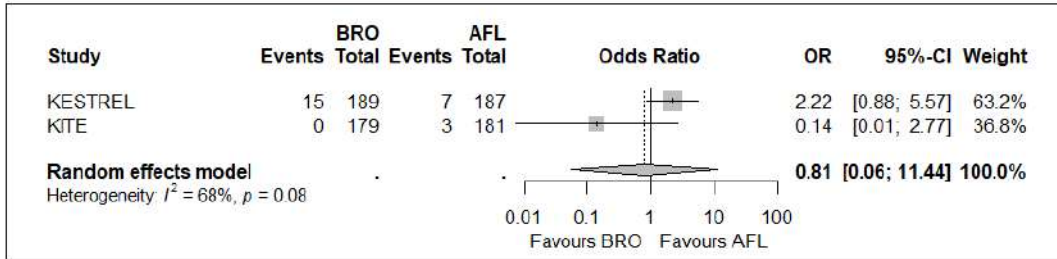
Wykres 81. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: nadciśnienie; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



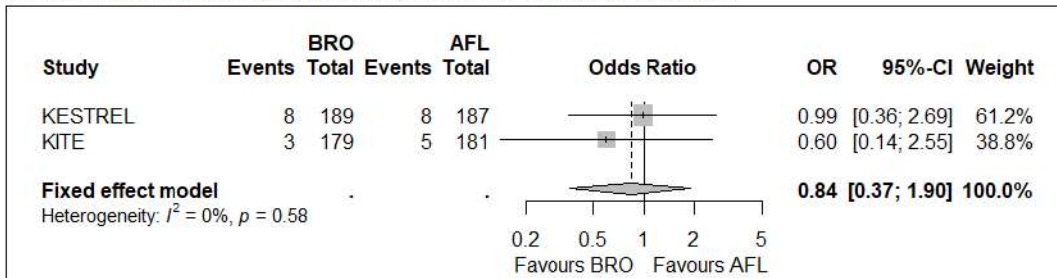
Wykres 82. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: zapalenie nosogardzieli; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



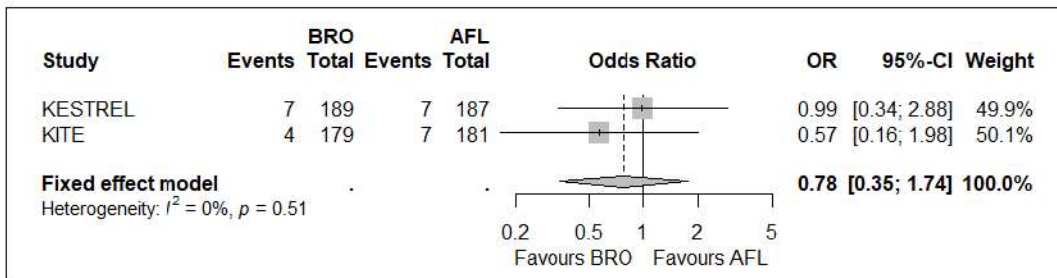
Wykres 83. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: infekcje dróg moczowych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



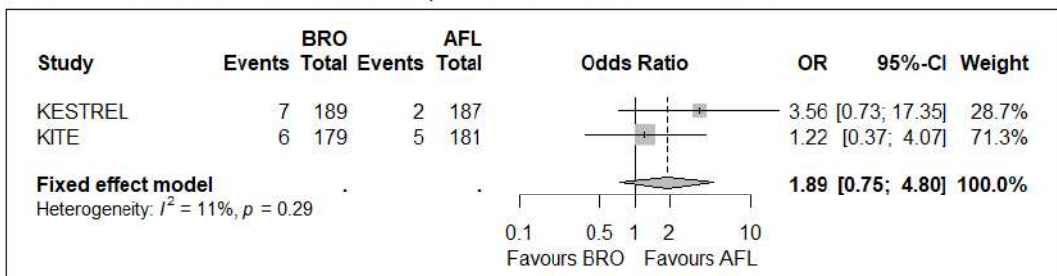
Wykres 84. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: kaszel; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



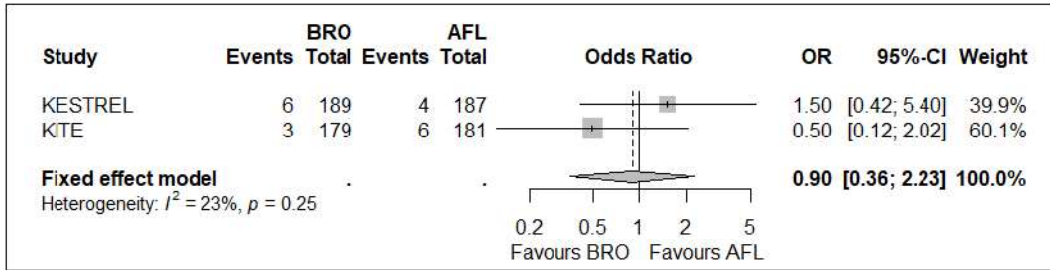
Wykres 85. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: anemia; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



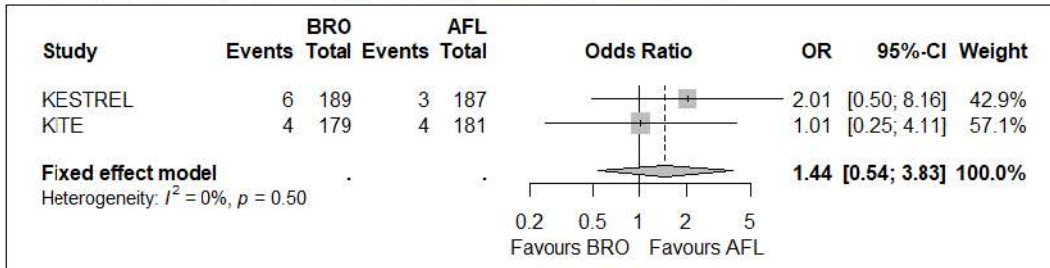
Wykres 86. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: ból głowy; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



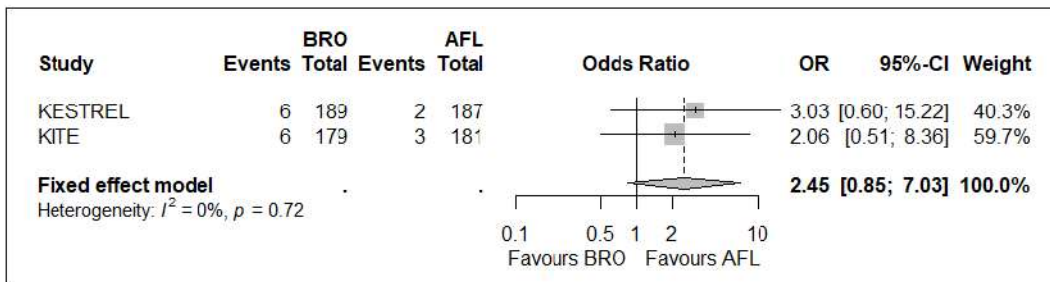
Wykres 87. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: biegunka; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



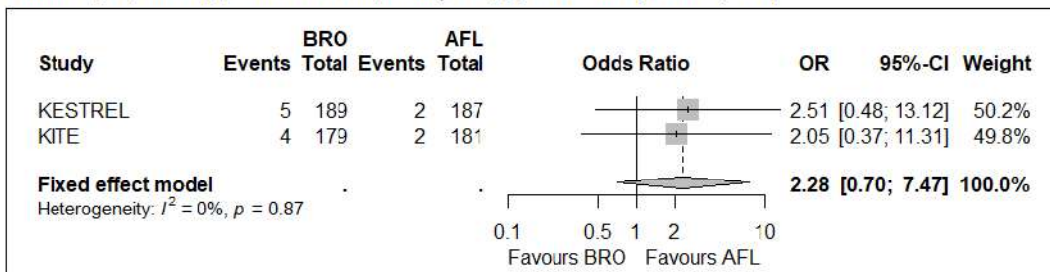
Wykres 88. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: grypa; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



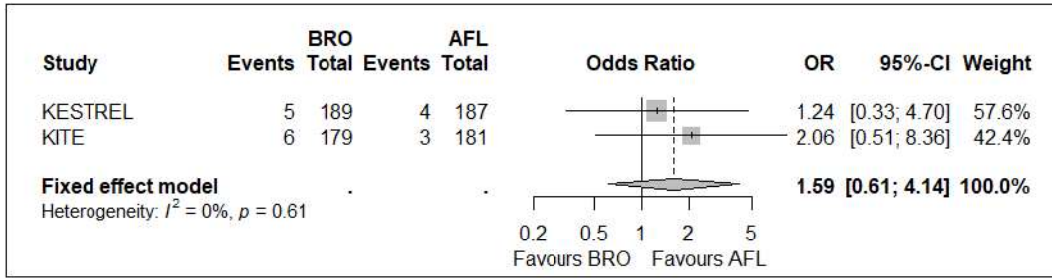
Wykres 89. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: gorączka; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



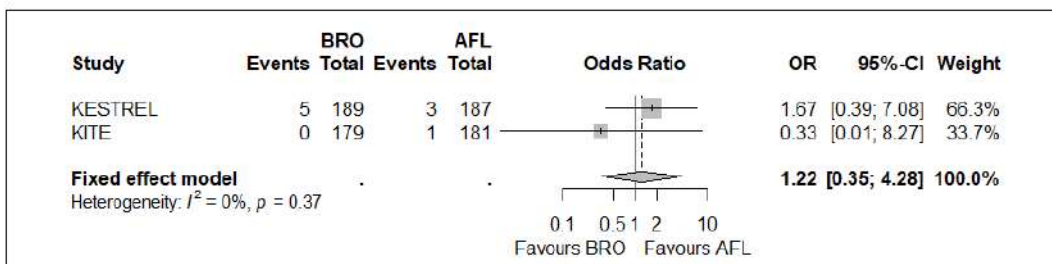
Wykres 90. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: ból pleców; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



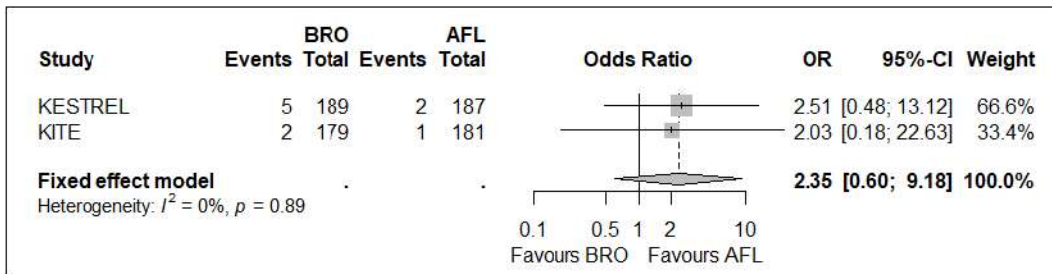
Wykres 91. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: zapalenie oskrzeli; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



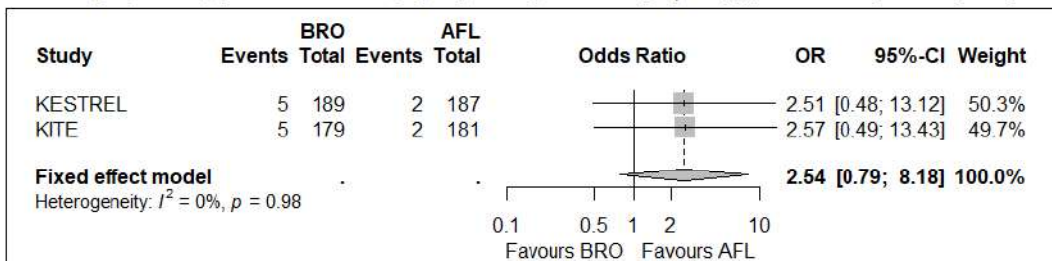
Wykres 92. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: cukrzyca; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



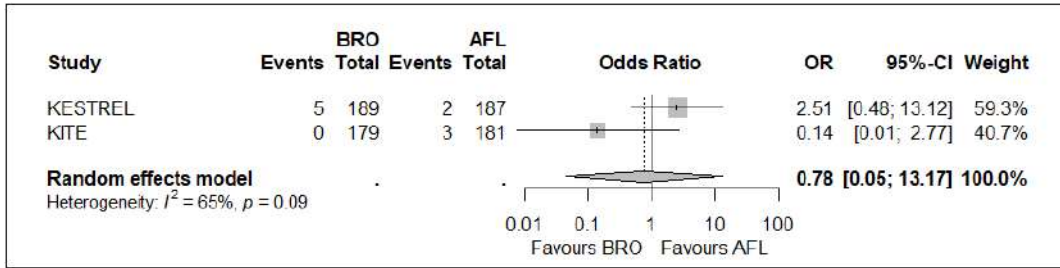
Wykres 93. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: nudności; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



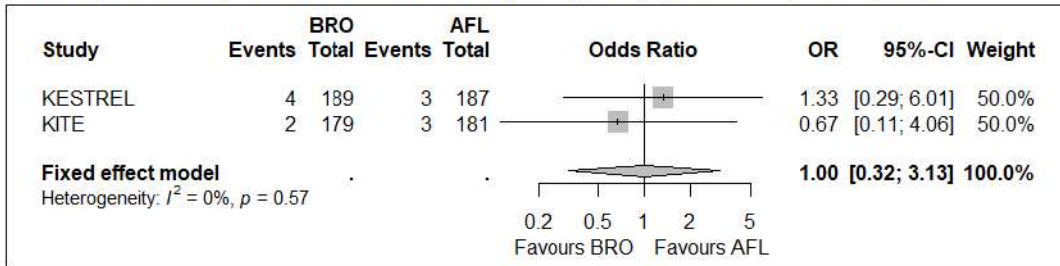
Wykres 94. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: infekcje górnych dróg oddechowych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



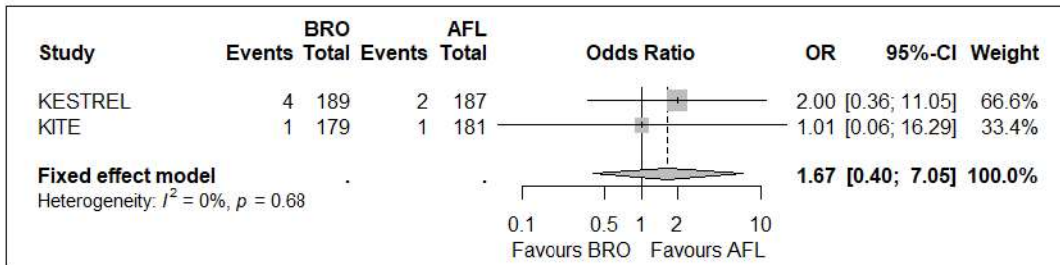
Wykres 95. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: wymioty; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



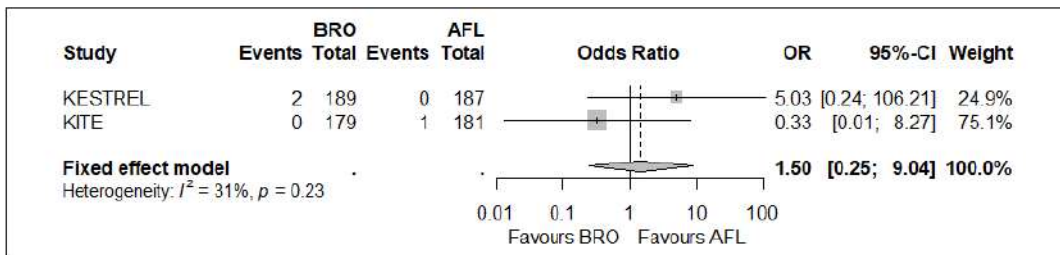
Wykres 96. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: wzrost ciśnienia tętniczego; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



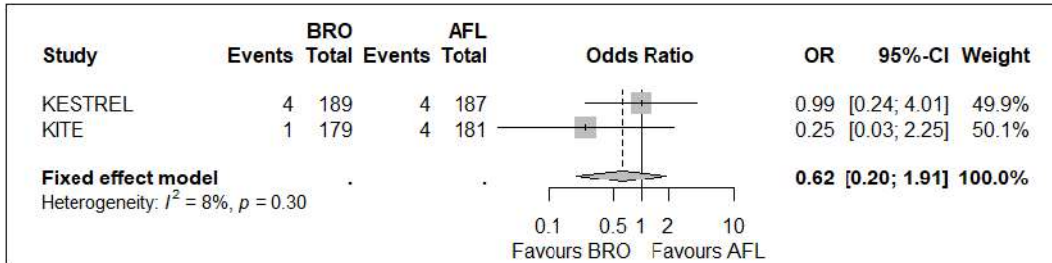
Wykres 97. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: depresja; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



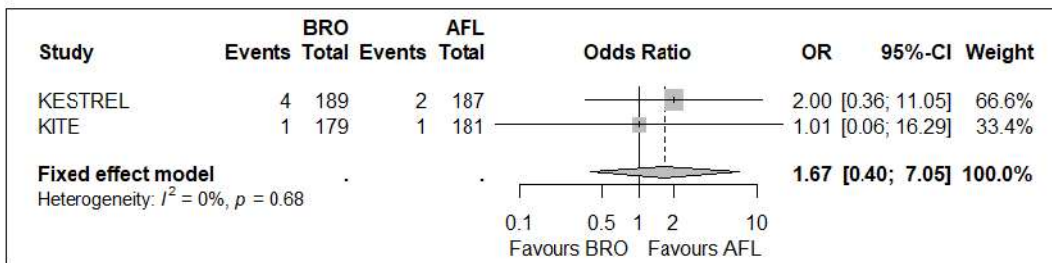
Wykres 98. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: zawał mięśnia sercowego; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



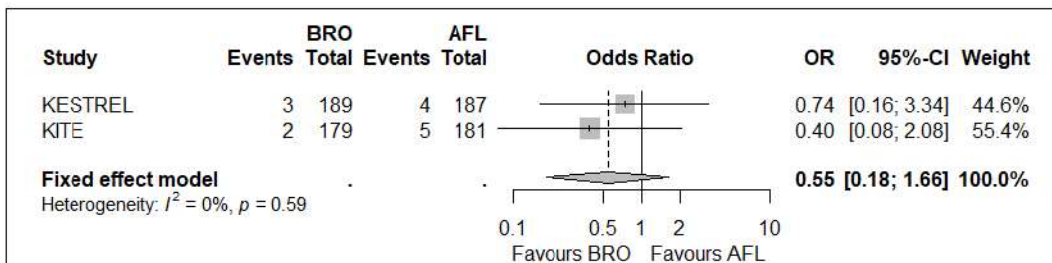
Wykres 99. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: zapalenie płuc; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



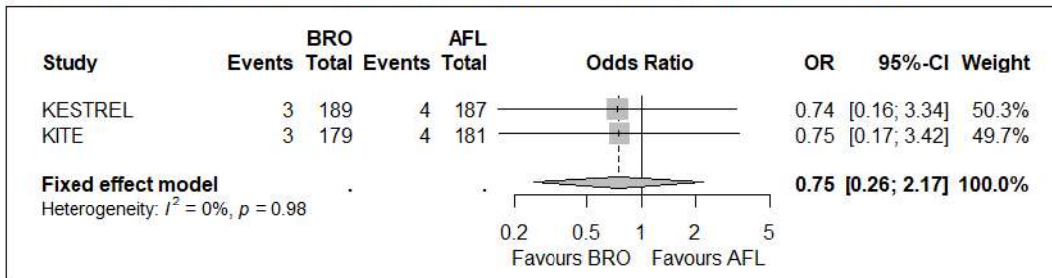
Wykres 100. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: cukrzyca typu 2; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



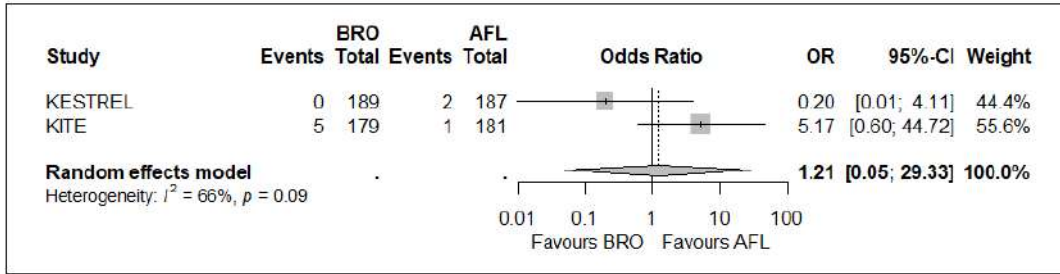
Wykres 101. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: ból stawów 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



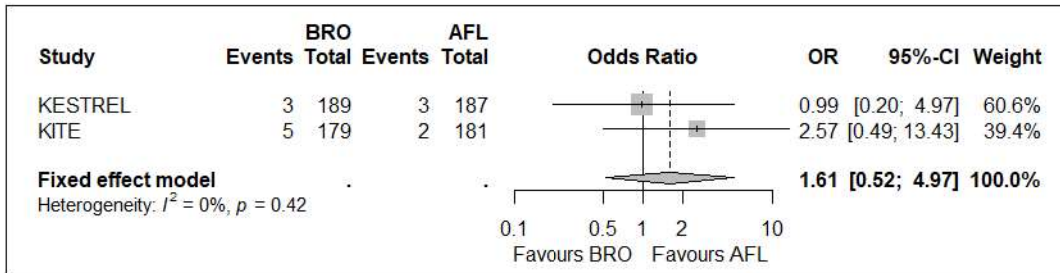
Wykres 102. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: przewlekła choroba nerek; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



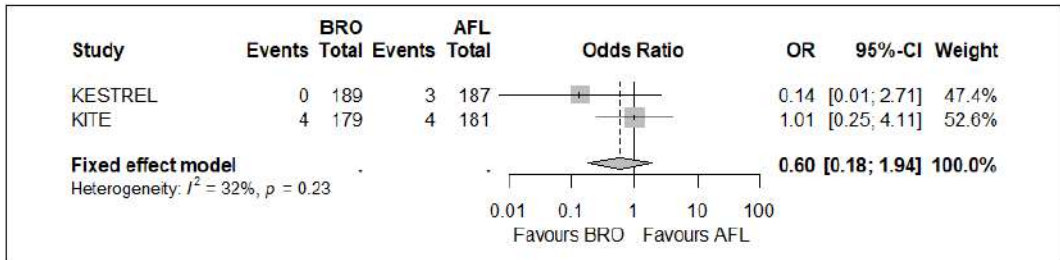
Wykres 103. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



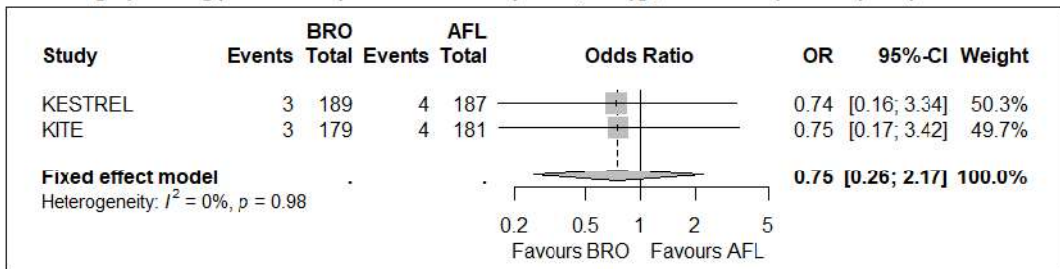
Wykres 104. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: obrzęk obwodowy; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



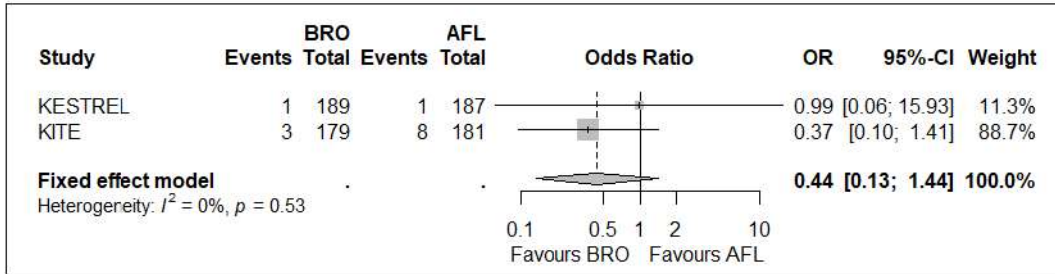
Wykres 105. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: zwiększony poziom hemoglobiny glikozylowanej; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



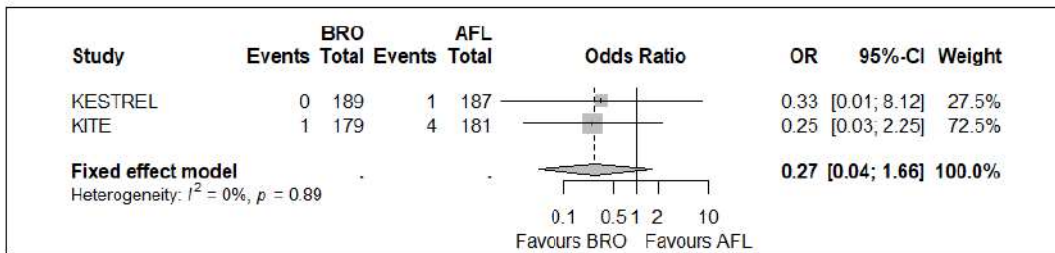
Wykres 106. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: przewlekłe choroby nerek; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



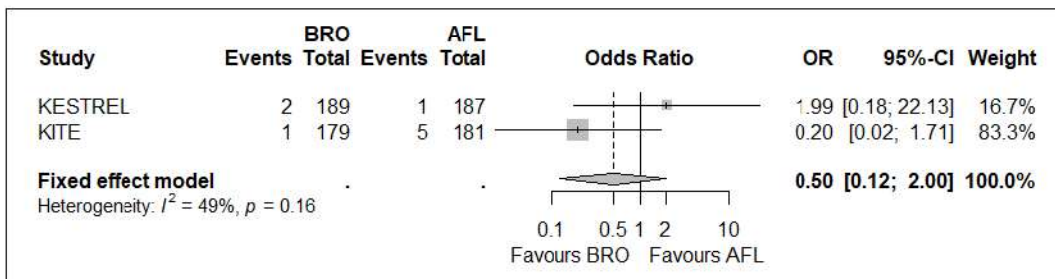
Wykres 107. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: nefropatia cukrzycowa; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



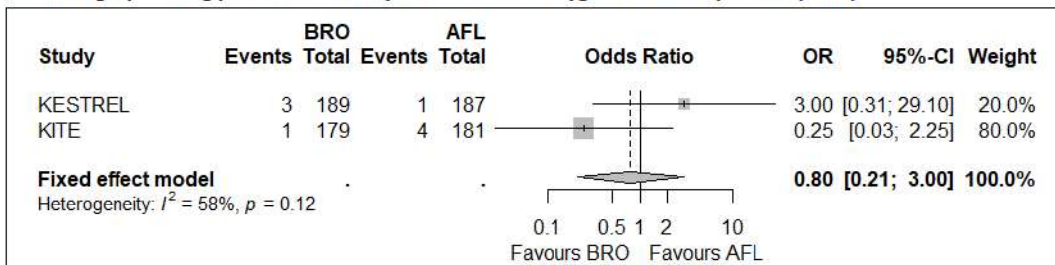
Wykres 108. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: astenia; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



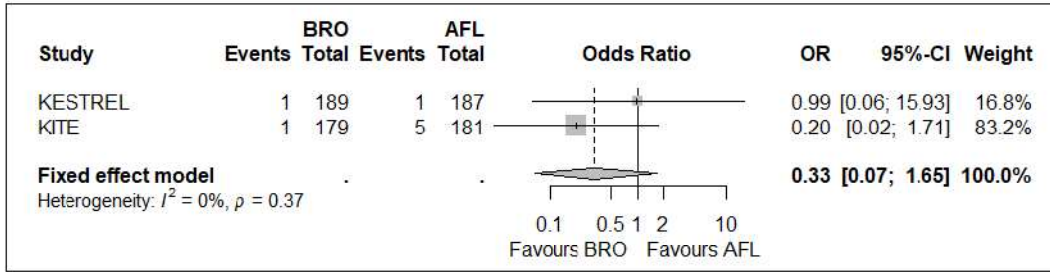
Wykres 109. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: wzrost stężenia trójglicerydów; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



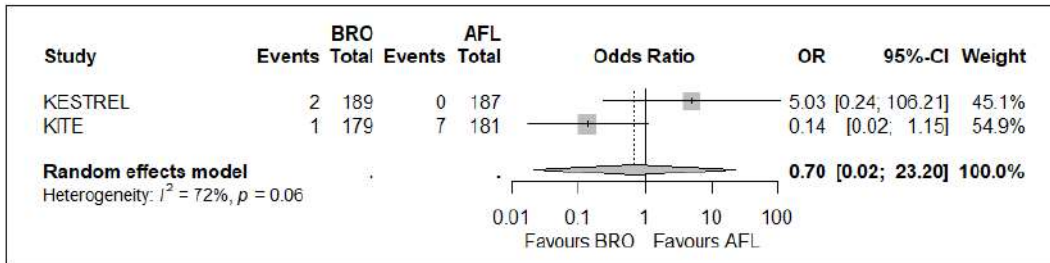
Wykres 110. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: niewydolność serca; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



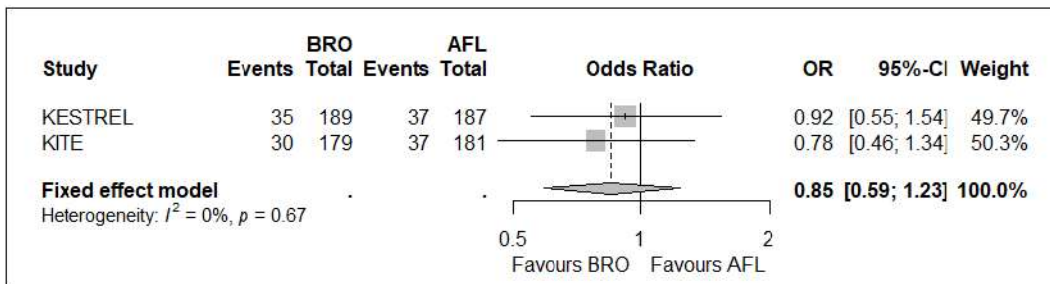
Wykres 111. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: dna moczanowa; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



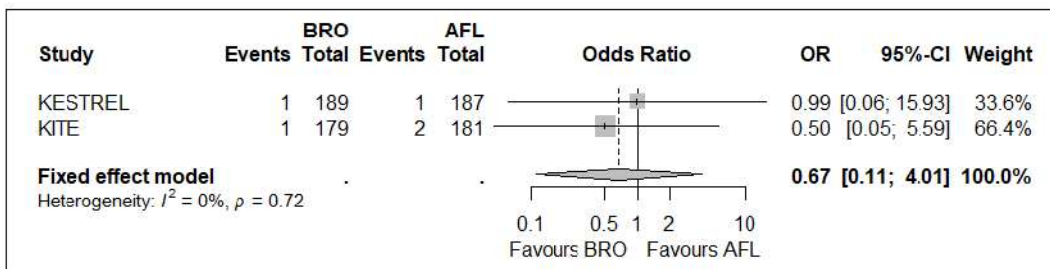
Wykres 112. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup według podziału PT: białkomocz; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



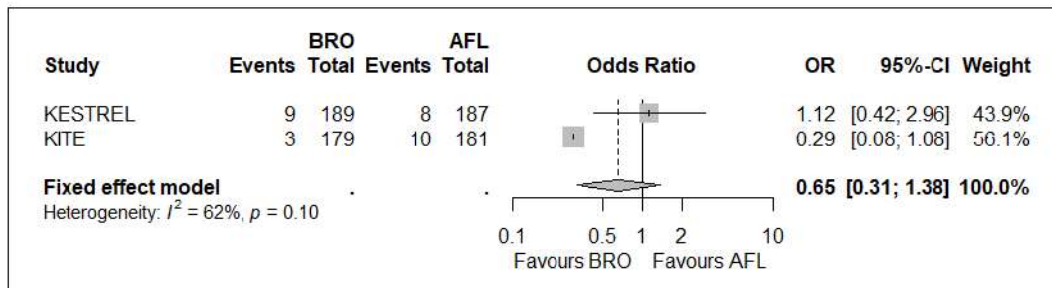
Wykres 113. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: ogółem: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



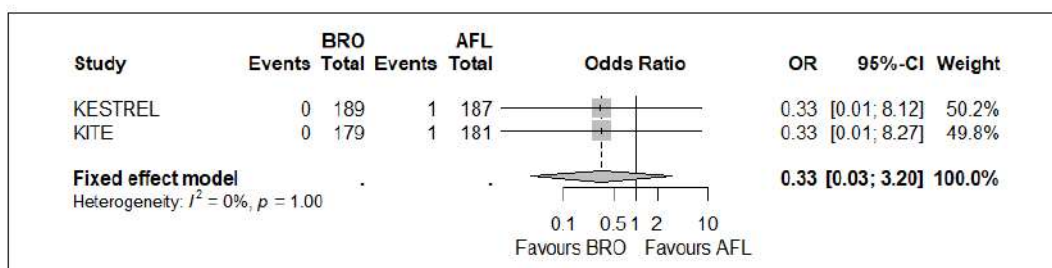
Wykres 114. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia krwi i układu chłonnego: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



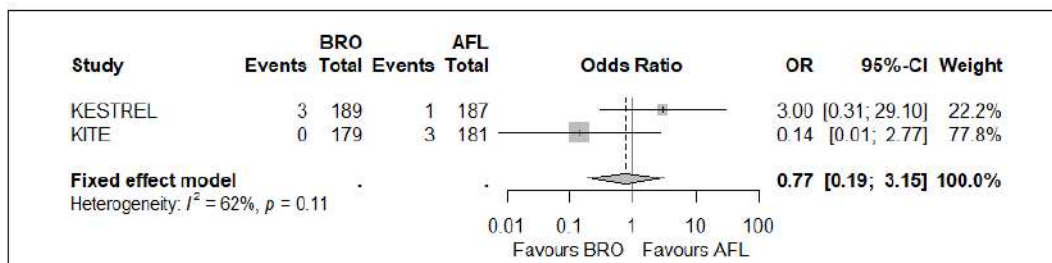
Wykres 115. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia serca: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



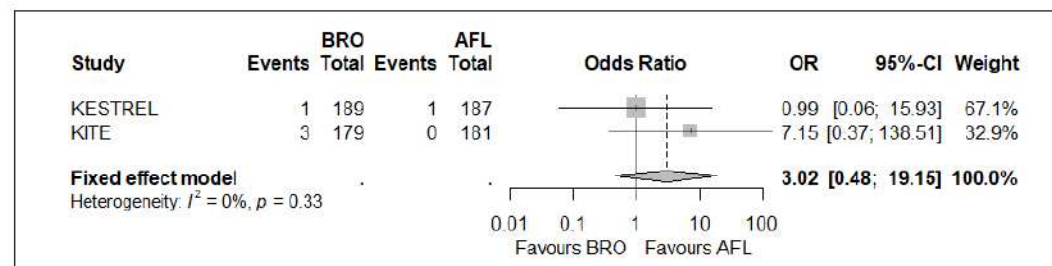
Wykres 116. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia endokrynologiczne : 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



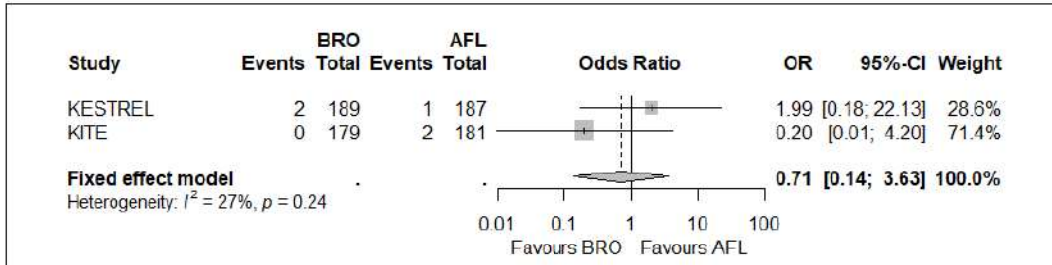
Wykres 117. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia żołądka i jelit: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



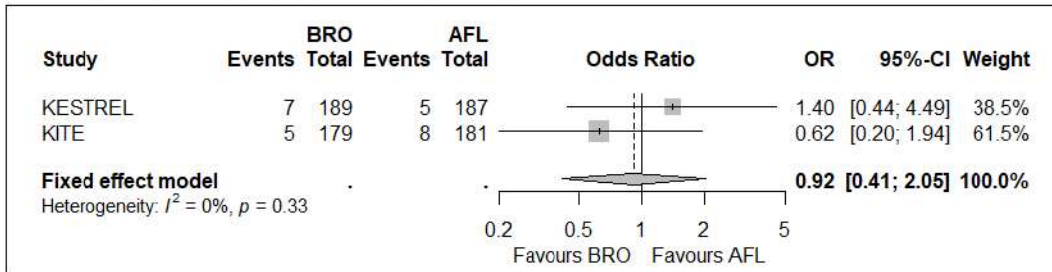
Wykres 118. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia ogólne i w miejscu iniekcji: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



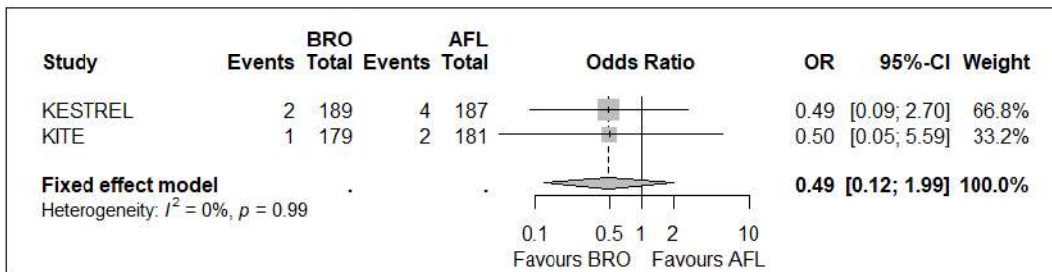
Wykres 119. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



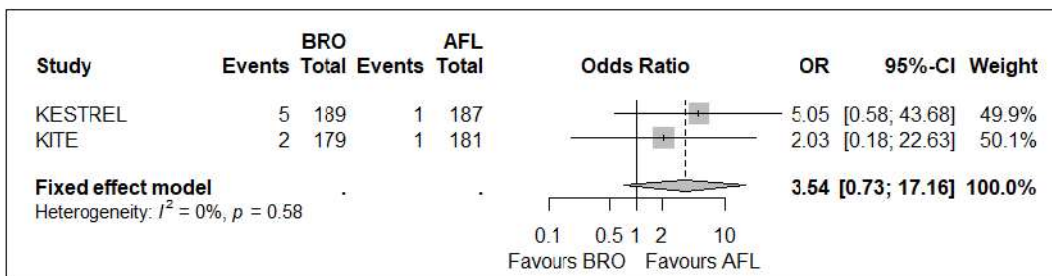
Wykres 120. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zakażenia i zarażenia pasożytnicze 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



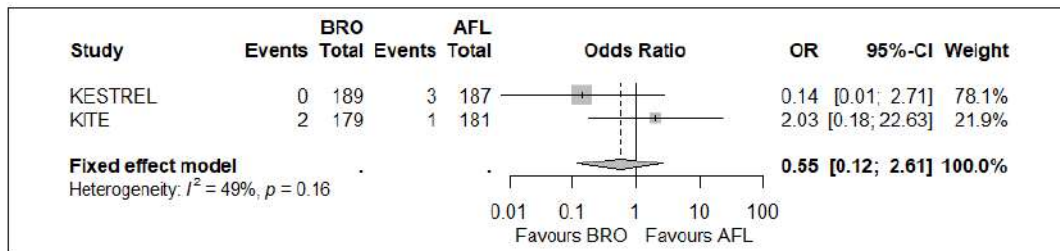
Wykres 121. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



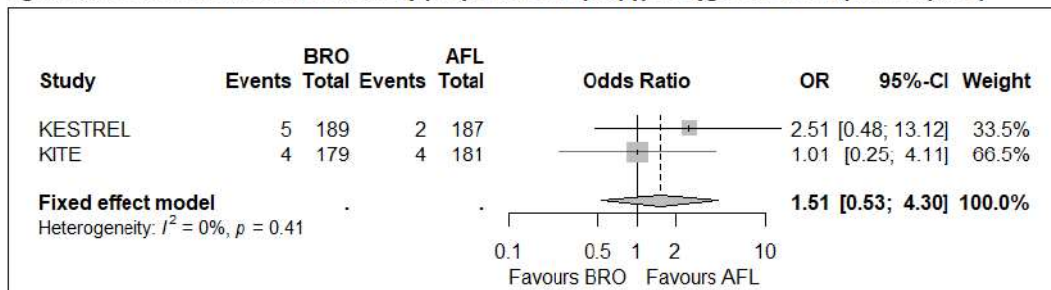
Wykres 122. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia metabolizmu i odżywiania: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



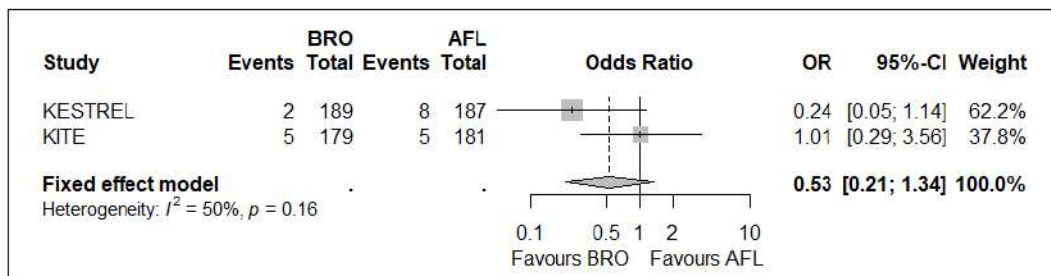
Wykres 123. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



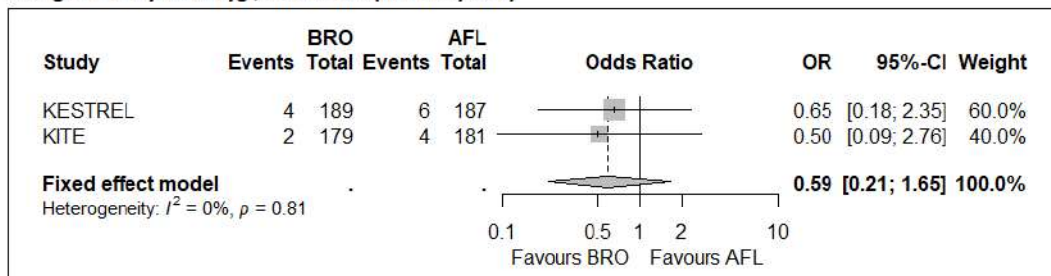
Wykres 124. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy): 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



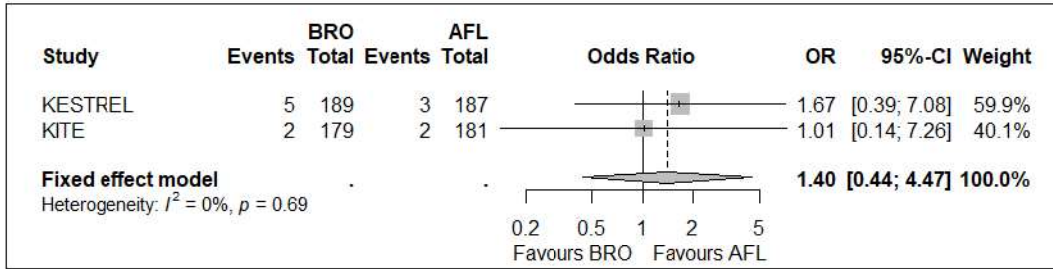
Wykres 125. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia układu nerwowego: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



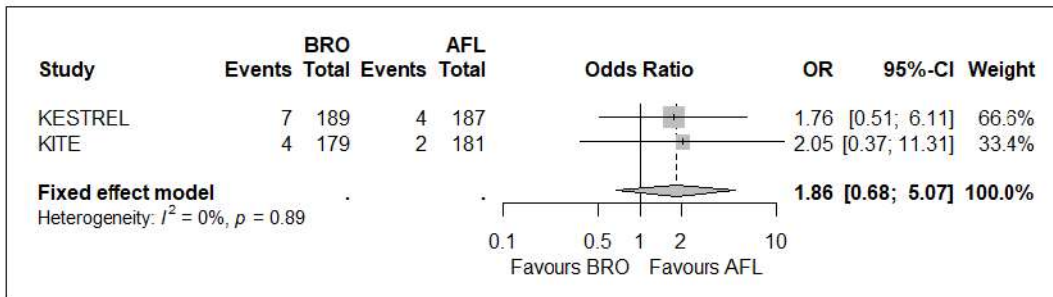
Wykres 126. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia nerek i dróg moczowych: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



Wykres 127. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersi: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



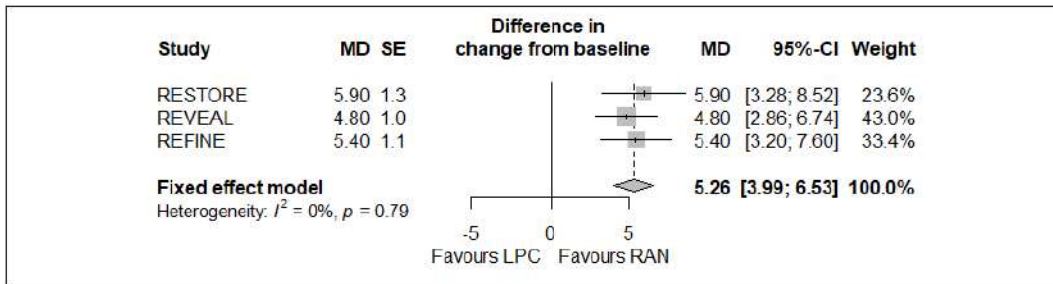
Wykres 128. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia naczyń: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)



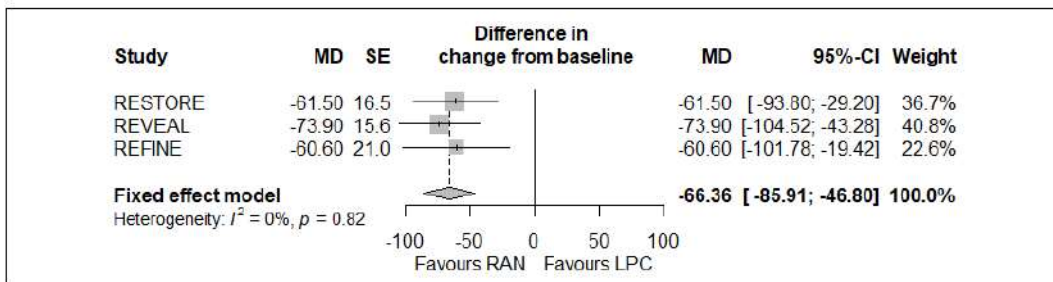
12.6.2. RAN vs LPC (analiza pośrednia)

Skuteczność

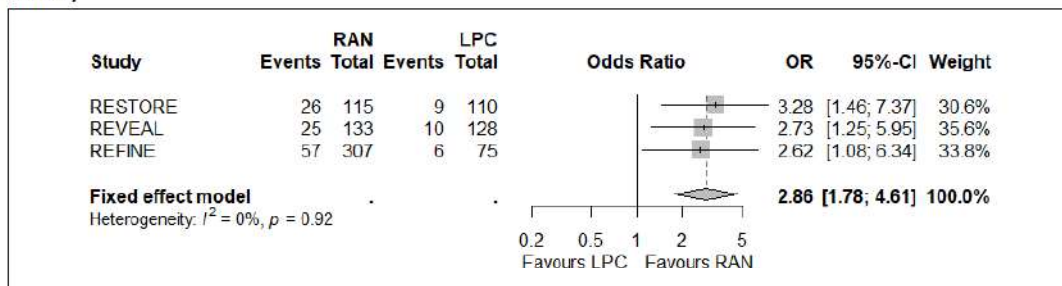
Wykres 129. Metaanaliza średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52. tyg. względem wartości wyjściowych; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)



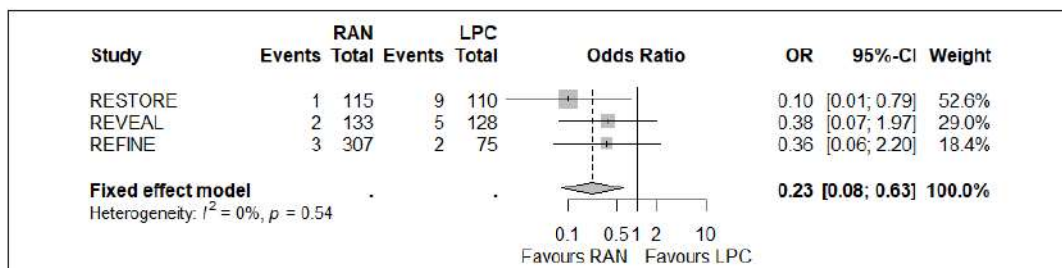
Wykres 130. Metaanaliza średniej zmiany CSFT względem wartości wyjściowych w 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)



Wykres 131. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter w 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)

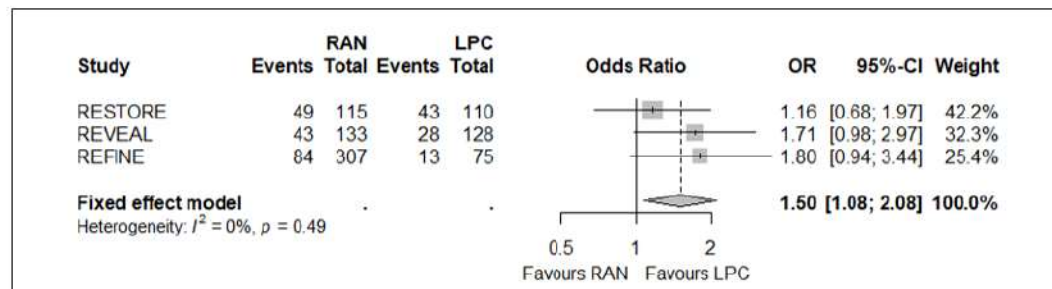


Wykres 132. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia pogorszenia BCVA ≥ 15 liter w 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)

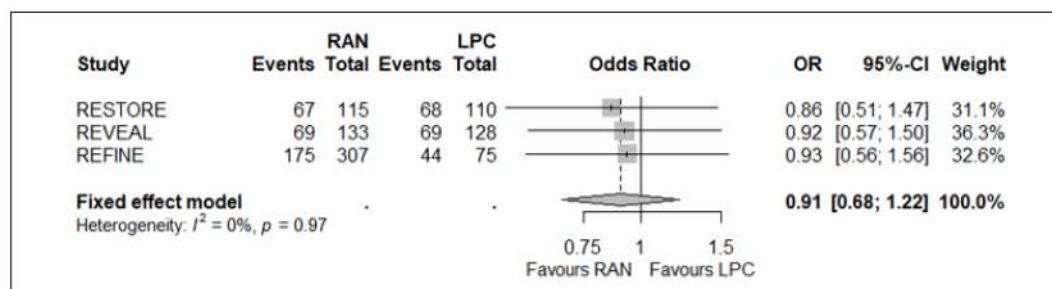


Bezpieczeństwo

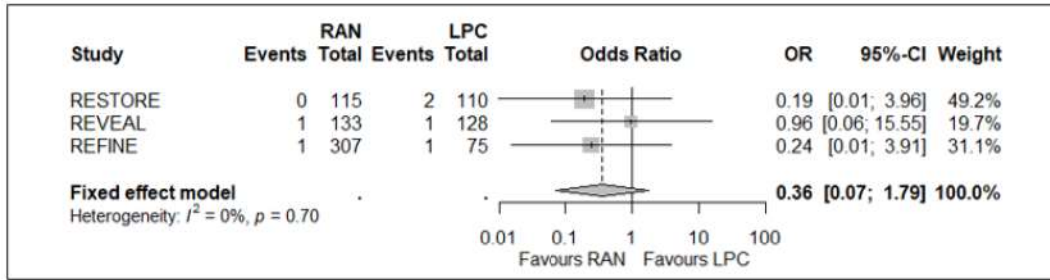
Wykres 133. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem (oko badane); 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)



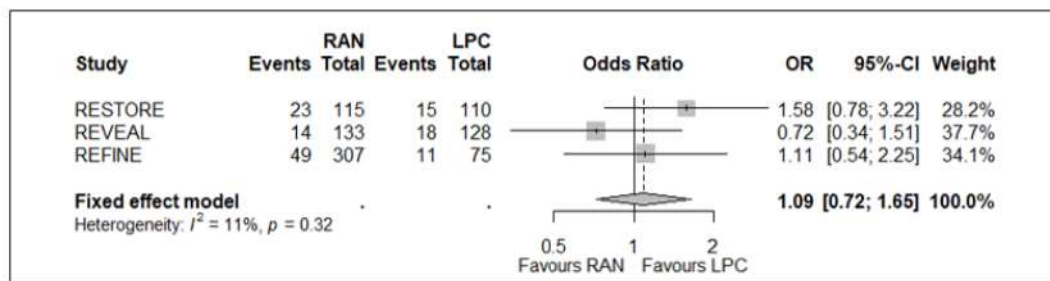
Wykres 134. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)



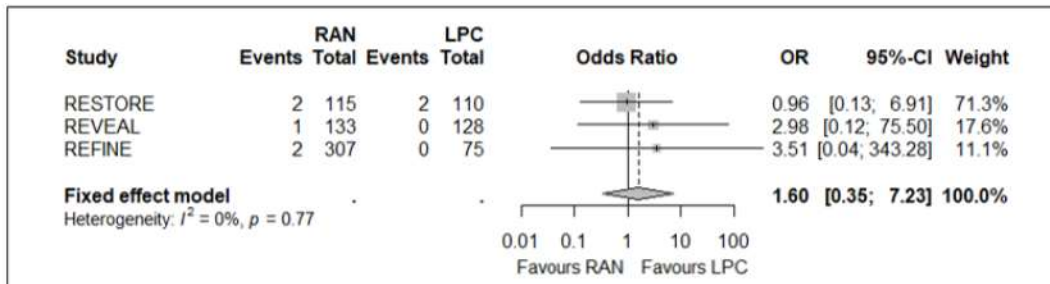
Wykres 135. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich okulistycznych AEs ogółem ; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)



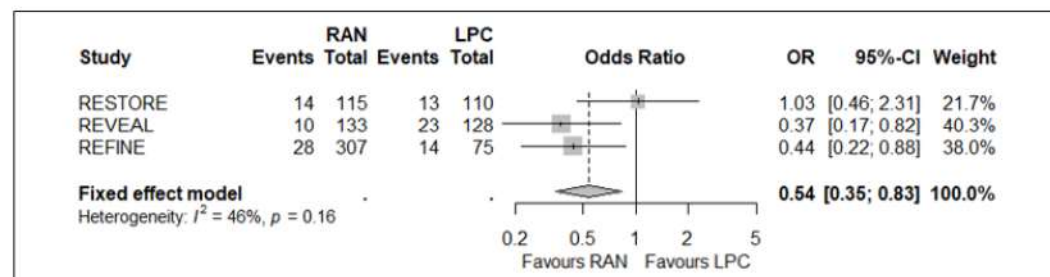
Wykres 136. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich nieokulistycznych AEs ogółem ; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)



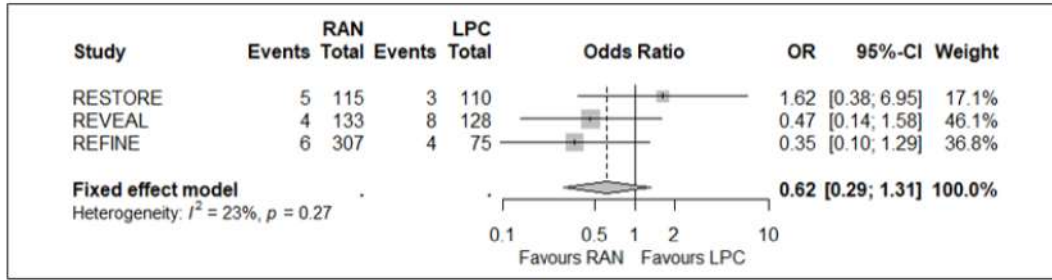
Wykres 137. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zgonów; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)



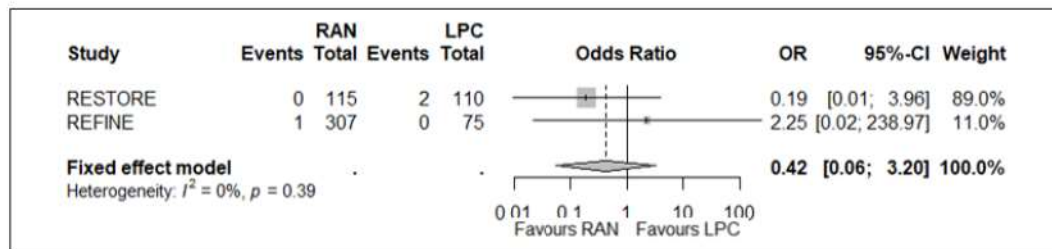
Wykres 138. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia rezygnacji z badania ogółem; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)



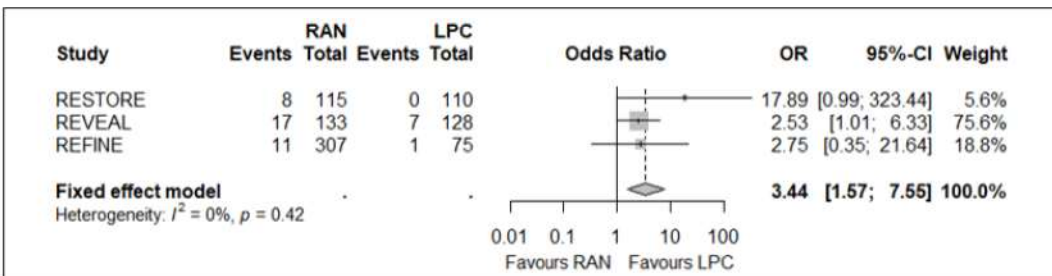
Wykres 139. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu AEs; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)



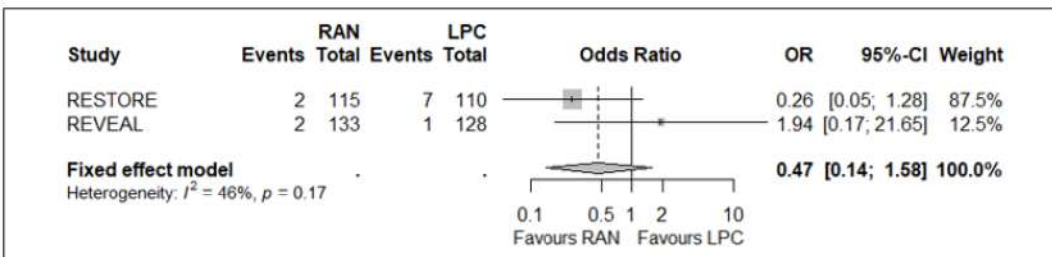
Wykres 140. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich okulistywnych AEs: zaćma; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REFINE)



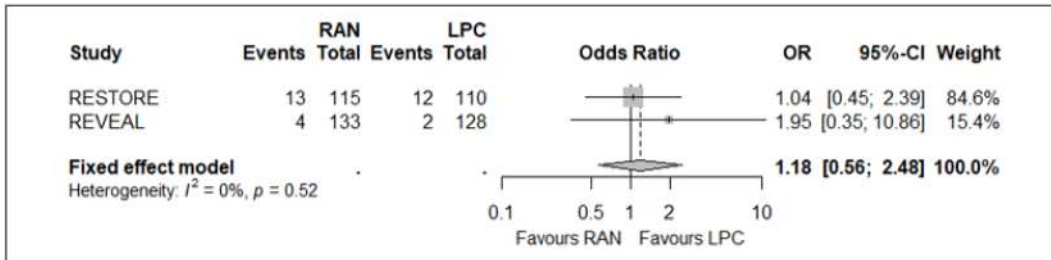
Wykres 141. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia okulistywnych AEs: wylew spojówkowy; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)



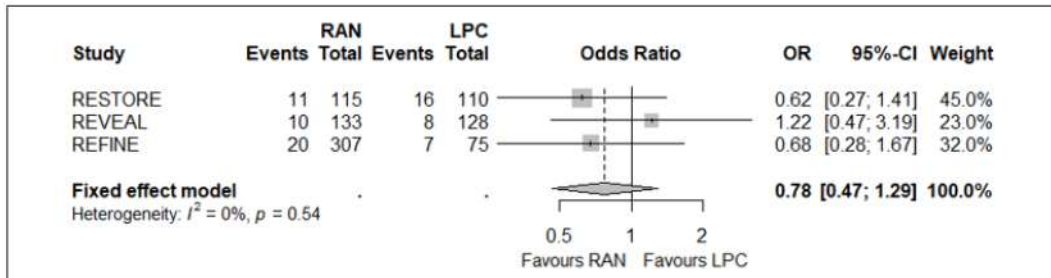
Wykres 142. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia okulistywnych AEs: zaćma; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL)



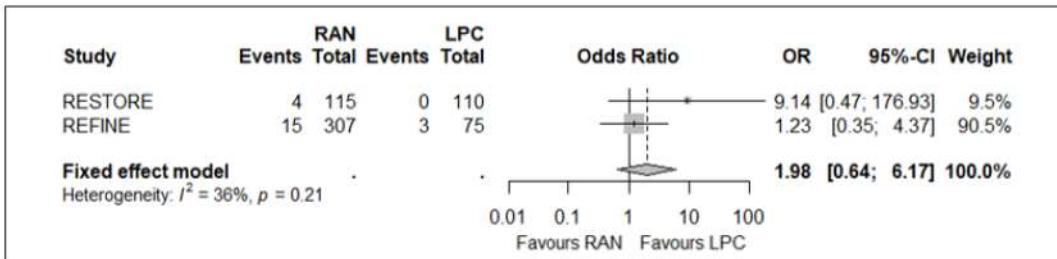
Wykres 143. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia okulistycznych AEs: ból oka; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL)



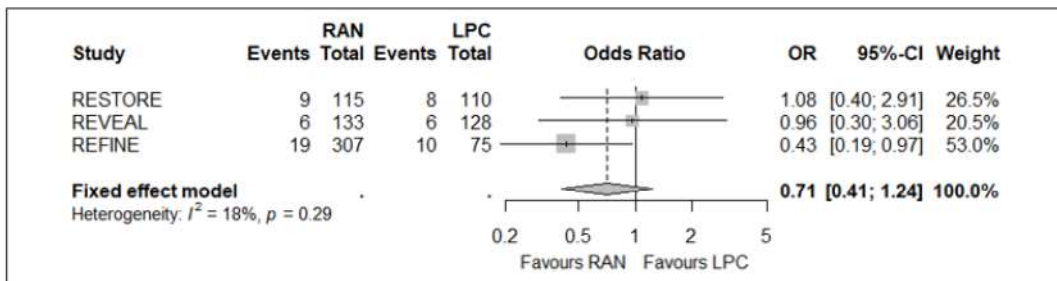
Wykres 144. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nieokulistycznych AEs: zapalenie nosogardzieli; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)



Wykres 145. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nieokulistycznych AEs: zakażenie dróg moczowych; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REFINE)



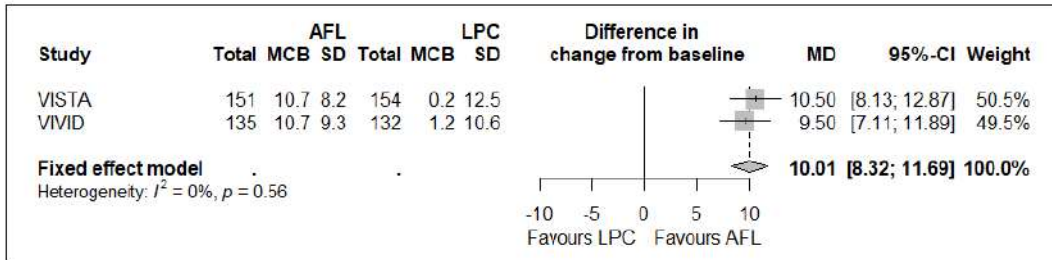
Wykres 146. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nieokulistycznych AEs: nadciśnienie; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)



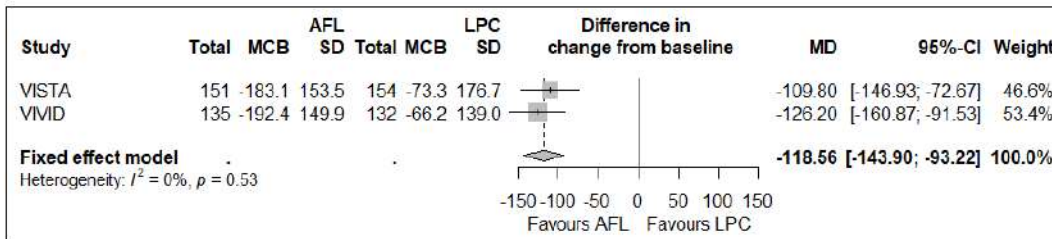
12.6.3. AFL vs LPC (analiza pośrednia)

Skuteczność

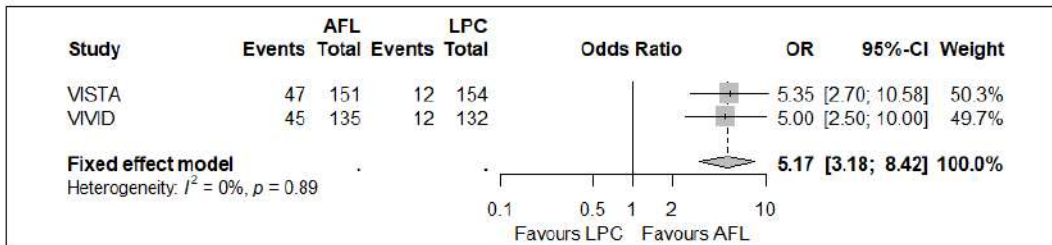
Wykres 147. Metaanaliza średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52. tyg. względem wartości wyjściowych; AFL vs LPC (VISTA, VIVID)



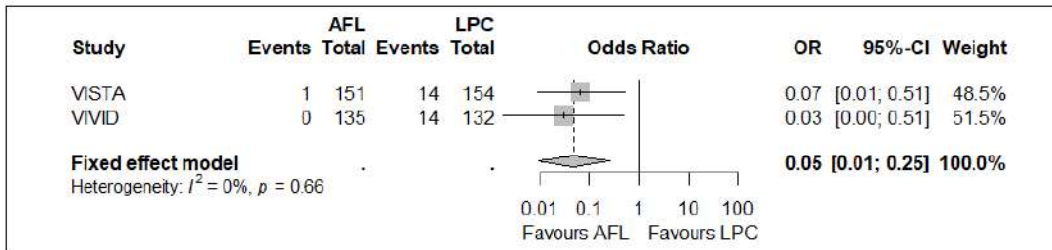
Wykres 148. Metaanaliza średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52. tyg. względem wartości wyjściowych; AFL vs LPC (VISTA, VIVID)



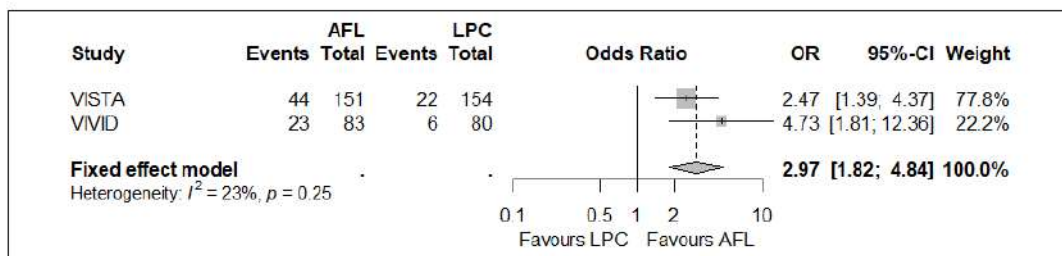
Wykres 149. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter w 52. tyg.; AFL vs LPC (VISTA, VIVID)



Wykres 150. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia pogorszenia BCVA ≥ 15 liter w 52. tyg.; AFL vs LPC (VISTA, VIVID)

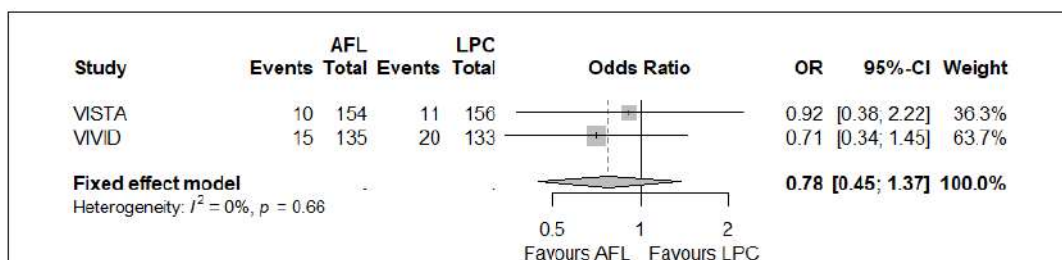


Wykres 151. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ≥ 2 st. poprawa w skali DRSS w 52. tyg.; AFL vs LPC (VISTA, VIVID)

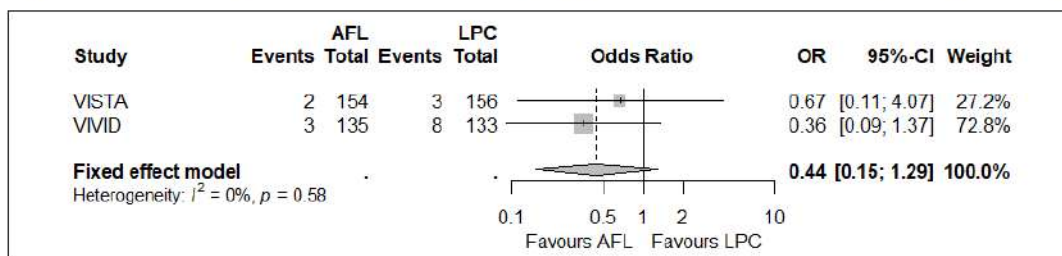


Bezpieczeństwo

Wykres 152. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia rezygnacji z badania ogółem; 52. tyg.; AFL vs LPC (VISTA, VIVID)



Wykres 153. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu AEs; 52. tyg.; AFL vs LPC (VISTA, VIVID)



12.7. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

12.7.1. Ocena wg *Cochrane Collaboration*

12.7.1.1. Badania dla brolicizumabu

Tabela 44. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *KESTREL*, *KITE* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badania		<i>KESTREL</i>	<i>KITE</i>
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/ wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)	Niskie (+)

Tabela 45. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania *KESTREL/KITE* wg *Cochrane Collaboration*

Domena	Ocena ryzyka	Komentarz z badania <i>KESTREL/KITE</i>
Randomizacja	Niskie	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na zawał mięśnia sercowego lub udar w wywiadzie, przeprowadzona centralnie za pomocą komputerowego, interaktywnego systemu głosowego lub internetowego (IVRS lub IWRS).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi głosowych lub internetowych (ang. <i>interactive voice/web response system</i> , IVRS lub IWRS). Poszczególnym pacjentom zostały przydzielone numery randomizacyjne, łączące pacjentów z ramieniem terapeutycznym. Numery randomizacyjne zostały wygenerowane zgodnie z procedurą, według której przypisanie do leczenia było bezstronne i ukryte przed pacjentami i personelem prowadzącym badanie.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>)

Domena	Ocena ryzyka	Komentarz z badania KESTREL/KITE
		Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami oraz sponsorem badania. Personel, który podawał dożylne iniekcje nie był zaślepiony (<i>unmasked</i>), jednak nie przeprowadzał on oceny efektywności klinicznej porównywanych interwencji.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepione.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa. W przypadku brakujących danych zastosowano metodologię LOCF (ostatniej przeprowadzonej obserwacji).
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie stwierdzono.

12.7.1.2. Badania dla ranibizumabu

Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania RESTORE zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Badania		RESTORE
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/ wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 47. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania *RESTORE* wg *Cochrane Collaboration*

Domena	Ocena ryzyka	Komentarz z badania <i>RESTORE</i>
Randomizacja	Niskie	Randomizacja przeprowadzona centralnie za pomocą komputerowego.
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	Centralny system randomizacji. Przedstawiony w badaniu opis nie pozwolił na jednoznaczną ocenę ryzyka błędu systematycznego w tym obszarze.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>): procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu oraz badaczami oceniającymi BCVA oraz zajmującymi się oceną skuteczności. Dodatkowo, w celu zachowania podwójnego zaślepienia zastosowano metodę terapii pozorowanej (<i>sham</i>). Biorąc powyższe pod uwagę, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w obszarze zaślepienia uznano za niskie. Badacz, który podawał dośklistkowe iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiony.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepione.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa. W przypadku brakujących danych zastosowano metodologię LOCF (ostatniej przeprowadzonej obserwacji).
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie stwierdzono.

Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *REVEAL* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badania		<i>REVEAL</i>
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/ wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla	Niskie (+)

Badania		REVEAL
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
	wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 49. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania REVEAL wg Cochrane Collaboration

Domena	Ocena ryzyka	Komentarz z badania REVEAL
Randomizacja	Niskie	Randomizacja przeprowadzona centralnie za pomocą komputerowego.
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	Centralny system randomizacji. Przedstawiony w badaniu opis nie pozwolił na jednoznaczną ocenę ryzyka błędu systematycznego w tym obszarze.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>): Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed badaczem oceniający BCVA, badacze zajmujący się oceną efektywności oraz pacjenci nie wiedzieli, do której grupy terapeutycznej są przypisani pacjenci, z kolei badacz, który podawał doszkliskowe iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiony, jednak nie brał udziału w ocenie efektywności terapii.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepione.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa. W przypadku brakujących danych zastosowano metodologię LOCF (ostatniej przeprowadzonej obserwacji).
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodycie badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie stwierdzono.

Tabela 50. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania REFINE zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Badania		REFINE
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)

Badania		REFINE
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/ wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 51. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania REFINE wg *Cochrane Collaboration*

Domena	Ocena ryzyka	Komentarz z badania REFINE
Randomizacja	Niskie	Randomizacja centralna w stosunku 4:1 z wykorzystaniem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IRT).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Poszczególnym pacjentom w oparciu o automatyczny oraz zwalidowany system IRT zostały przydzielone numery randomizacyjne, łączące pacjentów z ramieniem terapeutycznym.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>): Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed badaczem oceniającym ostrość wzroku, oraz badaczem odpowiedzialnym za ocenę efektywności klinicznej oraz decyzje dotyczące leczenia, z kolei badacz, który podawał dośzkłstkowe iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiony.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepione.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa. W przypadku brakujących danych zastosowano metodologię LOCF (ostatniej przeprowadzonej obserwacji).
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie stwierdzono.

12.7.1.3. Badania dla afliberceptu

Tabela 52. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania VISTA, VIVID zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Badania		VISTA	VIVID
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/ wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)	Niskie (+)

Tabela 53. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania VISTA wg Cochrane Collaboration

Domena	Ocena ryzyka	Komentarz z badania VISTA
Randomizacja	Niskie	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na zawał mięśnia sercowego lub udar w wywiadzie, przeprowadzona centralnie za pomocą komputerowego, interaktywnego systemu głosowego lub internetowego (IVRS lub IWRS).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi głosowych lub internetowych (ang. <i>interactive voice/web response system</i> , IVRS lub IWRS).
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>): procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, głównymi badaczami, sponsorem badania. Badacz, który podawał doszklitkowe iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiony, aczkolwiek osoba wykonująca zabieg nie brała ona udziału w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii, jak również konieczność przeprowadzenia kolejnej LPC lub terapii ratunkowej, przeprowadzał zaślepiony badacz. Ponadto, zastosowano scentralizowany system randomizacji (IVRS, IWRS), aby uniemożliwić badaczowi wcześniejsze ustalenie przypisanego leczenia.

Domena	Ocena ryzyka	Komentarz z badania VISTA
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki skuteczności i bezpieczeństwa były zaślepione.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa. W przypadku brakujących danych zastosowano metodologię LOCF (ostatniej przeprowadzonej obserwacji).
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie stwierdzono.

Tabela 54. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania VIVID wg Cochrane Collaboration

Domena	Ocena ryzyka	Komentarz z badania VIVID
Randomizacja	Niskie	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (Europa, Australia vs Japonia), przeprowadzona centralnie za pomocą komputerowego, interaktywnego systemu głosowego lub internetowego (IVRS lub IWRS).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi głosowych lub internetowych (ang. <i>interactive voice/web response system</i> , IVRS lub IWRS).
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>): procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, głównymi badaczami, sponsorem badania. Badacz, który podawał doszkliskowe iniekcje i wykonywał laseroterapię nie był zaślepiony, aczkolwiek osoba wykonująca zabieg nie brała ona udziału w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii, jak również konieczność przeprowadzenia kolejnej LPC lub terapii ratunkowej, przeprowadzał zaślepiony badacz. Ponadto, zastosowano scentralizowany system randomizacji (IVRS, IWRS), aby uniemożliwić badaczowi wcześniejsze ustalenie przypisanego leczenia.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki skuteczności i bezpieczeństwa były zaślepione.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa. W przypadku brakujących danych zastosowano metodologię LOCF (ostatniej przeprowadzonej obserwacji).
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie stwierdzono.

12.7.2. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2012).

Tabela 55. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 56. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (*Chakraborty 2022*)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Liczba punktów
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0
Suma	2/8

12.8. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej dla BRO vs AFL z badania KINGFISHER (analiza w podgrupach)

Na podstawie materiałów udostępnionych przez Zleceniodawcę [data on file] możliwe było przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej brolicizumabu (BRO) względem afliberceptu (AFL) dla subpopulacji wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF (*pre-treated vs naive*) w oparciu o analizę *post-hoc* pochodzącą z badania KINGFISHER. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach oraz wykresach.

12.8.1. Skuteczność kliniczna

Tabela 57. Skuteczność kliniczna dla subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF dla porównania BRO vs AFL (KINGFISHER) [data on file] – dane ciągłe [38]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Brolicizumab vs Aflibercept	
					Średnia zmiana LSM (SE) [^]	Różnica średnich zmian (95% CI) [^]
Subpopulacja pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF (ang. <i>pre-treated</i>)						
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych	BRO	95	11,0 liter (1,00)			
	AFL	52	8,6 liter (1,35)		2,40 (-1,0; 5,7)	0,153
Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych	BRO	95	-255,3 µm (11,27)			
	AFL	52	-189,6 µm (15,32)		-65,7 (-103,6; -27,8)	<0,001
Subpopulacja pacjentów nieotrzymujących wcześniejszego leczenia anty-VEGF (ang. <i>naive</i>)						
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych	BRO	251	12,6 liter (0,58)			
	AFL	119	12,2 liter (0,85)		0,40 (-1,6; 2,4)	0,697
Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych	BRO	251	-231,4 µm (5,65)			
	AFL	119	-199,0 µm (8,21)		-32,4 (-52,0; -12,8)	0,001

[^]Wartości raportowane przez autorów badania; *Obliczone na podstawie dostępnych danych; † W ocenie analizowanych punktów końcowych zastosowano metodologię LOCF (ang. *last observation carried forward*); metoda ostatniej przeprowadzonej obserwacji; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*)

Tabela 58. Skuteczność kliniczna dla subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF dla porównania BRO vs AFL (KINGFISHER) [data on file] – dane dychotomiczne† [38]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicizumab vs Aflibercept		
						OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Subpopulacja pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF (ang. <i>pre-treated</i>)								
Brak płynu IRF oraz SRF (śródsiatkówkowego oraz podsiatkówkowego)	12 tyg.	BRO		95	12* (12,6)	3,61 (0,78; 16,82)	-	0,101
		AFL		52	2* (3,8)			
	24 tyg.	BRO		95	19* (20,0)	3,00 (0,96; 9,35)	-	0,058
		AFL		52	4* (7,7)			
	52 tyg.	BRO		95	40 (42,1)	4,68 (1,91; 11,44)	NNT=4 (3; 8)	<0,001
		AFL		52	7 (13,5)			
Subpopulacja pacjentów nieotrzymujących wcześniejszego leczenia anty-VEGF (ang. <i>naïve</i>)								
Brak płynu IRF oraz SRF (śródsiatkówkowego oraz podsiatkówkowego)	12 tyg.	BRO		251	26* (10,4)	1,60 (0,70; 3,66)	-	0,262
		AFL		119	8* (6,7)			
	24 tyg.	BRO		251	65* (25,9)	2,42 (1,32; 4,46)	NNT=8 (5; 22)	0,004
		AFL		119	15* (12,6)			
	52 tyg.	BRO		251	104 (41,4)	2,01 (1,24; 3,25)	NNT=7 (5; 21)	0,004
		AFL		119	31 (26,1)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; † W ocenie analizowanych punktów końcowych zastosowano metodologię LOCF (ang. *last observation carried forward*): metoda ostatniej przeprowadzonej obserwacji;

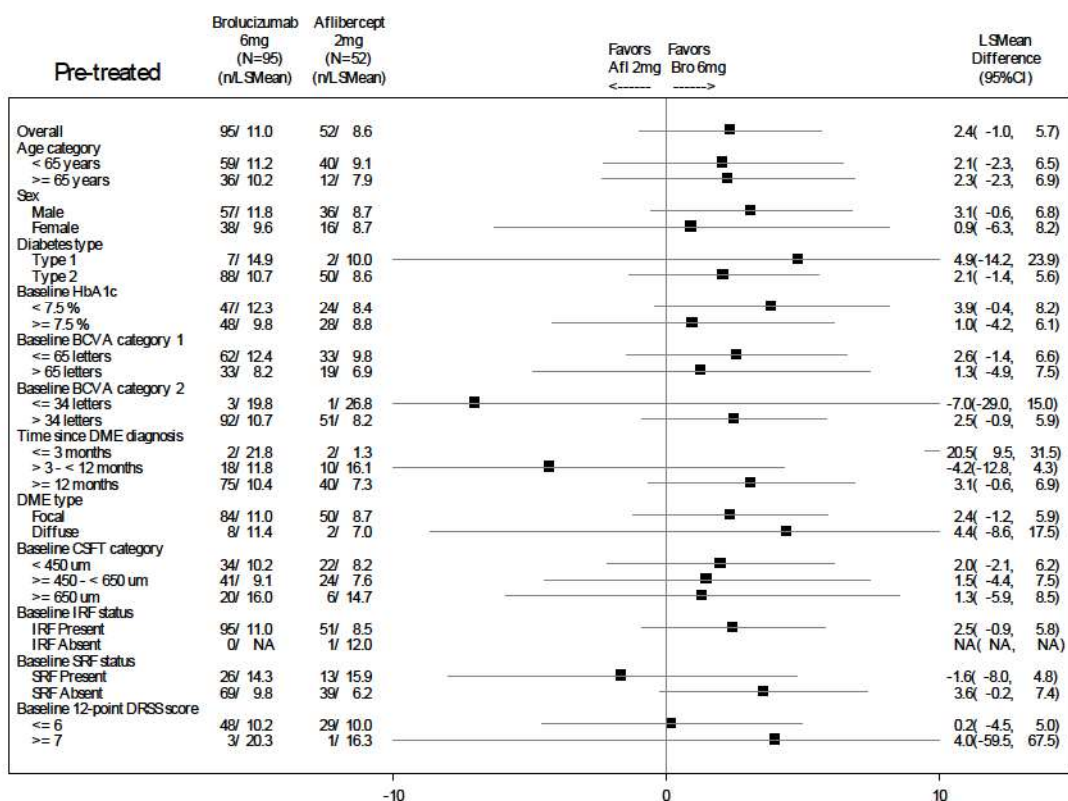
Na poniższych wykresach przedstawiono analizę w podgrupach dla BRO vs AFL wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF na podstawie badania KINGFISHER, w odniesieniu do:

- Średniej zmiany BCVA [mierzonej liczbą przeczytanych liter na tablicy ETDRS] w 52. tyg. względem wartości wyjściowych;
- Średniej zmiany CSFT [µm] w czasie (do 52 tyg.) względem wartości wyjściowych;
- Odsetka pacjentów, u których nie stwierdzono płynu SRF i IRF (w oku badanym) w obrębie siatkówki (dane przedstawione w odstępach 4-tygodniowych począwszy od wartości wyjściowych do 52 tyg. badania).

Subpopulacja pacjentów, otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF (ang. *pre-treated*)

1. Zmiana BCVA dla 52 tyg. względem wartości wyjściowych

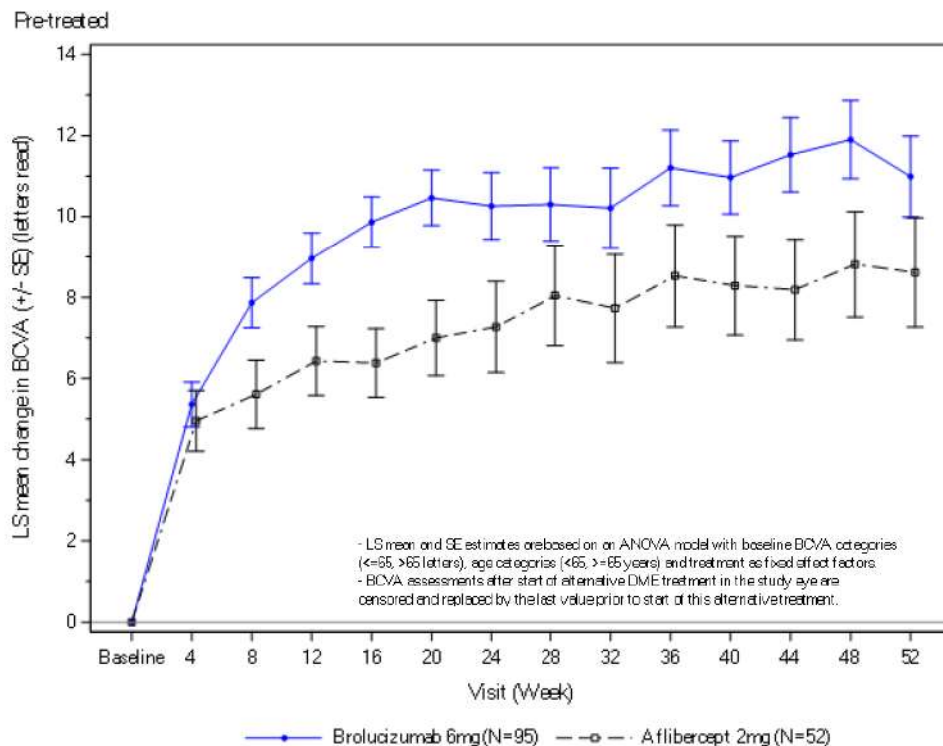
Wykres 154. Analiza w podgrupach dotycząca średniej zmiany BCVA w 52 tyg. względem wartości wyjściowych dla subpopulacji pacjentów, otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF (FAS, LOCF); BRO vs AFL (KINGFISHER) [38]



Analyzed using ANOVA which contains baseline BCVA categories (<=65, >65 letters), age categories (<65, >=65 years) and treatment as fixed effect factors. For subgroup analyses by baseline BCVA and age categories, the corresponding fixed effect factors are removed from the model. Bars presenting 95% CIs are truncated at -10 and +10 letters. BCVA assessments after start of alternative DME treatment in the study eye are censored and replaced by the last value prior to start of this alternative treatment.

Na podstawie powyższego wykresu typu *forest plot* można wnioskować o zbliżonej skuteczności BRO względem AFL we wszystkich analizowanych podgrupach w subpopulacji pacjentów, otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF (brak istotności statystycznej we wszystkich analizowanych podgrupach).

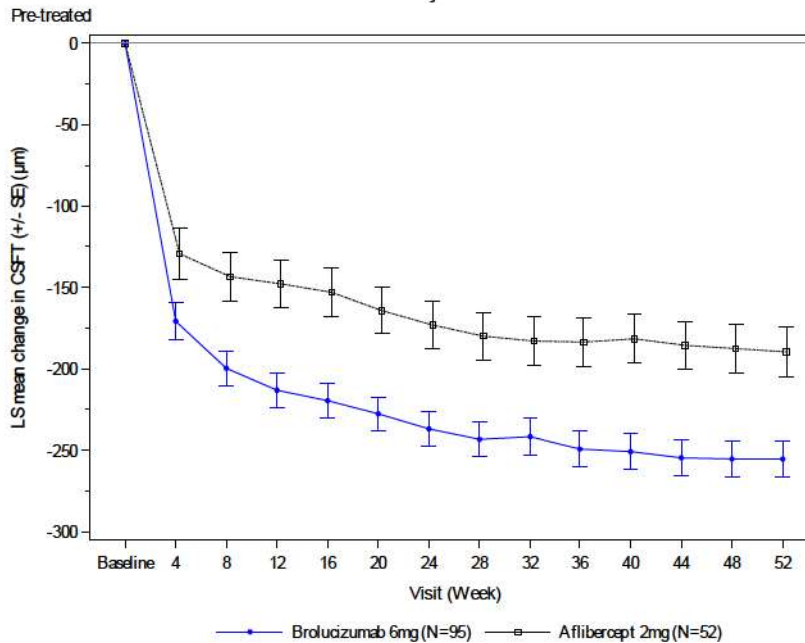
Wykres 155. Średnia zmiana BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla subpopulacji pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie anti-VEGF; BRO vs AFL (FAS, LOCF) [38]



Oszacowana różnica średnich zmian dla 52 tyg. badania pomiędzy BRO a AFL dla analizowanej subpopulacji pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie anti-VEGF wynosi MD=2,4 (95% CI: -1,0; 5,7) i jest spójna z wynikami dla populacji ITT wskazując, na porównywalną skuteczność brolicizumabu względem afliberceptu.

2. Grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT)

Wykres 156. Średnia zmiana CSFT [μm] w czasie (do 52 tyg.) względem wartości wyjściowych dla subpopulacji pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF; BRO vs AFL (FAS, LOCF) [38]



- LS mean and SE estimates are based on an ANOVA model with baseline CSFT categories (<450, >=450 - <650, >=650 μm), age categories (<65, >=65 years) and treatment as fixed effect factors.
 - CSFT assessments after start of alternative DME treatment in the study eye are censored and replaced by the last value prior to start of this alternative treatment.

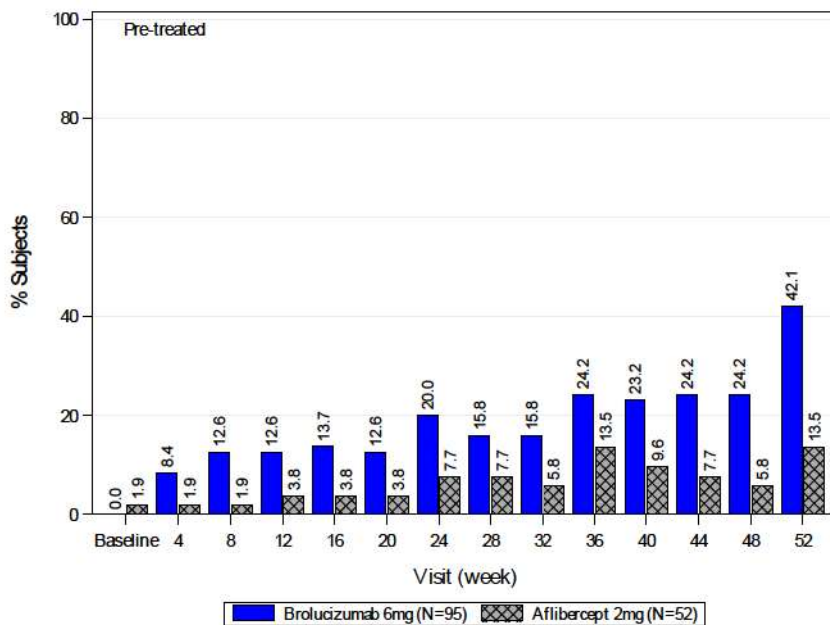
Analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów badania *KINGFISHER* wykazała, że grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT) dla analizowanej subpopulacji pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF była istotnie statystycznie mniejsza u pacjentów leczonych BRO w stosunku do chorych otrzymujących AFL, co zgodne jest z celem terapeutycznym. Różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,001$) dla analizowanego rocznego okresu obserwacji (**MD = -65,7 μm ; 95% CI: -103;6 -27,8**). Uzyskany wynik jest spójny (zgodny) z wynikami otrzymanymi dla populacji ITT.

3. Status płynu siatkówkowego (SRF/IRF)

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują, że BRO w porównaniu z AFL przyczynia się do istotnego zmniejszenia ryzyka obecności płynu w obrębie siatkówki (IRF i SRF) w leczonym oku w subpopulacji pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF. Zależność ta obserwowana była po 52-tygodniowym okresie obserwacji (w przypadku 12. tyg. oraz 24. tyg. obliczone ilorazy sznasa nie wykazują istotności statystycznej).

Odsetki pacjentów, u których nie stwierdzono płynu SRF i IRF w obrębie siatkówki były wyższe w grupie ocenianej interwencji (BRO), niż w grupie kontrolnej (AFL) we wszystkich analizowanych punktach czasowych, ale kryterium istotności uzyskano jedynie dla 52 tyg. badania (**42,1% vs 13,5%; OR=4,68; 95% CI: 1,91; 11,44; $p < 0,001$**). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść BRO. Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym wykresie. Powyższy wynik jest spójny z danymi uzyskanymi dla populacji ITT.

Wykres 157. Odsetki pacjentów, u których nie stwierdzono płynu SRF i IRF (oko badane) w obrębie siatkówki; dla subpopulacji pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF; BRO vs AFL (FAS, LOCF) [38]



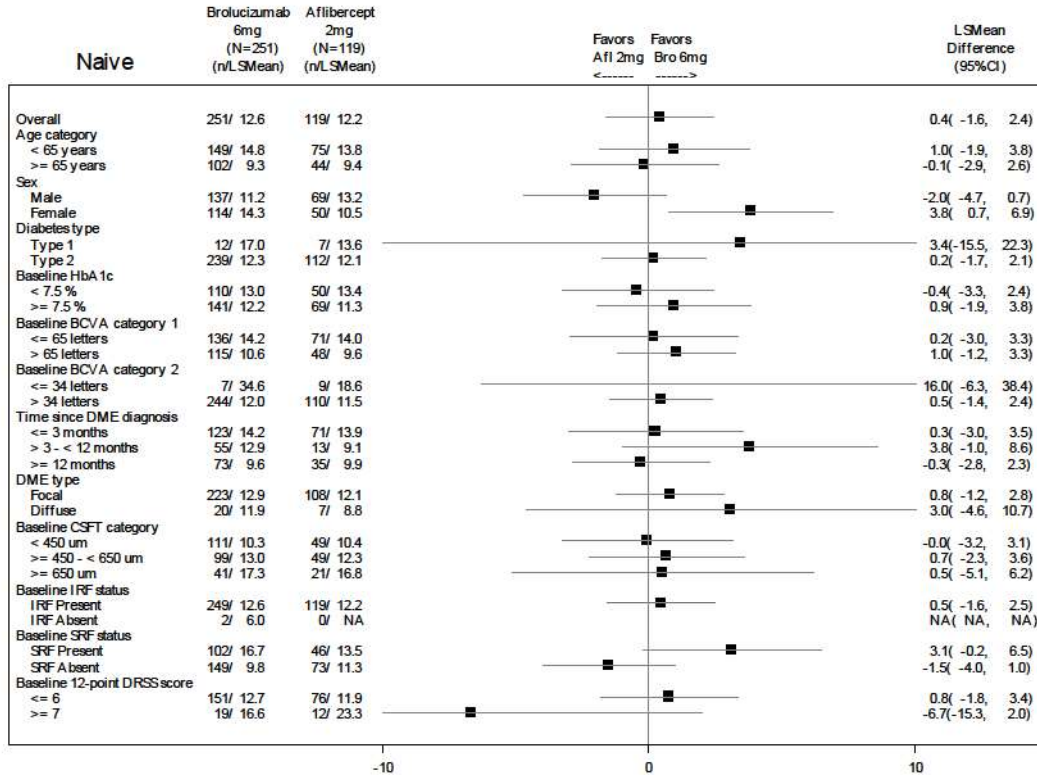
Fluid status (SRF and IRF) assessments after start of alternative DME treatment in the study eye are censored and replaced by the last value prior to start of this alternative treatment.

Podsumowując, wyniki skuteczności uzyskane dla subpopulacji pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF są zgodne z wynikami uzyskanymi dla populacji ogółem, zarówno w kontekście istotności statystycznej, jak również wielkości otrzymanego efektu (co najmniej zbliżona lub lepsza wielkość efektu względem ITT).

Subpopulacja pacjentów, nieotrzymujących wcześniejszego leczenia anty-VEGF (ang. naive)

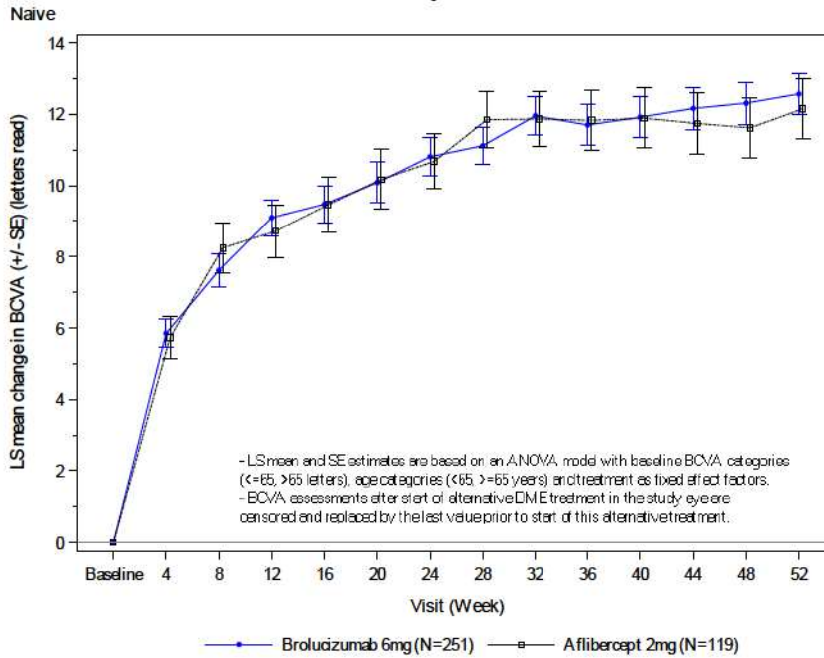
1. Zmiana BCVA dla 52 tyg. względem wartości wyjściowych

Wykres 158. Analiza w podgrupach dotycząca średniej zmiany BCVA po 52 tyg. względem wartości wyjściowych dla subpopulacji pacjentów nieotrzymujących wcześniejszego leczenia anty-VEGF (ang. naive); populacja FAS (LOCF); BRO vs AFL (KINGFISHER) [38]



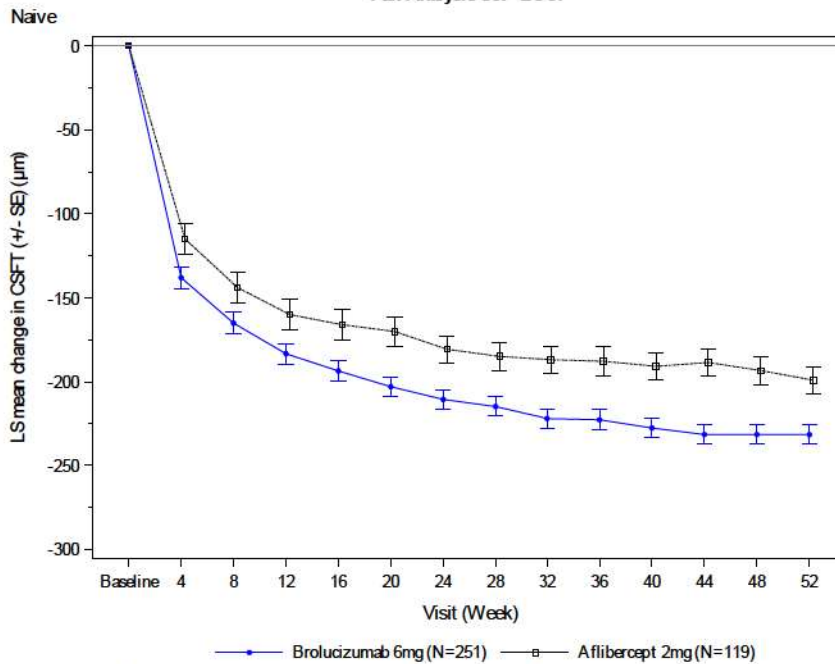
Analyzed using ANOVA which contains baseline BCVA categories (<=65, >65 letters), age categories (<65, >=65 years) and treatment as fixed effect factors. For subgroup analyses by baseline BCVA and age categories, the corresponding fixed effect factors are removed from the model. Bars presenting 95% CIs are truncated at -10 and +10 letters. BCVA assessments after start of alternative DME treatment in the study eye are censored and replaced by the last value prior to start of this alternative treatment.

Wykres 159. Średnia zmiana BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla subpopulacji pacjentów nieotrzymujących wcześniejszego leczenia anty-VEGF; BRO vs AFL (FAS, LOCF) [38]



2. Grubość siatkówki w polu centralnym (CSFT)

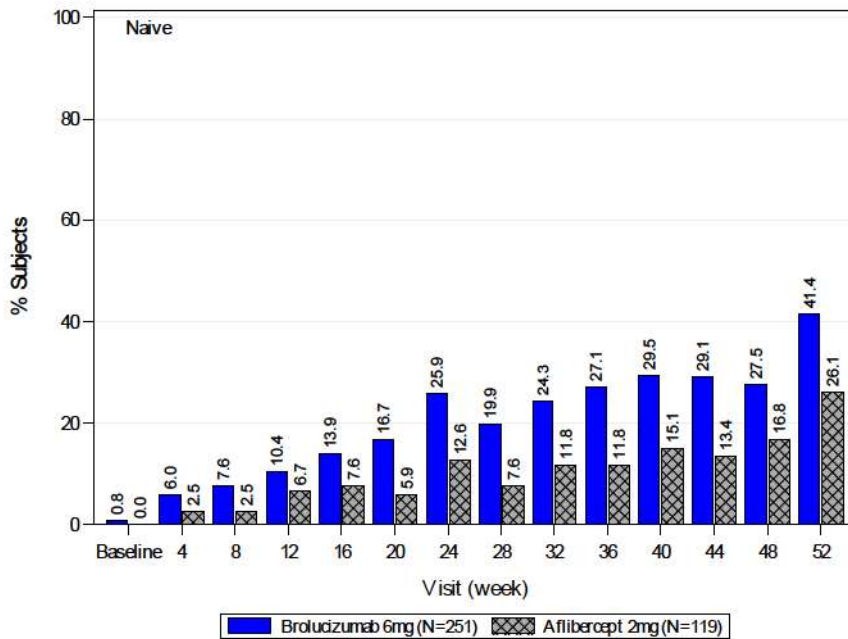
Wykres 160. Średnia zmiana CSFT [µm] w czasie (do 52 tyg.) względem wartości wyjściowych dla subpopulacji pacjentów nieotrzymujących wcześniejszego leczenia anty-VEGF; BRO vs AFL (FAS, LOCF) [38]



- LS mean and SE estimates are based on an ANOVA model with baseline CSFT categories (<450, >=450 - <650, >=650 µm), age categories (<65, >=65 years) and treatment as fixed effect factors.
 - CSFT assessments after start of alternative DME treatment in the study eye are censored and replaced by the last value prior to start of this alternative treatment.

3. Status płynu siatkówkowego (SRF/IRF)

Wykres 161. Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono płynu SRF i IRF (oko badane) w obrębie siatkówki; dla subpopulacji pacjentów nieotrzymujących wcześniejszego leczenia anty-VEGF; BRO vs AFL (FAS, LOCF) [38]



Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności nie zidentyfikowano istotnych rozbieżności w zakresie wnioskowania (istotności statystycznej oraz wielkości efektu) BRO vs AFL pomiędzy analizowanymi subpopulacjami pacjentów wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF (*pre-treated* vs *naive*). Wyniki uzyskane dla obu analizowanych subpopulacji są spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ITT.

12.8.2. Bezpieczeństwo

Tabela 59. Ocena bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF dla porównania BRO vs AFL (KINGFISHER) [data on file] [38]

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicizumab vs Aflibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Subpopulacja pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF (ang. <i>pre-treated</i>)								
Zapalenie wewnętrznej błony śluzowej oka (AEs szczególnie zainteresowania (AEIs))	KINGFISHER (data on file)	52 tyg.	BRO	95	4 (4,2)	0,72 (0,15; 3,34)	-	0,673
			AFL	52	3 (5,8)			
Zapalenie naczyń siatkówki	KINGFISHER (data on file)	52 tyg.	BRO	95	1 (1,1)	0,54 (0,03; 8,86)	-	0,668
			AFL	52	1 (1,9)			
Ogółem	KINGFISHER (data on file)	52 tyg.	BRO	95	32 (33,7)	0,81 (0,40; 1,64)	-	0,563
			AFL	52	20 (38,5)			
Odwartwienie ciała szklistego	KINGFISHER (data on file)	52 tyg.	BRO	95	4 (4,2)	0,72 (0,15; 3,34)	-	0,673
			AFL	52	3 (5,8)			
Wylew spojówkowy	KINGFISHER (data on file)	52 tyg.	BRO	95	3 (3,2)	0,82 (0,13; 5,04)	-	0,826
			AFL	52	2 (3,8)			
Zaćma	KINGFISHER (data on file)	52 tyg.	BRO	95	2 (2,1)	1,10 (0,10; 12,39)	-	0,940
			AFL	52	1 (1,9)			
Suche oko	KINGFISHER (data on file)	52 tyg.	BRO	95	2 (2,1)	4,18 (0,12; 142,01)	-	0,426
			AFL	52	0 (0,0)			
Punkcyjne zapalenie rogówki	KINGFISHER (data on file)	52 tyg.	BRO	95	2 (2,1)	0,54 (0,07; 3,93)	-	0,541
			AFL	52	2 (3,8)			

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicuzumab vs Aflibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zapalenie błony naczyniowej oka			BRO	95	2 (2,1)	1,10 (0,10; 12,39)	-	0,94
			AFL	52	1 (1,9)			
Męty w ciele szklistym			BRO	95	1 (1,1)	0,17 (0,02; 1,71)	-	0,134
			AFL	52	3 (5,8)			
Otarcie rogówki			BRO	95	0 (0,0)	0,14 (0,01; 2,32)	-	0,172
			AFL	52	2 (3,8)			
Ogółem			BRO	95	56 (58,9)	1,68 (0,85; 3,31)	-	0,138
			AFL	52	24 (46,2)			
Incydent mózgowo-naczyniowy			BRO	95	5 (5,3)	2,83 (0,32; 24,92)	-	0,348
			AFL	52	1 (1,9)			
Ostre uszkodzenie nerek			BRO	95	4 (4,2)	2,24 (0,24; 20,60)	-	0,476
			AFL	52	1 (1,9)			
Nieokulistyczne AEs†	KINGFISHER (NCT03917472)	do 52 tyg.	BRO	95	4 (4,2)	2,24 (0,24; 20,60)	-	0,476
			AFL	52	1 (1,9)			
COVID-19			BRO	95	4 (4,2)	2,24 (0,24; 20,60)	-	0,476
			AFL	52	1 (1,9)			
Zapalenie tkanki łącznej			BRO	95	4 (4,2)	2,24 (0,24; 20,60)	-	0,476
			AFL	52	1 (1,9)			
Przewlekła choroba nerek			BRO	95	4 (4,2)	1,10 (0,19; 6,21)	-	0,915
			AFL	52	2 (3,8)			

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicuzumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zwiększone ciśnienie krwi			BRO	95	3 (3,2)	1,66 (0,17; 16,40)	-	0,663
			AFL	52	1 (1,9)			
Cukrzyca			BRO	95	3 (3,2)	5,82 (0,18; 186,85)	-	0,319
			AFL	52	0 (0,0)			
Nadciśnienie			BRO	95	3 (3,2)	0,39 (0,08; 1,82)	-	0,232
			AFL	52	4 (7,7)			
Zakażenie dróg moczowych			BRO	95	3 (3,2)	1,66 (0,17; 16,40)	-	0,663
			AFL	52	1 (1,9)			
Upadek			BRO	95	2 (2,1)	1,10 (0,10; 12,39)	-	0,94
			AFL	52	1 (1,9)			
Zapalenie nosogardzieli			BRO	95	2 (2,1)	0,35 (0,06; 2,17)	-	0,260
			AFL	52	3 (5,8)			
Cukrzyca typu 2			BRO	95	2 (2,1)	4,18 (0,12; 142,01)	-	0,426
			AFL	52	0 (0,0)			
Ból pleców			BRO	95	1 (1,1)	0,54 (0,03; 8,86)	-	0,668
			AFL	52	1 (1,9)			
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi			BRO	95	1 (1,1)	0,54 (0,03; 8,86)	-	0,668
			AFL	52	1 (1,9)			
Kaszel			BRO	95	1 (1,1)	0,54 (0,03; 8,86)	-	0,668
			AFL	52	1 (1,9)			

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicuzumab vs Aflibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Ból głowy			BRO	95	1 (1,1)	0,27 (0,02; 3,01)	-	0,284
			AFL	52	2 (3,8)			
Grypa			BRO	95	1 (1,1)	0,54 (0,03; 8,86)	-	0,668
			AFL	52	1 (1,9)			
Nudności			BRO	95	1 (1,1)	0,17 (0,02; 1,71)	-	0,134
			AFL	52	3 (5,8)			
Obrzęk obwodowy			BRO	95	1 (1,1)	0,54 (0,03; 8,86)	-	0,668
			AFL	52	1 (1,9)			
Gorączka			BRO	95	0 (0,0)	0,26 (0,01; 5,06)	-	0,371
			AFL	52	1 (1,9)			
Subpopulacja pacjentów nieotrzymujących wcześniejszego leczenia anty-VEGF (ang. naive)								
Zapalenie wewnątrzgałkowe †			BRO	251	10 (4,0)	2,43 (0,52; 11,26)	-	0,257
			AFL	119	2 (1,7)			
AEs szczególnego zainteresowania (AESis)	KINGFISHER (data on file)	52 tyg.	BRO	251	2 (0,8)	3,98 (0,10; 155,31)	-	0,460
			AFL	119	0 (0,0)			
Niedrożność naczyń siatkówki			BRO	251	1 (0,4)	0,47 (0,03; 7,61)	-	0,597
			AFL	119	1 (0,8)			
Okulistyczne AEs (oko badane) ‡	KINGFISHER (data on file)	52 tyg.	BRO	251	73 (29,1)	0,84 (0,53; 1,35)	-	0,471
			AFL	119	39 (32,8)			
Zaćma			BRO	251	7 (2,8)	0,65 (0,20; 2,11)	-	0,477

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicizumab vs Afibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Punkciowate zapalenie rogówki	AFL			119	5 (4,2)			
	BRO			251	7 (2,8)	11,64 (0,34; 399,08)	-	0,173
Męty w ciele szklistym	AFL			119	0 (0,0)			
	BRO			251	7 (2,8)	1,68 (0,34; 8,20)	-	0,522
Wylew spojówkowy	AFL			119	2 (1,7)			
	BRO			251	6 (2,4)	0,56 (0,17; 1,87)	-	0,344
Ból oka	AFL			119	5 (4,2)			
	BRO			251	6 (2,4)	0,56 (0,17; 1,87)	-	0,344
Zapalenie błony naczyniowej oka	AFL			119	0 (0,0)			
	BRO			251	6 (2,4)	10,09 (0,29; 349,37)	-	0,201
Odwarstwienie ciała szklistego	AFL			119	4 (3,4)			
	BRO			251	6 (2,4)	0,70 (0,19; 2,54)	--	0,592
Suche oko	AFL			119	4 (3,4)			
	BRO			251	5 (2,0)	0,58 (0,15; 2,22)	-	0,430
Otarcie rogówki	AFL			119	3 (2,5)			
	BRO			251	0 (0,0)	0,09 (0,01; 1,30)	-	0,078
Cukrzycowy obrzęk siatkówki	AFL			119	4 (3,4)			
	BRO			251	0 (0,0)	0,07 (0,01; 0,94)	NNT=30 (13; 123)	0,045

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicizumab vs Aflibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Ogółem			BRO AFL	251 119	153 (61,0) 72 (60,5)	1,02 (0,65; 1,59)	-	0,934
Nadciśnienie			BRO AFL	251 119	16 (6,4) 11 (9,2)	0,67 (0,30; 1,49)	-	0,324
COVID-19			BRO AFL	251 119	15 (6,0) 11 (9,2)	0,62 (0,28; 1,40)	-	0,254
Zakażenie dróg moczowych			BRO AFL	251 119	8 (3,2) 1 (0,8)	3,88 (0,48; 31,42)	-	0,203
Ostre uszkodzenie nerek			BRO AFL	251 119	7 (2,8) 4 (3,4)	0,82 (0,24; 2,87)	-	0,762
Upadek	KINGFISHER (data on file)	52 tyg.	BRO AFL	251 119	7 (2,8) 3 (2,5)	1,11 (0,28; 4,37)	-	0,882
Przewlekła choroba nerek			BRO AFL	251 119	6 (2,4) 2 (1,7)	1,43 (0,28; 7,21)	-	0,663
Zapalenie nosogardzieli			BRO AFL	251 119	6 (2,4) 2 (1,7)	1,43 (0,28; 7,21)	-	0,663
Anemia (niedokrwistość)			BRO AFL	251 119	5 (2,0) 3 (2,5)	0,79 (0,18; 3,34)	-	0,744
Zapalenie tkanki łącznej			BRO AFL	251 119	5 (2,0) 3 (2,5)	0,79 (0,18; 3,34)	-	0,744

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicuzumab vs Afibercept																																																																																																																												
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*																																																																																																																										
Zwiększone ciśnienie krwi	BRO			251	4 (1,6)	0,47 (0,11; 1,89)	-	0,286																																																																																																																										
	AFL			119	4 (3,4)				Cukrzyca	BRO			251	4 (1,6)	7,01 (0,20; 251,29)	-	0,286	AFL			119	0 (0,0)	Gorączka	BRO			251	4 (1,6)	0,63 (0,14; 2,84)	-	0,544	AFL			119	3 (2,5)	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	BRO			251	3 (1,2)	0,23 (0,06; 0,93)	NNT=26 (11; 315)	0,039	AFL			119	6 (5,0)	Obrzęk obwodowy	BRO			251	3 (1,2)	0,47 (0,09; 2,35)	-	0,357	AFL			119	3 (2,5)	Cukrzyca typu 2	BRO			251	3 (1,2)	0,35 (0,08; 1,58)	-	0,171	AFL			119	4 (3,4)	Ból pleców	BRO			251	2 (0,8)	0,31 (0,05; 1,88)	-	0,204	AFL			119	3 (2,5)	Incydent mózgowo-naczyniowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL			119	5 (4,2)	Kaszel	BRO			251	2 (0,8)	0,11 (0,02; 0,53)	NNT=17 (9; 49)	0,006	AFL			119	8 (6,7)	Ból głowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL
Cukrzyca	BRO			251	4 (1,6)	7,01 (0,20; 251,29)	-	0,286																																																																																																																										
	AFL			119	0 (0,0)				Gorączka	BRO			251	4 (1,6)	0,63 (0,14; 2,84)	-	0,544	AFL			119	3 (2,5)	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	BRO			251	3 (1,2)	0,23 (0,06; 0,93)	NNT=26 (11; 315)	0,039	AFL			119	6 (5,0)	Obrzęk obwodowy	BRO			251	3 (1,2)	0,47 (0,09; 2,35)	-	0,357	AFL			119	3 (2,5)	Cukrzyca typu 2	BRO			251	3 (1,2)	0,35 (0,08; 1,58)	-	0,171	AFL			119	4 (3,4)	Ból pleców	BRO			251	2 (0,8)	0,31 (0,05; 1,88)	-	0,204	AFL			119	3 (2,5)	Incydent mózgowo-naczyniowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL			119	5 (4,2)	Kaszel	BRO			251	2 (0,8)	0,11 (0,02; 0,53)	NNT=17 (9; 49)	0,006	AFL			119	8 (6,7)	Ból głowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL			119	5 (4,2)										
Gorączka	BRO			251	4 (1,6)	0,63 (0,14; 2,84)	-	0,544																																																																																																																										
	AFL			119	3 (2,5)				Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	BRO			251	3 (1,2)	0,23 (0,06; 0,93)	NNT=26 (11; 315)	0,039	AFL			119	6 (5,0)	Obrzęk obwodowy	BRO			251	3 (1,2)	0,47 (0,09; 2,35)	-	0,357	AFL			119	3 (2,5)	Cukrzyca typu 2	BRO			251	3 (1,2)	0,35 (0,08; 1,58)	-	0,171	AFL			119	4 (3,4)	Ból pleców	BRO			251	2 (0,8)	0,31 (0,05; 1,88)	-	0,204	AFL			119	3 (2,5)	Incydent mózgowo-naczyniowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL			119	5 (4,2)	Kaszel	BRO			251	2 (0,8)	0,11 (0,02; 0,53)	NNT=17 (9; 49)	0,006	AFL			119	8 (6,7)	Ból głowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL			119	5 (4,2)																								
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	BRO			251	3 (1,2)	0,23 (0,06; 0,93)	NNT=26 (11; 315)	0,039																																																																																																																										
	AFL			119	6 (5,0)				Obrzęk obwodowy	BRO			251	3 (1,2)	0,47 (0,09; 2,35)	-	0,357	AFL			119	3 (2,5)	Cukrzyca typu 2	BRO			251	3 (1,2)	0,35 (0,08; 1,58)	-	0,171	AFL			119	4 (3,4)	Ból pleców	BRO			251	2 (0,8)	0,31 (0,05; 1,88)	-	0,204	AFL			119	3 (2,5)	Incydent mózgowo-naczyniowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL			119	5 (4,2)	Kaszel	BRO			251	2 (0,8)	0,11 (0,02; 0,53)	NNT=17 (9; 49)	0,006	AFL			119	8 (6,7)	Ból głowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL			119	5 (4,2)																																						
Obrzęk obwodowy	BRO			251	3 (1,2)	0,47 (0,09; 2,35)	-	0,357																																																																																																																										
	AFL			119	3 (2,5)				Cukrzyca typu 2	BRO			251	3 (1,2)	0,35 (0,08; 1,58)	-	0,171	AFL			119	4 (3,4)	Ból pleców	BRO			251	2 (0,8)	0,31 (0,05; 1,88)	-	0,204	AFL			119	3 (2,5)	Incydent mózgowo-naczyniowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL			119	5 (4,2)	Kaszel	BRO			251	2 (0,8)	0,11 (0,02; 0,53)	NNT=17 (9; 49)	0,006	AFL			119	8 (6,7)	Ból głowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL			119	5 (4,2)																																																				
Cukrzyca typu 2	BRO			251	3 (1,2)	0,35 (0,08; 1,58)	-	0,171																																																																																																																										
	AFL			119	4 (3,4)				Ból pleców	BRO			251	2 (0,8)	0,31 (0,05; 1,88)	-	0,204	AFL			119	3 (2,5)	Incydent mózgowo-naczyniowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL			119	5 (4,2)	Kaszel	BRO			251	2 (0,8)	0,11 (0,02; 0,53)	NNT=17 (9; 49)	0,006	AFL			119	8 (6,7)	Ból głowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL			119	5 (4,2)																																																																		
Ból pleców	BRO			251	2 (0,8)	0,31 (0,05; 1,88)	-	0,204																																																																																																																										
	AFL			119	3 (2,5)				Incydent mózgowo-naczyniowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL			119	5 (4,2)	Kaszel	BRO			251	2 (0,8)	0,11 (0,02; 0,53)	NNT=17 (9; 49)	0,006	AFL			119	8 (6,7)	Ból głowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL			119	5 (4,2)																																																																																
Incydent mózgowo-naczyniowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044																																																																																																																										
	AFL			119	5 (4,2)				Kaszel	BRO			251	2 (0,8)	0,11 (0,02; 0,53)	NNT=17 (9; 49)	0,006	AFL			119	8 (6,7)	Ból głowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL			119	5 (4,2)																																																																																														
Kaszel	BRO			251	2 (0,8)	0,11 (0,02; 0,53)	NNT=17 (9; 49)	0,006																																																																																																																										
	AFL			119	8 (6,7)				Ból głowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044	AFL			119	5 (4,2)																																																																																																												
Ból głowy	BRO			251	2 (0,8)	0,18 (0,04; 0,96)	NNT=30 (12; 407)	0,044																																																																																																																										
	AFL			119	5 (4,2)																																																																																																																													

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolicizumab vs Aflibercept		
						OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Nudności			BRO	251	2 (0,8)	0,95 (0,09; 10,56)	-	0,965
			AFL	119	1 (0,8)			
Grypa			BRO	251	1 (0,4)	0,15 (0,02; 1,50)	-	0,108
			AFL	119	3 (2,5)			

BRO – brolicizumab; AFL – aflibercept; AEs – zdarzenia niepożądane; AESI – zdarzenie niepożądane szczególnie zainteresowania (tj. o szczególnym znaczeniu); † Odsetek osób z zapaleniem wewnątrzgałkowym i odsetek osób z zapaleniem siatek kizapalenia naczyń nie można zsumować. ‡ Okulistyczne zdarzenia niepożądane w oku badanym/ nieokulistyczne zdarzenia niepożądane według podziału PT (ang. Preferred Term) występujące u ≥2% chorych w którejkolwiek z grup. Terminy ze słownika MedDRA wersja 24.0.

Wyniki analizy porównawczej dla subpopulacji pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF (ang. *pre-treated*) nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (BRO vs AFL) w odniesieniu do żadnego z ocenianych zdarzeń niepożądanych (zarówno okulistycznych, jak i nieokulistycznych). Profil bezpieczeństwa brolicizumabu jest spójny z wynikami dla populacji ogólnej (ITT) badania KINGFISHER, bez zidentyfikowanych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

W analizowanej populacji pacjentów *pre-treated* otrzymujących przez 52 tyg. brolicizumabu obserwowano numerycznie niższą (podobnie jak w populacji ITT), niż w grupie kontrolnej częstość wystąpienia okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem raportowanych dla badanego oka (33,7% vs 38,5%). Obliczony iloraz szans nie wykazuje jednak istotności statystycznej (OR=0,81; 95% CI: 0,40; 1,64; p=0,563).

Natomiast w przypadku subpopulacji pacjentów nieotrzymujących wcześniejszego leczenia anty-VEGF (ang. *naive*) zastosowane leczenie BRO jest terapią o zbliżonym lub nieznacznie lepszym profilu bezpieczeństwa od terapii AFL. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała istotność statystyczną obliczonych ilorazów szans na korzyść BRO w przypadku wystąpienia: cukrzycowego obrzęku siatkówki (OR=0,07; 95% CI: 0,01; 0,94; p=0,045), zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi (OR=0,23; 95% CI: 0,06; 0,93; p=0,039), incydentu mózgowo-naczyniowego (OR=0,18; 95% CI: 0,04; 0,96; p=0,044), kaszlu (OR=0,11; 95% CI: 0,02; 0,53; p=0,006) oraz bólu głowy (OR=0,18; 95% CI: 0,04; 0,96; p=0,044).

Należy ponadto zauważyć, iż uzyskanie istotności statystycznej ww. wyników jest związane z dużo większą wielkością próby analizowanej subpopulacji *naive* względem subpopulacji *pre-treated*. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie. Obserwowany kierunek pomiędzy ww. podgrupami pacjentów wydaje się być spójny oraz zgodny z populacją ITT.

13. PIŚMIENNICTWO

13.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3, 2022. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
3. [Redacted]
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269. <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>
5. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
6. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008
8. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375
9. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
10. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7:177-18.
11. Charakterystyka Produktu leczniczego Beovu®, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/beovu-epar-product-information_en.pdf; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 06.04.2022 r. [dostęp: 15.06.2022]
12. Opis proponowanego programu lekowego: „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)”.
13. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
14. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
15. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; <https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf>; data dostępu: 15.06.2022 r.
16. Charakterystyka Produktu leczniczego Eylea®; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea>; https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/eylea-epar-product-information_en.pdf [dostęp: 15.06.2022]
17. Charakterystyka Produktu leczniczego Lucentis®; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis>; https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_en.pdf [dostęp: 15.06.2022]
18. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> [dostęp: 15.06.2022].
20. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons In meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50 (6).

21. PTD, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Current Topics in Diabetes 2022, 2 (1): 1-134.

13.2. Analiza główna

Badanie KESTREL i KITE (publikacje pełnotekstowe):

23. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E, Wolf S, Gupta V, Ngah NF, Liew G, Tuli R, Tadayoni R, Dhoot D, Wang L, Bouillaud E, Wang Y, Kovacic L, Guerard N, Garweg JG. KESTREL and KITE: 52-week results from two Phase III pivotal trials of brolicizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2022 Jan 13:S0002-9394(22)00006-X. doi: 10.1016/j.ajo.2022.01.004.
24. Garweg, J. G. A Randomized, Double-Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolicizumab versus Aflibercept in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (KITE). *Klin Monbl Augenheilkd.* 2020. 237(4):450-453.

Badanie KESTREL i KITE - materiały konferencyjne -prezentacja

25. Carl Regillo, David Brown, Eric Souied, Sebastien Wolf, Justus Garweg, Dilsher Dhoot, Hansjürgen Agostini, Andrew Chang, Augustinus Laude, Lidija Kovacic, Lixin Wang, Ying Wang, Emmanuel Bouillaud, and Charles Wykoff. Brolicizumab for the treatment of DME: 100-week results from the two pivotal Phase III KESTREL and KITE studies. *Angiogenesis, Exudation, and Degeneration 2022-Virtual Edition 11–12 February.*

Badanie KESTREL i KITE (abstrakt konferencyjny/abstrakt)

26. Brown, D., Wolf, S., Garweg, J., Bandello, F., Emanuelli, A., Barranco, J. J. E., Figueira, J., Gupta, V., Ngah, N. F., Liew, G., Tuli, R., Wang, L., Bouillaud, E., Souied, E. and Mitchell, P. Brolicizumab for the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: fifty-two-week results from the KITE and KESTREL studies. *Clinical & experimental ophthalmology.* 2022. 49(8):832-.
27. Brown, D. M., Wolf, S., Garweg, J., Bandello, F., Emanuelli, A., Barranco, J. J. E., Figueira, J., Gupta, V., Ngah, N. F., Liew, G., Tuli, R., Bouillaud, E., Wang, L. and Souied, E. Brolicizumab for the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: 52-week results from the KITE and KESTREL studies. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2021. 62(8).
28. Tadayoni, R., Brown, D., Wolf, S., Bandello, F., Emanuelli, A., Barranco, J. J. E. and Figueira, J. Brolicizumab for the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: 52-week results from the KESTREL and KITE Phase III studies. *Ophthalmologica. Conference: European Society of Retina Specialists Congress, EURETINA.* 2021. 244(SUPPL 1).

Badania KESTREL i KITE (inne źródła danych):

29. Ctri. Study Assessing the effect of Brolicizumab versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Damage related diabetes. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI>. 2018. 09(015622).
30. Euctr, H. U. Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolicizumab versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017>. 2017.
31. Euctr, H. U. Study assessing the efficacy and safety of Brolicizumab versus Aflibercept in patients with impaired vision due to diabetic macular oedema. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019>. 2019.
32. Rekord w bazie ClinicalTrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481634>
33. Rekord w bazie ClinicalTrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481660>

Badanie KINGFISHER:

34. Barakat Mark R, Rishi P. Singh, Michael. Ip, Sunir Joshi, David Warrow, Charles C. Wykoff, Jana Stefanickova, Yong Soo Kim, Fanyin He, Ga Eun Cho, Yuhua Wang, Andrés Emanuelli. Brolicizumab for the treatment of diabetic macular edema: 52-week results from the KINGFISHER study. *Angiogenesis, Exudation, and Degeneration Virtual Edition February 12, 2022.*
35. Wyniki w bazie ClinicalTrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03917472?view=results> (ostatni dostęp: 10.05.2022 r.)
36. Euctr, D. E. Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolicizumab versus Aflibercept in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019>. 2019.

37. Euctr, A. T. Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017>. 2017.
38. Data on file. Analiza *post hoc* do badania *KINGFISHER*: RTH258B2305_final 24 Feb 2022 (materiały nieopublikowane - otrzymane od Zleceniodawcy).

Badanie *RESTORE*, *RFEVEAL*, *REFINE* (RAN vs LPC)

39. Mitchell, P., Bandello, F., Schmidt-Erfurth, U., Lang, G. E., Massin, P., Schlingemann, R. O., Sutter, F., Simader, C., Burian, G., Gerstner, O. and Weichselberger, A. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011. 118(4):615-25.
40. Ishibashi, T., Li, X., Koh, A., Lai, T. Y., Lee, F. L., Lee, W. K., Ma, Z., Ohji, M., Tan, N., Cha, S. B., Shamsazar, J. and Yau, C. L. The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2015. 122(7):1402-15.
41. Li, X., Dai, H., Li, X., Han, M., Li, J., Suhner, A., Lin, R. and Wolf, S. Efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg in Chinese patients with visual impairment due to diabetic macular edema: results from the 12-month REFINE study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019. 257(3):529-541.

Badanie *VIVID*, *VISTA* (AFL vs LPC)

42. Korobelnik, J. F., Do, D. V., Schmidt-Erfurth, U., Boyer, D. S., Holz, F. G., Heier, J. S., Midena, E., Kaiser, P. K., Terasaki, H., Marcus, D. M., Nguyen, Q. D., Jaffe, G. J., Slakter, J. S., Simader, C., Soo, Y., Schmelter, T., Yancopoulos, G. D., Stahl, N., Vitti, R., Berliner, A. J., Zeitz, O., Metzger, C. and Brown, D. M. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014. 121(11):2247-54.

13.3. Przeglądy systematyczne

Nie zidentyfikowano przeglądów spełniających kryteria włączenia do analizy.

13.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

43. EMA, European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en>.
44. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>]
45. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>]
46. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>]
47. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency
48. <http://www.vigiaccess.org/>
49. Charakterystyka Produktu leczniczego Beovu®, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/beovu-epar-product-information_en.pdf; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 06.04.2022 r. [dostęp: 15.06.2022]
50. EMA: Summary of risk management plan for Beovu (brolucizumab) 2022: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/beovu-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
51. Beovu® (brolucizumab): Updated recommendations to minimise the known risk of intraocular inflammation, including retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-beovu-r-brolucizumab-updated-recommendations/retinal-vascular-occlusion_en.pdf
52. Chakraborty, D., Mondal, S., Parachuri, N., Kumar, N. and Sharma, A. Brolucizumab-early experience with early extended interval regime in chronic centre involved diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*. 2022. 36(2):358-360.
53. Chakraborty, D., Sheth, J. U., Boral, S. and Sinha, T. K. Off-label intravitreal brolucizumab for recalcitrant diabetic macular edema: A real-world case series. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021. 24(101197).
54. Chakraborty, S. and Sheth, J. U. Contralateral Effect following Intravitreal Brolucizumab Injection in Diabetic Macular Edema. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2022. 2022(3755249).
55. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beovu#overview-section> (data dostępu 15.06.2022 r.)

13.5. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną produktu leczniczego Beovu® w DME

13.6. Badania wyłączone z analizy (BRO vs AFL)

Nieadekwatny typ badania

1. Chakraborty, D., Mondal, S., Parachuri, N., Kumar, N. and Sharma, A. Brolicizumab-early experience with early extended interval regime in chronic centre involved diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*. 2022. 36(2):358-360. (badanie retrospektywne, jednoramienne).
2. Chakraborty, D., Sheth, J. U., Boral, S. and Sinha, T. K. Off-label intravitreal brolicizumab for recalcitrant diabetic macular edema: A real-world case series. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021. 24(101197). (seria przypadków).
3. Chakraborty, S. and Sheth, J. U. Contralateral Effect following Intravitreal Brolicizumab Injection in Diabetic Macular Edema. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2022. 2022_3755249. (opis przypadku).

Opracowanie wtórne

4. Furino C, Boscia F, Reibaldi M, Alessio G. Intravitreal Therapy for Diabetic Macular Edema: An Update. *J Ophthalmol*. 2021 Feb 23;2021:6654168. doi: 10.1155/2021/6654168.
5. Kuo BL, Singh RP. Brolicizumab for the treatment of diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2022 May 1;33(3):167-173.

13.7. Badania wyłączone z analizy pośredniej (RAN vs LPC)

Metodologia badania (brak zaślepienia, analizy post hoc)

Badanie RESTORE

6. Schmidt-Erfurth, U., Lang, G. E., Holz, F. G., Schlingemann, R. O., Lanzetta, P., Massin, P., Gerstner, O., Bouazza, A. S., Shen, H., Osborne, A. and Mitchell, P. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014. 121(5):1045-53.
7. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, Sutter F, Gerstner O, Mitchell P; RESTORE Extension Study Group. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2004-12. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.02.019. Epub 2013 May 29. PMID: 23725735.
8. Mitchell, P., Massin, P., Bressler, S., Coon, C. D., Petrillo, J., Ferreira, A. and Bressler, N. M. Three-year patient-reported visual function outcomes in diabetic macular edema managed with ranibizumab: the RESTORE extension study. *Curr Med Res Opin*. 2015. 31(11):1967-75.
9. Karst, S. G., Deak, G. G., Gerendas, B. S., Waldstein, S. M., Lammer, J., Simader, C., Guerin, T. and Schmidt-Erfurth, U. M. Association of Changes in Macular Perfusion With Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema: A Subanalysis of the RESTORE (Extension) Study. *JAMA Ophthalmol*. 2018. 136(4):315-321.

Badanie LUCIDATE

10. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W, Bunce CV, Patel PJ, Egan CA, Bainbridge JW, Hykin PG. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol*. 2014 May;157(5):960-70.

Badanie READ -2

11. Nguyen, Q. D., Shah, S. M., Khwaja, A. A., Channa, R., Hatef, E., Do, D. V., Boyer, D., Heier, J. S., Abraham, P., Thach, A. B., Lit, E. S., Foster, B. S., Kruger, E., Dugel, P., Chang, T., Das, A., Ciulla, T. A., Pollack, J. S., Lim, J. I., Eliot, D. and Campochiaro, P. A. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010. 117(11)(2146-2151).
12. Do, D. V., Nguyen, Q. D., Khwaja, A. A., Channa, R., Sepah, Y. J., Sophie, R., Hafiz, G. and Campochiaro, P. A. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2013. 131(2):139-45.

Inne badanie

13. Berger A, Sheidow T, Cruess AF, Arbour JD, Courseau AS, de Takacs F. Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. *Can J Ophthalmol*. 2015 Jun;50(3):209-16.
14. Prager, S. G., Lammer, J., Mitsch, C., Hafner, J., Pemp, B., Scholda, C., Kundi, M., Schmidt-Erfurth, U. and Kriechbaum, K. Analysis of retinal layer thickness in diabetic macular oedema treated with ranibizumab or triamcinolone. *Acta Ophthalmol*. 2018. 96(2):e195-e200.

Nieadekwatna populacja*Badanie RESTORE*

15. Chong, V., Alsop, J., Margaron, P. and Mitchell, P. Achievement of $\geq 20/40$ vision with ranibizumab in patients with diabetic macular edema: A post-hoc analysis of the RESTORE study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2016. 57(12)(2079) (nieadekwatna subpopulacja pacjentów).
16. Gerendas, B. S., Prager, S., Deak, G., Simader, C., Lammer, J., Waldstein, S. M., Guerin, T., Kundi, M. and Schmidt-Erfurth, U. M. Predictive imaging biomarkers relevant for functional and anatomical outcomes during ranibizumab therapy of diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*. 2018. 102(2)(195-203). (nieadekwatna subpopulacja pacjentów).

Badanie –protokół V

17. Beaulieu, W. T., Glassman, A. R., Baker, C. W., Maguire, M. G., Johnson, C. A., Melia, M. and Sun, J. K. Effect of Initial Aflibercept, Laser, or Observation on Low-Contrast Visual Acuity in Eyes With Diabetic Macular Edema and Good Vision: Ancillary Study Within a Randomized Clinical Trial. *Transl Vis Sci Technol*. 2021. 10(3):3.

Badanie RELATION

18. Lang, G. E., Liakopoulos, S., Ouml;geler, J., Wei, szlig, C., Spital, G., Gamulescu, M. A., Lohmann, C. and Wiedemann, P. The RELATION study: efficacy and safety of ranibizumab combined with laser photocoagulation treatment versus laser monotherapy in NPDR and PDR patients with diabetic macular oedema. *Acta ophthalmologica*. 2018. Vol.96(3):e377-e385p.

Nieadekwatna interwencja (dawkowanie niezgodne z programem lekowym)*Badanie – Protokół T*

19. Bressler, S. B., Liu, D., Glassman, A. R., Blodi, B. A., Castellarin, A. A., Jampol, L. M., Kaufman, P. L., Melia, M., Singh, H. and Wells, J. A. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol*. 2017. 135(6):558-568.
20. Bressler, N. M., Beaulieu, W. T., Maguire, M. G., Glassman, A. R., Blinder, K. J., Bressler, S. B., Gonzalez, V. H., Jampol, L. M., Melia, M., Sun, J. K. and Wells, J. A., 3rd. Early Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor and Two-Year Outcomes Among Eyes With Diabetic Macular Edema in Protocol T. *Am J Ophthalmol*. 2018. 195(93-100).
21. Bressler, N. M., Beaulieu, W. T., Glassman, A. R., Blinder, K. J., Bressler, S. B., Jampol, L. M., Melia, M. and Wells, J. A., 3rd. Persistent Macular Thickening Following Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Central-Involved Diabetic Macular Edema With Vision Impairment: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018. 136(3):257-269.
22. Bressler, N. M., Odi, I., Maguire, M., Glassman, A. R., Jampol, L. M., MacCumber, M. W., Shah, C., Rosberger, D. and Sun, J. K. Association between Change in Visual Acuity and Change in Central Subfield Thickness during Treatment of Diabetic Macular Edema in Participants Randomized to Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab: A Post Hoc Analysis of the Protocol T Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*. 2019. 137(9)(977-985).
23. Wells, J. A., Glassman, A. R., Ayala, A. R., Jampol, L. M., Aiello, L. P., Antoszyk, A. N., Arnold-Bush, B., Baker, C. W., Bressler, N. M., Browning, D. J., Elman, M. J., Ferris, F. L., Friedman, S. M., Melia, M., Pieramici, D. J., Sun, J. K. and Beck, R. W. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015. 372(13):1193-203.
24. Wells, J. A., Glassman, A. R., Ayala, A. R., Jampol, L. M., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Brucker, A. J., Ferris, F. L., Hampton, G. R., Jhaveri, C., Melia, M. and Beck, R. W. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016. 123(6):1351-9.
25. Xiong, Y., Pigeolet, E., Mulyukov, Z., Margaron, P., Racine, A. and Clemens, A. Dose-response analysis of ranibizumab as-needed regimens for visual improvement in patients with diabetic macular edema using a modelling approach. *Contemp Clin Trials*. 2019. 80(34-39).

Brak możliwości wykonania porównania pośredniego (nieadewatna grupa kontrolna)*Badanie RIDE/RISE*

26. Bansal AS, Khurana RN, Wieland MR, Wang PW, Van Everen SA, Tuomi L. Influence of Glycosylated Hemoglobin on the Efficacy of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: A Post Hoc Analysis of the RIDE/RISE Trials. *Ophthalmology*. 2015 Aug;122(8):1573-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.04.029. Epub 2015 Jun.
27. Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, Basu K, Ehrlich JS; RIDE and RISE Research Group. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology*. 2015 Dec;122(12):2504-13.e1.
28. Bressler NM, Varma R, Suñer IJ, Dolan CM, Ward J, Ehrlich JS, Colman S, Turpcu A; RIDE and RISE Research Groups. Vision-related function after ranibizumab treatment for diabetic macular edema: results from RIDE and RISE. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2461-72.
29. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Schlottmann PG, Rundle AC, Zhang J, Rubio RG, Adamis AP, Ehrlich JS, Hopkins JJ; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2013-22.
30. Domalpally A, Ip MS, Ehrlich JS. Effects of intravitreal ranibizumab on retinal hard exudate in diabetic macular edema: findings from the RIDE and RISE phase III clinical trials. *Ophthalmology*. 2015 Apr;122(4):779-86.
31. Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, Wong P, Ehrlich JS. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol*. 2012 Sep;130(9):1145-52. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.1043. PMID: 22965590.
32. Ip MS, Zhang J, Ehrlich JS. The Clinical Importance of Changes in Diabetic Retinopathy Severity Score. *Ophthalmology*. 2017 May;124(5):596-603. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.01.003. Epub 2017 Mar 8.
33. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789-801.
34. Pieramici DJ, Wang PW, Ding B, Gune S. Visual and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema with Limited Initial Anatomic Response to Ranibizumab in RIDE and RISE. *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1345-50. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.007. Epub 2016 Mar 15.
35. Reddy RK, Pieramici DJ, Gune S, Ghanekar A, Lu N, Quezada-Ruiz C, Bauman CR. Efficacy of Ranibizumab in Eyes with Diabetic Macular Edema and Macular Nonperfusion in RIDE and RISE. *Ophthalmology*. 2018 Oct;125(10):1568-1574. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.04.002. Epub 2018 May 8.
36. Singer M, Liu M, Schlottmann PG, Khanani AM, Hemphill M, Hill L, Tuomi L, Haskova Z. Predictors of Early Diabetic Retinopathy Regression with Ranibizumab in the RIDE and RISE Clinical Trials. *Clin Ophthalmol*. 2020 Jun 17;14:1629-1639. doi: 10.2147/OPHTH.S247061.
37. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology*. 2015 Jul;122(7):1395-401.
38. Sun, J. K., Wang, P. W., Taylor, S. and Haskova, Z. Durability of Diabetic Retinopathy Improvement with As-Needed Ranibizumab: open-Label Extension of RIDE and RISE Studies. *Ophthalmology*. 2019. Vol.126(5):712-720p.
39. Suner, I. J., Bressler, N. M., Varma, R., Dolan, C. M., Ward, J. And Turpcu, A. responsiveness of the national eye institute visual function questionnaire-25 to visual acuity gains in patients with diabetic macular edema: evidence From the RIDE and RISE Trials. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2017. Vol.37(6):1126-1133p.

Badanie REACT

40. Ehlers, J. P., Wang, K., Singh, R. P., Babiuch, A. S., Schachat, A. P., Yuan, A., Reese, J. L., Stiegel, L. and Srivastava, S. K. A Prospective Randomized Comparative Dosing Trial of Ranibizumab in Bevacizumab-Resistant Diabetic Macular Edema: The REACT Study. *Ophthalmology Retina*. 2018. 2(3)(217-224).

Badanie RETAIN

41. Prünke, C., Fajnkuchen, F., Mahmood, S., Ricci, F., Hatz, K., Studnička, J., Bezlyak, V., Parikh, S., Stubbings, W. J., Wenzel, A. and Figueira, J. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016. 100(6):787-95.

Badanie – Protokół I

42. Bressler, S. B. Five year outcomes in eyes with diabetic macula edema randomly assigned to ranibizumab with prompt or deferred laser or laser with or without triamcinolone with very deferred ranibizumab. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2015. 56(7):3147.
43. Bressler, S. B., Glassman, A. R., Almkhatar, T., Bressler, N. M., Ferris, F. L., Googe, J. M., Jr., Gupta, S. K., Jampol, L. M., Melia, M. and Wells, J. A., 3rd. Five-Year Outcomes of Ranibizumab With Prompt or Deferred Laser Versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2016. 164(5):7-18.
44. Bressler, S. B., Almkhatar, T., Aiello, L. P., Bressler, N. M., Ferris, F. L., 3rd, Glassman, A. R. and Greven, C. M. Green or yellow laser treatment for diabetic macular edema: exploratory assessment within the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Retina*. 2013. 33(10):2080-8.
45. Bressler, S. B., Ayala, A. R., Bressler, N. M., Melia, M., Qin, H., Ferris, F. L., 3rd, Flaxel, C. J., Friedman, S. M., Glassman, A. R., Jampol, L. M. and Rauser, M. E. Persistent Macular Thickening After Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema With Vision Impairment. *JAMA Ophthalmol*. 2016. 134(3):278-85.
46. Dugel, P. U., Campbell, J. H., Kiss, S., Loewenstein, A., Shih, V., Xu, X., Holekamp, N. M., Augustin, A. J., Ho, A. C., Gonzalez, V. H. and Whitcup, S. M. Association between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema: An Independent Analysis of Protocol i Study Data. *Retina*. 2019. 39(1):88-97.
47. Elman, M. J., Aiello, L. P., Beck, R. W., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Edwards, A. R., Ferris, Iii F. L., Friedman, S. M., Glassman, A. R., Miller, K. M., Scott, I. U., Stockdale, C. R. and Sun, J. K. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2010. 117(6):1064-1077.e35.
48. Elman, M. J., Bressler, N. M., Qin, H., Beck, R. W., Ferris, F. L., 3rd, Friedman, S. M., Glassman, A. R., Scott, I. U., Stockdale, C. R. and Sun, J. K. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011. 118(4):609-14.
49. Elman, M. J., Qin, H., Aiello, L. P., Beck, R. W., Bressler, N. M., Ferris, F. L., 3rd, Glassman, A. R., Maturi, R. K. and Melia, M. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012. 119(11):2312-8.
50. Elman, M. J., Ayala, A., Bressler, N. M., Browning, D., Flaxel, C. J., Glassman, A. R., Jampol, L. M. and Stone, T. W. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015. 122(2):375-81
51. Gonzalez, V. H., Campbell, J., Holekamp, N. M., Kiss, S., Loewenstein, A., Augustin, A. J., Ma, J., Ho, A. C., Patel, V., Whitcup, S. M. and Dugel, P. U. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *Am J Ophthalmol*. 2016. 172(72-79).
52. Googe, J., Brucker, A. J., Bressler, N. M., Qin, H., Aiello, L. P., Antoszyk, A., Beck, R. W., Bressler, S. B., Ferris, F. L., Glassman, A. R., Marcus, D. and Stockdale, C. R. Diabetic Retinopathy Clinical Research, Network, Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2011. Vol.31(6):1009-1027p.

Inne badania

53. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2399-405. doi: 10.2337/dc10-0493. PMID: 20980427; PMCID: PMC2963502.
54. Ekinci, M., Ceylan, E., Cakici, O., Tanyildiz, B., Olcaysu, O. and Cagatay, H. H. Treatment of macular edema in diabetic retinopathy: Comparison of the efficacy of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *Expert Review of Ophthalmology*. 2014. 9(2):139-143.
55. Prager SG, Lammer J, Mitsch C, Hafner J, Pemp B, Scholda C, Kundi M, Schmidt-Erfurth U, Kriechbaum K. Analysis of retinal layer thickness in diabetic macular oedema treated with ranibizumab or triamcinolone. *Acta Ophthalmol*. 2018 Mar;96(2):e195-e200.
56. Campochiaro PA, Khanani A, Singer M, Patel S, Boyer D, Dugel P, Kherani S, Withers B, Gambino L, Peters K, Brigell M; TIME-2 Study Group. Enhanced Benefit in Diabetic Macular Edema from AKB-9778 Tie2 Activation Combined with Vascular Endothelial Growth Factor Suppression. *Ophthalmology*. 2016 Aug;123(8):1722-1730.

57. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, Massin P, Corcóstegui B, Li XY, Jiao J, Hashad Y, Whitcup SM. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Mar;255(3):463-473.
58. Sarah Cserhati; Raffael Liegl; Michael Ulbig; Christos Haritoglou; Anselm Kampik; Aljoscha Neubauer; Marcus Kernt. Combination of Ranibizumab and Navigated Retinal Photocoagulation in Diabetic Macular Edema, compared to Ranibizumab Mono-Therapy: Twelve Month Results. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* June 2013, Vol.54, 1240
59. Nepomuceno, A. B., Takaki, E., Paes de Almeida, F. P., Peroni, R., Cardillo, J. A., Siqueira, R. C., Scott, I. U., Messias, A. and Jorge, R. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2013. 156(3):502-510.e2.
60. Furashova, O., Strassburger, P., Becker, K. A. and Engelmann, K. Efficacy of combining intravitreal injections of ranibizumab with micropulse diode laser versus intravitreal injections of ranibizumab alone in diabetic macular edema (ReCaLL): a single center, randomised, controlled, non-inferiority clinical trial. *BMC Ophthalmol*. 2020. 20(1):308.

Opracowanie wtórne

61. Bressler NM, Varma R, Mitchell P, Suñer IJ, Dolan C, Ward J, Ferreira A, Ehrlich JS, Turpcu A. Effect of Ranibizumab on the Decision to Drive and Vision Function Relevant to Driving in Patients With Diabetic Macular Edema: Report From RESTORE, RIDE, and RISE Trials. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Feb;134(2):160-6. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4636.

Nieadekwatne punkty końcowe

62. Mitchell, P., Bressler, N., Tolley, K., Gallagher, M., Petrillo, J., Ferreira, A. and Bandello, F. Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*. 2013. 131(10)(1339-1347).

13.8. Badania wyłączone z analizy pośredniej (AFL vs LPC)

Nieadekwatna metodologia (analiza post hoc)

63. Dhoot, D. S., Baker, K., Saroj, N., Vitti, R., Berliner, A. J., Metzigg, C., Thompson, D. and Singh, R. P. Baseline Factors Affecting Changes in Diabetic Retinopathy Severity Scale Score After Intravitreal Aflibercept or Laser for Diabetic Macular Edema: Post Hoc Analyses from VISTA and VIVID. *Ophthalmology*. 2018. 125(1):51-56.
64. Wykoff, C. C., Shah, C., Dhoot, D., Coleman, H. R., Thompson, D., Du, W., Baker, K., Vitti, R., Berliner, A. J., Metzigg, C. and Saroj, N. Longitudinal Retinal Perfusion Status in Eyes with Diabetic Macular Edema Receiving Intravitreal Aflibercept or Laser in VISTA Study. *Ophthalmology*. 2019. 126(8):1171-1180.
65. Jampol, L. M., Glassman, A. R., Bressler, N. M., Wells, J. A. and Ayala, A. R. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema: Additional Efficacy Post Hoc Analyses of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016. 134(12)

Nieadekwatna populacja

66. Mitchell, P., McAllister, I., Larsen, M., Staurengi, G., Korobelnik, J. F., Boyer, D. S., Do, D. V., Brown, D. M., Katz, T. A., Berliner, A., Vitti, R., Zeitz, O., Metzigg, C., Lu, C. and Holz, F. G. Evaluating the Impact of Intravitreal Aflibercept on Diabetic Retinopathy Progression in the VIVID-DME and VISTA-DME Studies. *Ophthalmology Retina*. 2018. 2(10)(988-996).
67. Chen, Y. X., Li, X. X., Yoon, Y. H., Sun, X., Astakhov, Y., Xu, G., Wang, H., Ren, X. and Asmus, F. Intravitreal aflibercept versus laser photocoagulation in asian patients with diabetic macular edema: The VIVID-east study. *Clinical Ophthalmology*. 2020. 14(741-750)
68. Do, D. V., Nguyen, Q. D., Vitti, R., Berliner, A. J., Gibson, A., Saroj, N., Soo, Y. and Boyer, D. S. Intravitreal Aflibercept Injection in Diabetic Macular Edema Patients with and without Prior Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment: Outcomes from the Phase 3 Program. *Ophthalmology*. 2016. 123(4):850-7.
69. Ehlers, J. P., Uchida, A., Sevgi, D. D., Hu, M., Reed, K., Berliner, A., Vitti, R., Chu, K. and Srivastava, S. K. Retinal Fluid Volatility Associated With Interval Tolerance and Visual Outcomes in Diabetic Macular Edema in the VISTA Phase III Trial. *Am J Ophthalmol*. 2021. 224(217-227).
70. Korobelnik, J. F., Lu, C., Katz, T. A., Dhoot, D. S., Loewenstein, A., Arnold, J. and Staurengi, G. Effect of Baseline Subretinal Fluid on Treatment Outcomes in VIVID-DME and VISTA-DME Studies. *Ophthalmology Retina*. 2019. 3(8)(663-669).

71. Moshfeghi, A. A., Thompson, D., Berliner, A. J. and Saroj, N. Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Requiring Cataract Surgery in VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmol Retina*. 2020. 4(5):481-485.
72. Pieramici, D., Singh, R. P., Gibson, A., Saroj, N., Vitti, R., Berliner, A. J., Zeitz, O., Metzger, C., Soo, Y., Zhu, X. and Boyer, D. S. Outcomes of Diabetic Macular Edema Eyes with Limited Early Response in the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology Retina*. 2018. 2(6):558-566.
73. Singh, R. P., Silva, F. Q., Gibson, A., Thompson, D., Vitti, R., Berliner, A. J. and Saroj, N. Difference in Treatment Effect Between Intravitreal Aflibercept Injection and Laser by Baseline Factors in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019. 50(3):167-173.
74. Singh, R. P., Wyckoff, C. C., Brown, D. M., Larsen, M., Terasaki, H., Silva, F. Q., Saroj, N., Gibson, A., Vitti, R., Kayshap, S., Berliner, A. J., Zeitz, O., Metzger, C., Thompson, D. and Nguyen, Q. D. Outcomes of Diabetic Macular Edema Patients by Baseline Hemoglobin A1c: Analyses from VISTA and VIVID. *Ophthalmology Retina*. 2017. 1(5):382-388.
75. Staurengi, G., Feltgen, N., Arnold, J. J., Katz, T. A., Metzger, C., Lu, C. and Holz, F. G. Impact of baseline Diabetic Retinopathy Severity Scale scores on visual outcomes in the VIVID-DME and VISTA-DME studies. *Br J Ophthalmol*. 2018. 102(7):954-958.
76. Terasaki, H., Shiraki, K., Ohji, M., Metzger, C., Schmelter, T., Zeitz, O., Sowade, O., Kobayashi, M., Vitti, R., Berliner, A. and Shiraga, F. Efficacy And Safety Outcomes Of Intravitreal Aflibercept Focusing On Patients With Diabetic Macular Edema From Japan. *Retina*. 2019. 39(5):938-947.
77. Abouhusein, M. A. and Goma, A. R. Aflibercept plus micropulse laser versus aflibercept monotherapy for diabetic macular edema: 1-year results of a randomized clinical trial. *Int Ophthalmol*. 2020. 40(5):1147-1154.
78. Baker, C. W., Glassman, A. R., Beaulieu, W. T., Antoszyk, A. N., Browning, D. J., Chalam, K. V., Grover, S., Jampol, L. M., Jhaveri, C. D., Melia, M., Stockdale, C. R., Martin, D. F. and Sun, J. K. Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019. 321(19):1880-1894.
79. Beaulieu, W. T., Glassman, A. R., Baker, C. W., Maguire, M. G., Johnson, C. A., Melia, M. and Sun, J. K. Effect of Initial Aflibercept, Laser, or Observation on Low-Contrast Visual Acuity in Eyes With Diabetic Macular Edema and Good Vision: Ancillary Study Within a Randomized Clinical Trial. *Transl Vis Sci Technol*. 2021. 10(3):3.
80. Glassman, A. R., Baker, C. W., Beaulieu, W. T., Bressler, N. M., Punjabi, O. S., Stockdale, C. R., Wyckoff, C. C., Jampol, L. M. and Sun, J. K. Assessment of the DRCR Retina Network Approach to Management With Initial Observation for Eyes With Center-Involving Diabetic Macular Edema and Good Visual Acuity: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial.
81. Kanar, H. S., Arsan, A., Altun, A., Ak, inodot, S. F., Hac and inodot;salihoglu, A. Can subthreshold micropulse yellow laser treatment change the anti-vascular endothelial growth factor algorithm in diabetic macular edema? A randomized clinical trial. *Indian journal of ophthalmology*. 2020. Vol.68(1):145-151p.

Brak wyników (inne wyłączone – rejestr badań klinicznych)

82. Nct. To Compare Brolucizumab to Aflibercept in Chinese Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04058067>. 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058067>
83. Nct. Efficacy and Safety of Brolucizumab vs. Aflibercept in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04079231>. 2019 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04079231>.
84. Nct. BEOVU Versus Eylea in the Treatment of Diabetic Macular Edema. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04955171>. 2021. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04955171?term=NCT04955171.&draw=2&rank=1>

Nieadekwatny okres obserwacji

85. Brown, D. M., Schmidt-Erfurth, U., Do, D. V., Holz, F. G., Boyer, D. S., Midena, E., Heier, J. S., Terasaki, H., Kaiser, P. K., Marcus, D. M., Nguyen, Q. D., Jaffe, G. J., Slakter, J. S., Simader, C., Soo, Y., Schmelter, T., Yancopoulos, G. D., Stahl, N., Vitti, R., Berliner, A. J., Zeitz, O., Metzger, C. and Korobelnik, J. F. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015. 122(10):2044-52.
86. Heier, J. S., Korobelnik, J. F., Brown, D. M., Schmidt-Erfurth, U., Do, D. V., Midena, E., Boyer, D. S., Terasaki, H., Kaiser, P. K., Marcus, D. M., Nguyen, Q. D., Jaffe, G. J., Slakter, J. S., Simader, C., Soo, Y., Schmelter, T., Vitti, R., Berliner, A. J., Zeitz, O., Metzger, C. and Holz, F. G. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016. 123(11):2376-2385.

Brak możliwości wykonania porównania pośredniego (nieadewatna grupa kontrolna)

87. Blindbaek, S. L., Peto, T. and Grauslund, J. Aflibercept and navigated versus conventional laser in diabetic macular oedema: a 12-month randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 2020. 98(4):347-352.
88. Brown, D. M., Emanuelli, A., Bandello, F., Barranco, J. J. E., Figueira, J., Souied, E., Wolf, S., Gupta, V., Ngah, N. F., Liew, G., Tuli, R., Tadayoni, R., Dhoot, D., Wang, L., Bouillaud, E., Wang, Y., Kovacic, L., Guerard, N. and Garweg, J. G. KESTREL and KITE: 52-week results from two Phase III pivotal trials of brolicizumab for diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology.* 2022. 13 (<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emexb&AN=637060298>)
89. Khattab, A. M., Hagra, S. M., Abdelhamid, A., Torky, M. A., Awad, E. A. and Abdelhameed, A. G. Aflibercept with adjuvant micropulsed yellow laser versus aflibercept monotherapy in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019. 257(7):1373-1380.

Nieadekwatna interwencja (dawkowanie niezgodne z programem lekowym)

90. Bressler, S. B., Liu, D., Glassman, A. R., Blodi, B. A., Castellarin, A. A., Jampol, L. M., Kaufman, P. L., Melia, M., Singh, H. and Wells, J. A. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol.* 2017.
91. Diabetic Retinopathy Clinical Research, Network, Wells, J. A., Glassman, A. R., Ayala, A. R., Jampol, L. M., Aiello, L. P., Antoszyk, A. N., Arnold-Bush, B., Baker, C. W., Bressler, N. M., Browning, D. J., Elman, M. J., Ferris, F. L., Friedman, S. M., Melia, M., Pieramici, D. J., Sun, J. K. and Beck, R. W. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *New England journal of medicine.* 2015. Vol.372(13):1193-1203p.
92. Wells, J. A., Glassman, A. R., Ayala, A. R., Jampol, L. M., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Brucker, A. J., Ferris, F. L., Hampton, G. R., Jhaveri, C., Melia, M. and Beck, R. W. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2016. 123(6):1351-9.
93. Wells, J. A., Glassman, A. R., Jampol, L. M., Aiello, L. P., Antoszyk, A. N., Baker, C. W., Bressler, N. M., Browning, D. J., Connor, C. G., Elman, M. J., Ferris, F. L., Friedman, S. M., Melia, M., Pieramici, D. J., Sun, J. K. and Beck, R. W. Association of Baseline Visual Acuity and Retinal Thickness With 1-Year Efficacy of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol.* 2016. 134(2):127-34.
94. Fouda, S. M. and Bahgat, A. M. Intravitreal aflibercept versus intravitreal ranibizumab for the treatment of diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmology.* 2017. 11(567-571).
95. Glassman, A. R. Five-year outcomes after initial aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab treatment for diabetic macular edema (Protocol T). *Investigative Ophthalmology and Visual Science. Conference.* 2020. 61(7); <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=4358>.
96. Wykoff, C. C. and Hariprasad, S. M. Comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for DME: analysis of DRCR Protocol T. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015. 46(3):302-5.

14. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS)	20
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (PICOS)	21
Tabela 3. Badania dla BRO zidentyfikowane w rejestrach badań nieopublikowanych (data wyszukiwania: 16.04.2022) 25	
Tabela 4 Przepływ pacjentów w badaniu <i>KINGFISHER</i> [35]	40
Tabela 5. Skuteczność kliniczna dla porównania BRO vs AFL (<i>KINGFISHER</i>) [34, 35] – dane ciągłe [†]	43
Tabela 6. Skuteczność kliniczna dla porównania BRO vs AFL (<i>KINGFISHER</i>) [34, 35] – dane dychotomiczne [†]	43
Tabela 7. Skuteczność kliniczna dla porównania BRO vs AFL (<i>KINGFISHER</i>) [39, 40] – dane typu <i>time to event</i> [†]	45
Tabela 8. Bezpieczeństwo dla porównania BRO vs AFL (<i>KINGFISHER</i>) [34, 35]	53
Tabela 9. Skuteczność kliniczna dla porównania BRO vs AFL (<i>KESTREL/KITE</i>) – dane ciągłe [†] [23, 25]	77
Tabela 10. Skuteczność kliniczna dla porównania BRO vs AFL (<i>KESTREL/KITE</i>) – dychotomiczne [†] [23, 25]	79
Tabela 11. Bezpieczeństwo dla porównania BRO vs AFL podczas 52 oraz 100 tygodniowego okresu badania (<i>KESTREL/KITE</i>) [23, 25]	92
Tabela 12. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych (<i>KESTREL/KITE vs RESTORE/REVEAL/REFINE vs VIVID/VISTA</i>) – zestawienie danych	118
Tabela 13. Ocena heterogeniczności klinicznej badań (<i>KESTREL/KITE vs RESTORE/REVEAL/REFINE vs VIVID/VISTA</i>) – zestawienie danych	120
Tabela 14. Skuteczność kliniczna dla porównania RAN vs LPC (<i>RESTORE, REVEAL, REFINE</i>) – dane ciągłe [†] [39, 40, 41] 131	
Tabela 15. Skuteczność kliniczna dla porównania dla porównania RAN vs LPC (<i>RESTORE, REVEAL, REFINE</i>) – dychotomiczne [†] [39, 40, 41]	132
Tabela 16. Bezpieczeństwo dla porównania RAN vs LPC podczas 12–miesięcznego okresu leczenia (<i>RESTORE, REVEAL, REFINE</i>) [39, 40, 41]	137
Tabela 17. Skuteczność kliniczna dla porównania AFL vs LPC (<i>VISTA, VIVID</i>) – dane ciągłe [†] [42]	147
Tabela 18. Skuteczność kliniczna dla porównania dla porównania AFL vs LPC (<i>VISTA, VIVID</i>) – dychotomiczne [†] [42] ..	148
Tabela 19. Bezpieczeństwo dla porównania AFL vs LPC podczas 52–tygodniowego okresu leczenia (<i>VIVID, VISTA</i>) [42]	153
Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego BRO vs RAN dla 52 tyg.	159
Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego BRO vs RAN dla 52 tyg.	161
Tabela 22. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu....	169
Tabela 23. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Beovu® [50]	171
Tabela 24. Zidentyfikowane oraz potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Beovu [50]	171
Tabela 25. Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions, ADR</i>) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Beovu® [48]	175
Tabela 26. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla brolucizumabu [52, 53, 54]	176
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> (badania pierwotne i wtórne) – brolucizumab	192
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – brolucizumab	192
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – brolucizumab	192
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – brolucizumab	193
Tabela 31. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie <i>PubMed</i> dla komparatora – ranibizumab	193
Tabela 32. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie <i>Embase</i> przez Ovid dla komparatora – ranibizumab ..	193
Tabela 33. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie <i>Cochrane</i> przez Ovid dla komparatora – ranibizumab 194	
Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie <i>PubMed</i> dla komparatora – aflibercept [^]	195

Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie <i>Embase</i> przez Ovid dla komparatora – aflibercept ^A ...	196
Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie <i>Cochrane</i> przez Ovid dla komparatora – aflibercept ^A	197
Tabela 37. Charakterystyka badania <i>KESTREL</i>	202
Tabela 38. Charakterystyka badania <i>KITE</i>	211
Tabela 39. Charakterystyka badania <i>KINGFISHER</i>	219
Tabela 40. Charakterystyka badania <i>RESTORE</i> (RAN vs LPC).....	224
Tabela 41. Charakterystyka badania <i>VISTA</i> (AFL vs LPC).....	238
Tabela 42. Charakterystyka badania <i>VIVID</i> (AFL vs LPC).....	243
Tabela 43. Charakterystyka badania <i>Chakaraboty 2022</i>	249
Tabela 44. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>KESTREL, KITE</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”.....	285
Tabela 45. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>KESTREL/KITE</i> wg <i>Cochrane Collaboration</i>	285
Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>RESTORE</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”.....	286
Tabela 47. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>RESTORE</i> wg <i>Cochrane Collaboration</i>	287
Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>REVEAL</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”.....	287
Tabela 49. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>REVEAL</i> wg <i>Cochrane Collaboration</i> ..	288
Tabela 50. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>REFINE</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”.....	288
Tabela 51. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>REFINE</i> wg <i>Cochrane Collaboration</i> ...	289
Tabela 52. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>VISTA, VIVID</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”.....	290
Tabela 53. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>VISTA</i> wg <i>Cochrane Collaboration</i>	290
Tabela 54. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>VIVID</i> wg <i>Cochrane Collaboration</i>	291
Tabela 55. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.....	292
Tabela 56. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (<i>Chakaraboty 2022</i>).....	292
Tabela 57. Skuteczność kliniczna dla subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF dla porównania BRO vs AFL (<i>KINGFISHER</i>) [<i>data on file</i>] – dane ciągłe [38].....	293
Tabela 58. Skuteczność kliniczna dla subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF dla porównania BRO vs AFL (<i>KINGFISHER</i>) [<i>data on file</i>] – dane dychotomiczne [†] [38].....	294
Tabela 59. Ocena bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF dla porównania BRO vs AFL (<i>KINGFISHER</i>) [<i>data on file</i>] [38].....	302

15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący schemat dawkowania zastosowany w badaniu <i>KINGFISHER</i> [34].....	39
Wykres 2. Średnia zmiana BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs AFL (LOCF) [34].....	46
Wykres 3. Średnia zmiana CSFT [μm] w czasie dla porównania BRO vs AFL [34].....	48
Wykres 4. Odsetki pacjentów z CSFT<280 μm dla porównania BRO vs AFL [34].....	49
Wykres 5. Odsetki pacjentów, u których nie stwierdzono płynu SRF i IRF w obrębie siatkówki; BRO vs AFL [34].....	49
Wykres 6. Czas do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu SRF i IRF w obrębie siatkówki; BRO vs AFL [34].....	50
Wykres 7. Odsetki pacjentów, u których obserwowano ≥ 2 stopniową poprawę w skali DRSS; BRO vs AFL [34].....	51
Wykres 8. Diagram opisujący schemat dawkowania zastosowany w badaniu <i>KESTREL/KITE</i> [23, 2534].....	74
Wykres 9. Średnia zmiana BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs AFL (LOCF) [23].....	84
Wykres 10. Średnia zmiana BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) dla 100 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania BRO vs AFL (LOCF) [25].....	85
Wykres 11. Średnia zmiana CSFT [μm] w czasie dla porównania BRO vs AFL: 52 tygodnie badania [23].....	86
Wykres 12. Średnia zmiana CSFT [μm] w czasie dla porównania BRO vs AFL: 88-100 tygodnie badania [25].....	86
Wykres 13. Odsetki pacjentów z CSFT<280 μm dla porównania BRO vs AFL: 52 i 100 tyg. badania [25].....	87
Wykres 14. Odsetki pacjentów, u których stwierdzono płyn SRF i IRF w obrębie siatkówki; BRO vs AFL: 52 tyg. i 100 tyg. badania [25].....	88
Wykres 15. Odsetki pacjentów, u których obserwowano ≥ 2 stopniową poprawę w skali DRSS; BRO vs AFL: 52 tyg. i 100 tyg. badania [25].....	89
Wykres 16. Odsetki pacjentów, u których utrzymano dawkowanie BRO w odstępach ≥ 12 tyg.; 52. i 100 tyg. badania [25].....	90
Wykres 17. Podejście do „podwójnej” analizy pośredniej dla BRO vs RAN przez wspólną grupą referencyjną (fotokoagulacja laserowa; LPC).....	115
Wykres 18. Średnia zmiana BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) po 12 mies. względem wartości wyjściowych dla porównania RAN vs LPC (LOCF): (A) <i>RESTORE</i> ; (B) <i>REVEAL</i> ; (C) <i>REFINE</i> [39, 40, 41].....	133
Wykres 19. Średnia zmiana CSFT [μm] w czasie dla porównania RAN vs LPC: 12 mies.; (A) <i>RESTORE</i> ; (B) <i>REVEAL</i> ; (C) <i>REFINE</i> [39, 40, 41].....	135
Wykres 20. Średnia zmiana BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania AFL vs LPC (LOCF) [42].....	149
Wykres 21. Poprawa BCVA ≥ 15 liter w 52 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania AFL vs LPC (LOCF) [42].....	150
Wykres 22. Średnia zmiana CSFT [μm] w czasie dla porównania AFL vs LPC: 52 tygodnie badania [42].....	151
Wykres 23. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): brolicizumab (oceniwana interwencja: BRO).....	199
Wykres 24. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): ranibizumab (komparator) [^]	200
Wykres 25. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): aflibercept (komparator) [^]	201
Wykres 26. Metaanaliza średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52. tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (<i>KESTREL/KITE</i>).....	250
Wykres 27. Metaanaliza średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 40-52. tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (<i>KESTREL/KITE</i>).....	250
Wykres 28. Metaanaliza średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 100. tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (<i>KESTREL/KITE</i>).....	250
Wykres 29. Metaanaliza średniej zmiany grubości centralnej części siatkówki (CSFT) w 52. tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (<i>KESTREL/KITE</i>).....	251

Wykres 30. Metaanaliza średniej zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) w 88-100. tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	251
Wykres 31. Metaanaliza średniej zmiana liczby iniekcji doszkliskowych do 52. tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	251
Wykres 32. Metaanaliza średniej zmiana liczby iniekcji doszkliskowych w 56-96 tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	251
Wykres 33. Metaanaliza średniej zmiana liczby iniekcji doszkliskowych do 96 tyg. względem wartości wyjściowych; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	252
Wykres 34. Metaanaliza ilorazu szans dla prawidłowe CSFT (grubość centralnej części siatkówki $\leq 280 \mu\text{m}$; 32 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	252
Wykres 35. Metaanaliza ilorazu szans dla prawidłowe CSFT (grubość centralnej części siatkówki $\leq 280 \mu\text{m}$; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	252
Wykres 36. Metaanaliza ilorazu szans dla prawidłowe CSFT (grubość centralnej części siatkówki $\leq 280 \mu\text{m}$; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	252
Wykres 37. Metaanaliza ilorazu szans dla obecności płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego; 32 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	253
Wykres 38. Metaanaliza ilorazu szans dla obecności płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego; 52 tyg. BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	253
Wykres 39. Metaanaliza ilorazu szans dla obecności płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	253
Wykres 40. Metaanaliza ilorazu szans dla ≥ 2 stopniowej poprawy w skali DRSS; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE) .	253
Wykres 41. Metaanaliza ilorazu szans dla okulistycznych zdarzeń niepożądanych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	256
Wykres 42. Metaanaliza ilorazu szans dla okulistycznych zdarzeń niepożądanych; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	256
Wykres 43. Metaanaliza ilorazu szans dla nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	256
Wykres 44. Metaanaliza ilorazu szans dla nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	257
Wykres 45. Metaanaliza ilorazu szans dla okulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	257
Wykres 46. Metaanaliza ilorazu szans dla okulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	257
Wykres 47. Metaanaliza ilorazu szans dla nieokulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	257
Wykres 48. Metaanaliza ilorazu szans dla nieokulistycznych ciężkich zdarzeń niepożądanych; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	258
Wykres 49. Metaanaliza ilorazu szans dla zgonów 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	258
Wykres 50. Metaanaliza ilorazu szans dla zgonów 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	258
Wykres 51. Metaanaliza ilorazu szans dla rezygnacji z badania ogółem; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	258
Wykres 52. Metaanaliza ilorazu szans dla rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	259
Wykres 53. Metaanaliza ilorazu szans dla utraty pacjentów z leczenia ogółem; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE) ...	259
Wykres 54. Metaanaliza ilorazu szans dla utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	259
Wykres 55. Metaanaliza ilorazu szans: zapalenie wnętrza gałki ocznej; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	259
Wykres 56. Metaanaliza ilorazu szans: zapalenie śródgałkowe; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	260

Wykres 57. Metaanaliza ilorazu szans: zapalenie śródgąłkowe; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	260
Wykres 58. Metaanaliza ilorazu szans: niedrożność naczyń siatkówki; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	260
Wykres 59. Metaanaliza ilorazu szans: niedrożność naczyń siatkówki; 100 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	260
Wykres 60. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: ogółem; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	261
Wykres 61. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: wylew spojówkowy; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	261
Wykres 62. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: męty w ciele szklistym; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	261
Wykres 63. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: zaćma; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	261
Wykres 64. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: odwarstwienie ciała szklistego; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	262
Wykres 65. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: wzrost ciśnienia śródgąłkowego; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	262
Wykres 66. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: cukrzycowy obrzęk siatkówki; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	262
Wykres 67. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: zespół suchego oka; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	262
Wykres 68. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: podrażnienie oka; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	263
Wykres 69. Metaanaliza ilorazu szans: okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: ból oka; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	263
Wykres 70. Metaanaliza ilorazu szans: okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: obniżenie ostrości wzroku; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	263
Wykres 71. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: wysięk siatkówkowy; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	263
Wykres 72. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: niewyraźne widzenie; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	264
Wykres 73. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: otarcie rogówki; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	264
Wykres 74. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup: zapalenie spojówek; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	264
Wykres 75. Metaanaliza ilorazu szans: Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane w badanym oku według podziału PT (ang. Preferred Term) – zaburzenia oka: ogółem ; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	264
Wykres 76. Metaanaliza ilorazu szans: okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane w badanym oku według podziału PT (ang. Preferred Term) – zaburzenia oka: torbiel spojówki; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	265
Wykres 77. Metaanaliza ilorazu szans: okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane w badanym oku według podziału PT (ang. Preferred Term) – zaburzenia oka: odwarstwienie siatkówki; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	265
Wykres 78. Metaanaliza ilorazu szans: okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane w badanym oku według podziału PT (ang. Preferred Term) – zakażenia i zarażenia pasożytnicze: ogółem; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	265
Wykres 79. Metaanaliza ilorazu szans: okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane w badanym oku według podziału PT (ang. Preferred Term) – zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie wnętrza gałki ocznej; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	265
Wykres 80. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: ogółem; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	266
Wykres 81. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: nadciśnienie; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	266

Wykres 82. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: zapalenie nosogardzieli; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	266
Wykres 83. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: infekcje dróg moczowych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	267
Wykres 84. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: kaszel; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	267
Wykres 85. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: anemia; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	267
Wykres 86. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: ból głowy; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	267
Wykres 87. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: biegunka; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	268
Wykres 88. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: grypa; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	268
Wykres 89. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: gorączka; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	268
Wykres 90. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: ból pleców; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	268
Wykres 91. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: zapalenie oskrzeli; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	269
Wykres 92. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: cukrzyca; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	269
Wykres 93. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: nudności; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	269
Wykres 94. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: infekcje górnych dróg oddechowych; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	269
Wykres 95. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: wymioty; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	270
Wykres 96. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: wzrost ciśnienia tętniczego; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	270
Wykres 97. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: depresja; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	270
Wykres 98. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: zawał mięśnia sercowego; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	270
Wykres 99. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: zapalenie płuc; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	271
Wykres 100. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: cukrzyca typu 2; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	271
Wykres 101. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: ból stawów 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	271
Wykres 102. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: przewlekła choroba nerek; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	271
Wykres 103. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	272
Wykres 104. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: obrzęk obwodowy; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	272
Wykres 105. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: zwiększony poziom hemoglobiny glikozylowanej; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE).....	272

Wykres 106. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: przewlekłe choroby nerek; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	272
Wykres 107. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: nefropatia cukrzycowa; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	273
Wykres 108. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: astenia; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	273
Wykres 109. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: wzrost stężenia trójglicerydów; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	273
Wykres 110. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: niewydolność serca; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	273
Wykres 111. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: dna moczanowa; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	274
Wykres 112. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w której kolwiek z grup według podziału PT: białkomocz; 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	274
Wykres 113. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: ogółem: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	274
Wykres 114. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia krwi i układu chłonnego: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	274
Wykres 115. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia serca: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	275
Wykres 116. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia endokrynologiczne : 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	275
Wykres 117. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia żołądka i jelit: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	275
Wykres 118. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia ogólne i w miejscu iniekcji: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	275
Wykres 119. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	276
Wykres 120. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zakażenia i zarażenia pasożytnicze 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	276
Wykres 121. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	276
Wykres 122. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia metabolizmu i odżywiania: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	276
Wykres 123. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	277
Wykres 124. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy): 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	277
Wykres 125. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia układu nerwowego: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	277
Wykres 126. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia nerek i dróg moczowych: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	277
Wykres 127. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersi: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	278
Wykres 128. Metaanaliza ilorazu szans: Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane wg MEDRA: zaburzenia naczyń: 52 tyg.; BRO vs AFL (KESTREL/KITE)	278
Wykres 129. Metaanaliza średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52. tyg. względem wartości wyjściowych; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	278

Wykres 130. Metaanaliza średniej zmiany CSFT względem wartości wyjściowych w 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	278
Wykres 131. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter w 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	279
Wykres 132. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia pogorszenia BCVA ≥ 15 liter w 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	279
Wykres 133. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem (oko badane); 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	279
Wykres 134. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	279
Wykres 135. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich okulistycznych AEs ogółem ; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	280
Wykres 136. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich nieokulistycznych AEs ogółem ; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	280
Wykres 137. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zgonów; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	280
Wykres 138. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia rezygnacje z badania ogółem; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	280
Wykres 139. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia rezygnacje z badania z powodu AEs; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	281
Wykres 140. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich okulistycznych AEs: zaćma; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	281
Wykres 141. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia okulistycznych AEs: wylew spojówkowy; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	281
Wykres 142. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia okulistycznych AEs: zaćma; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL)	281
Wykres 143. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia okulistycznych AEs: ból oka; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL)	282
Wykres 144. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nieokulistycznych AEs: zapalenie nosogardzieli; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	282
Wykres 145. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nieokulistycznych AEs: zakażenie dróg moczowych; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	282
Wykres 146. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nieokulistycznych AEs: nadciśnienie; 52. tyg.; RAN vs LPC (RESTORE, REVEAL, REFINE)	282
Wykres 147. Metaanaliza średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52. tyg. względem wartości wyjściowych; AFL vs LPC (VISTA, VIVID)	283
Wykres 148. Metaanaliza średniej zmiany BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52. tyg. względem wartości wyjściowych; AFL vs LPC (VISTA, VIVID)	283
Wykres 149. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter w 52. tyg.; AFL vs LPC (VISTA, VIVID)	283
Wykres 150. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia pogorszenia BCVA ≥ 15 liter w 52. tyg.; AFL vs LPC (VISTA, VIVID)	283
Wykres 151. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ≥ 2 st. poprawa w skali DRSS w 52. tyg.; AFL vs LPC (VISTA, VIVID)	284
Wykres 152. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia rezygnacje z badania ogółem; 52. tyg.; AFL vs LPC (VISTA, VIVID)	284
Wykres 153. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia rezygnacje z badania z powodu AEs; 52. tyg.; AFL vs LPC (VISTA, VIVID)	284
Wykres 154. Analiza w podgrupach dotycząca średniej zmiany BCVA w 52 tyg. względem wartości wyjściowych dla subpopulacji pacjentów, otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF (FAS, LOCF); BRO vs AFL (KINGFISHER) [38]	295

Wykres 155. Średnia zmiana BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla subpopulacji pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF; BRO vs AFL (FAS, LOCF) [38]	296
Wykres 156. Średnia zmiana CSFT [μm] w czasie (do 52 tyg.) względem wartości wyjściowych dla subpopulacji pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF; BRO vs AFL (FAS, LOCF) [38]	297
Wykres 157. Odsetki pacjentów, u których nie stwierdzono płynu SRF i IRF (oko badane) w obrębie siatkówki; dla subpopulacji pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie anty-VEGF; BRO vs AFL (FAS, LOCF) [38]	298
Wykres 158. Analiza w podgrupach dotycząca średniej zmiany BCVA po 52 tyg. względem wartości wyjściowych dla subpopulacji pacjentów nieotrzymujących wcześniejszego leczenia anty-VEGF (ang. <i>naive</i>); populacja FAS (LOCF); BRO vs AFL (<i>KINGFISHER</i>) [38]	299
Wykres 159. Średnia zmiana BCVA (liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w 52 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla subpopulacji pacjentów nieotrzymujących wcześniejszego leczenia anty-VEGF; BRO vs AFL (FAS, LOCF) [38]	300
Wykres 160. Średnia zmiana CSFT [μm] w czasie (do 52 tyg.) względem wartości wyjściowych dla subpopulacji pacjentów nieotrzymujących wcześniejszego leczenia anty-VEGF; BRO vs AFL (FAS, LOCF) [38]	300
Wykres 161. Odsetki pacjentów, u których nie stwierdzono płynu SRF i IRF (oko badane) w obrębie siatkówki; dla subpopulacji pacjentów nieotrzymujących wcześniejszego leczenia anty-VEGF; BRO vs AFL (FAS, LOCF) [38]	301