



IGNORANTIA NOCET

Vabysmo[®] (farycymab)
w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych
w ramach programu lekowego B.70
(ICD-10: H35.3, H36.0)

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Sp. z o. o.

Warszawa, 09.05.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 9 maja 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.6.2023.9.KDe z dnia 18 kwietnia 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 9 grudnia 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
	<ul style="list-style-type: none"> • Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Opracowanie NMA; • Kontrola obliczeń.
	<ul style="list-style-type: none"> • Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów; • Opracowywanie wyników; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Opracowanie NMA; • Kontrola obliczeń.
	<ul style="list-style-type: none"> • Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.
	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;
	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.






Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	14
1. Cel analizy	21
2. Metodyka	22
3. Przegląd systematyczny	24
3.1. Źródła danych	24
3.2. Selekcja odnalezionych badań	24
3.3. Ocena jakości badań.....	25
3.4. Strategia wyszukiwania	25
3.4.1. Porównanie bezpośrednie	25
3.4.2. ██	26
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	29
3.5.1. Porównanie bezpośrednie	29
3.5.2. ██	32
3.6. Wyniki przeglądów systematycznych	35
3.6.1. Porównanie bezpośrednie	35
3.6.2. ██	37
3.6.3. ██	39
4. Publikacje włączone do analizy	41
4.1. Opracowania wtórne	41




4.2. Badania pierwotne – porównania bezpośrednie	42
4.2.1. Punkty końcowe	53
4.2.2. Ocena jakości informacji	65
4.3. Badania pierwotne [REDACTED]	71
4.3.1. Badania włączone	71
4.3.2. Charakterystyka badań pierwotnych i ocena homogeniczności	74
4.3.3. Ocena jakości informacji	77
4.3.4. Punkty końcowe	85
4.4. Dodatkowe publikacje	85
4.5. Ekstrakcja danych	86
4.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	88
4.6.1. Zasady ogólne.....	88
4.6.2. [REDACTED]	90
5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa FAR w nAMD – porównanie bezpośrednie	93
5.1. Skuteczność FAR vs AFL.....	93
5.1.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku	94
5.1.2. Częstość dawkowania.....	102
5.1.3. Zmiany strukturalne.....	104
5.1.4. Wynik wg kwestionariusza NEI VFQ-25	108
5.2. Skuteczność FAR vs RAN.....	109
5.2.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku	110

5.2.2. Zmiany strukturalne.....	115
5.2.3. Częstość dawkowania.....	120
5.3. Bezpieczeństwo FAR vs AFL.....	121
5.3.1. Zgony.....	122
5.3.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	124
5.3.3. Oczne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.....	136
5.3.4. Zdarzenia niepożądane.....	143
5.3.5. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	157
5.3.6. Zdarzenia APTC.....	163
5.4. Bezpieczeństwo FAR vs RAN.....	165
5.4.1. Zgony.....	165
5.4.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	167
5.4.3. Zdarzenia niepożądane.....	170
5.4.4. Zdarzenia APTC.....	187
6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa FAR w DME – porównanie bezpośrednie	189
6.1. Skuteczność FAR vs AFL.....	189
6.1.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku.....	189
6.1.2. Częstość dawkowania.....	196
6.1.3. Zmiany strukturalne.....	199
6.1.4. Wynik w skali ETDRS-DRSS.....	205
6.1.5. Wynik kwestionariusza NEI VFQ-25.....	209

6.2.	Skuteczność FAR vs RAN.....	210
6.2.1.	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku.....	210
6.2.2.	Zmiany strukturalne.....	212
6.2.3.	Czas do nawrotu choroby.....	215
6.2.4.	Wynik w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej.....	220
6.3.	Bezpieczeństwo FAR vs AFL.....	222
6.3.1.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	222
6.3.2.	Oczne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.....	227
6.3.3.	Zdarzenia niepożądane.....	231
6.3.4.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	239
6.3.5.	Zdarzenia APTC.....	242
6.3.6.	244
6.4.	Bezpieczeństwo FAR vs RAN.....	251
6.4.1.	Zgony.....	251
6.4.2.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	252
6.4.3.	Zdarzenia niepożądane.....	258
7.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa FA ..	263
7.1.	264
7.1.1.	264
7.1.2.	264
7.1.3.	265

7.2. 	278
7.2.1. 	279
7.2.2. 	279
7.2.1. 	280
8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	289
9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	290
9.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	290
9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	290
9.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych	294
9.1.3. Opis wybranych zdarzeń niepożądanych	295
9.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez FDA	296
9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC	296
10. Ograniczenia	298
11. Podsumowanie i wnioski końcowe	300
11.1. Podsumowanie oceny skuteczności	300
11.1.1. Porównanie bezpośrednio FAR vs AFL	301
11.1.2. Porównanie bezpośrednio FAR vs RAN	303
11.1.3. 	305
11.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	308
11.2.1. Porównanie bezpośrednio FAR vs AFL	308
11.2.2. Porównanie bezpośrednio FAR vs RAN	309

11.2.3. ██████████	310
11.2.4. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa	310
11.3. Wnioski	311
12. Dyskusja	313
13. Załączniki	317
13.1. Zmiana BCVA	317
13.1.1. Analiza wrażliwości	317
13.1.2. Analiza podgrup	322
13.2. Profil bezpieczeństwa w badaniach <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i> do 60. tygodnia	329
13.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie	330
13.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – ██████████	330
13.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	333
13.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	334
13.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	335
13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – porównania bezpośrednie	337
13.8.1. nAMD	337
13.8.2. DME	355
13.9. ██████████	370
13.10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy ██████████	372
13.10.1. ██████████	373

13.10.2.		403
13.11.	Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	423
13.11.1.	Porównanie bezpośrednie	423
13.11.2.	Porównanie 	427
13.11.3.	Porównanie 	428
13.12.	Skale oceny jakości badań	430
13.13.	Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	434
13.14.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	435
14.	Spis tabel	437
15.	Spis rysunków	444
16.	Bibliografia	447

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
µm	Mikrometr
ADA	ang. <i>American Diabetes Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AFL	Aflibercept
AMC	ang. <i>adjusted mean change</i> – skorygowana średnia zmiana
AMD	ang. <i>Age-related Macular Degeneration</i> – zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
Ang-2	ang. <i>angiopoietin-2</i> – angiopoetyna-2
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APTC	ang. <i>Anti Platelet Trialists' Collaboration</i> – kryteria powikłań zakrzepowo-zatorowych
b/d	brak danych
BCVA	ang. <i>best corrected visual acuity</i> – najlepsza skorygowana ostrość wzroku
BL	wartość początkowa
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BRO	Brolucizumab
C3F8	ang. <i>octafluoropropane</i> – oktafluoropropan
CFP	ang. <i>colour fundus photography</i> – kolorowa fotografia dna oka
CFT	ang. <i>central foveal thickness</i> – centralna grubość siatkówki w dołku
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CI-DME	ang. <i>center involved diabetic macular edema</i> – cukrzycowy obrzęk plamki z centralnym zajęciem środka
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CNV	ang. <i>choroidal neovascularization</i> – neowaskularyzacja naczyńwłókowa
CRT	ang. <i>central retinal thickness</i> – centralna grubość siatkówki
CST	ang. <i>central subfield thickness</i> – grubość siatkówki w polu centralnym
DME	ang. <i>Diabetic Macular Edema</i> – cukrzycowy obrzęk plamki
DR	ang. <i>Diabetic Retinopathy</i> – retinopatia cukrzycowa
DRSS	ang. <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i> – skala oceny progresji retinopatii cukrzycowej
DSC	ang. <i>Drug Safety Communication</i> – komunikat bezpieczeństwa
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETDRS	ang. <i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i> – badanie wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej
FA	ang. <i>fluorescein angiography</i> – angiografia fluoresceinowa

Skrót	Rozwinięcie
FAR	Farycymab
FCPT	ang. <i>foveal centre point thickness</i> – zmiana grubości siatkówki w centrum dołka
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja Żywności i Leków
FFA	ang. <i>fundus fluorescein angiography</i> – angiografia fluoresceinowa dna oka
GCP	ang. <i>Good Clinical Practice</i> – Dobra Praktyka Kliniczna
HbA1c	hemoglobina glikowana
Hi	zdanie deklarujące słuszność i-tej hipotezy
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
I	zdanie reprezentujące informacje a priori
ICD-10/ICD-11	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ILM	ang. <i>internal limiting membrane</i> – wewnętrzna membrana ograniczająca
IOI	zdarzenia niepożądane związane z zapaleniem wewnątrzgałkowym
IOP	ang. <i>Intraocular Pressure</i> – ciśnienie wewnątrzgałkowe
IRF	ang. <i>intra retinal fluid</i> – płyn śródsiatkówkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention to treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVT	ang. <i>intravitreal</i> – doszklistkowy
IxRS	ang. <i>Interactive Voice/Web Response System</i> – interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej
LLD	ang. <i>low luminance deficit</i> – niedobór niskiej luminancji
LLVA	ang. <i>low luminance visual acuity</i> – niska luminancja ostrości wzroku
LSM	ang. <i>least squares means</i> – średnia najmniejszych kwadratów
m	Metr
m.in.	między innymi
MAR	ang. <i>missing at random</i> – brakujące z przyczyn losowych
MD	ang. <i>mean deviation</i> – wskaźnik różnic średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i>
mg	miligram
ml	mililitr
mm Hg	milimetry słupa rtęci
MMRM	ang. <i>mixed model repeated measures</i> – mieszany model powtarzanych pomiarów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
n/d	nie dotyczy
nAMD	ang. <i>Neovascular age-related macular degeneration</i> – wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Skrót	Rozwinięcie
NEI VFQ-25	ang. <i>National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire</i> – 25-elementowy Kwestionariusz Funkcji Wzrokowych stworzony Narodowy Instytut Oka
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIM	ang. <i>non-inferiority margin</i> – margines non-inferiority
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie danej interwencji (np. leczeniu) przez określony czas, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji (leczeniu) przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu
non-OAE	zdarzenia niepożądane inne niż oczne
non-OSAE	ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż oczne
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala Newcastle-Ottawa
np.	na przykład
nr	numer
OAE	oczne zdarzenia niepożądane
OAESI	oczne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
OCT	ang. <i>optical coherence tomography</i> – optyczna koherentna tomografia komputerowa
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OSAE	ciężkie oczne zdarzenia niepożądane
p	prawdopodobieństwo
PDR	ang. <i>proliferative diabetic retinopathy</i> – proliferacyjna retinopatia cukrzycowa
PED	ang. <i>pigment epithelial detachment</i> – odwarstwienie nabłonka barwnikowego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PK	punkt końcowy
pkt	punkt
PP	per protocol
PRN	<i>pro re nata</i> – dawkowanie leku według zapotrzebowania
PSUR	ang. <i>periodic safety update report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
PTI	ang. <i>personalized treatment interval</i> – spersonalizowane odstępy leczenia
Q4/6/8/12/16W	co 4/6/8/12/16 tygodni
r.ż.	rok życia
RAN	Ranibizumab
RAP	ang. <i>retinal angiomatous proliferation</i> – naczyniowa proliferacja siatkówki
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RPE	ang. <i>retinal pigment epithelium</i> – nabłonek barwnikowy siatkówki

Skrót	Rozwinięcie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SD-OCT	ang. <i>spectral coherence optical tomography</i> – spektralna koherentna tomografia optyczna
SRF	ang. <i>subretinal fluid</i> – płyn podsiatkówkowy
T&E	ang. <i>treat-and-extend</i> – strategia dawkowania polegająca na leczeniu i wydłużaniu odstępów między kolejnymi dawkami
Tie-2	ang. <i>tunica intima endothelial kinase 2</i> – receptor, przejawiający aktywność kinazy tyrozynowej
tj.	to jest
TROAE	oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
TROSAE	ciężkie oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
tyg.	tydzień
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	ang. <i>United States of America</i> – Stany Zjednoczone
VA	ang. <i>visual acuity</i> – ostrość wzroku
VEGF	ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego
VFQ	ang. <i>Visual Function Questionnaire</i> – kwestionariusz funkcji wzrokowych
vs.	versus
wg	według
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Vabysmo® (farycymab, FAR) stosowanego w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych w ramach programu lekowego B.70 (ICD-10: H35.3, H36.0) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

POPULACJA

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Vabysmo®* populację docelową dla farycymabu (FAR) stanowią dorośli chorzy na:

- neowaskularną (wysiękową) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD);
- zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest terminem określającym zmiany związane ze starzeniem się centralnej części siatkówki (plamki), odpowiedzialnej za ostrość widzenia i rozpoznawanie barw, bez istotnych towarzyszących przyczyn u osób po 50 roku życia. Jest nabytą, przewlekłą i postępującą chorobą, prowadzącą do nieodwracalnej utraty widzenia centralnego i stanowi główną przyczynę ślepoty w populacjach krajów rozwiniętych.

Cukrzycowy obrzęk plamki stanowi główną przyczynę utraty wzroku u dorosłych chorych na retinopatię cukrzycową. Obrzęk plamki definiuje się jako pogrubienie siatkówki obejmujące obszar 1 średnicy tarczy nerwu II od centrum dołka, na którym stwierdza się występowanie płynu lub wysięków twardych.

Populacja docelowa jest zgodna z populacją zdefiniowaną wskazaniem rejestracyjnym dla farycymabu.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

INTERWENCJA

Farycymab dawkowany zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Vabysmo®*, stosowany w leczeniu dorosłych chorych na:

- neowaskularną (wysiękową) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD);
- zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).

Vabysmo® (farycymab) jest humanizowanym bispecyficznym przeciwciałem z klasy immunoglobulin G1, które działa przez zahamowanie dwóch odrębnych szlaków, neutralizując zarówno angiopoetynę-2 (Ang-2), jak i czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego A (VEGF-A). Dzięki podwójnemu zahamowaniu angiopoetyny-2, jak i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego farycymab zmniejsza przepuszczalność naczyń i stan zapalny, hamuje patologiczną angiogenezę i przywraca stabilność naczyń.

nAMD

FAR podawany jest we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 4 dawek. Zalecana dawka to 6 mg (0,05 ml roztworu). Następnie zaleca się dokonanie oceny aktywności choroby po 20 i/lub 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Leczenie jest dostosowywane do indywidualnych potrzeb. U chorych bez aktywności choroby należy rozważyć podawanie farycymabu co 16 tygodni (4 miesiące). U chorych z aktywnością choroby należy rozważyć leczenie co 8 tygodni (2 miesiące) lub co 12 tygodni (3 miesiące).

DME

FAR podawany jest we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 4 dawek. Zalecana dawka to 6 mg (0,05 ml roztworu). Następnie leczenie jest dostosowywane do indywidualnych potrzeb z zastosowaniem podejścia „*treat-and-extend*”. Odstęp pomiędzy dawkami można wydłużać do 16 tygodni (4 miesięcy), zwiększając go jednorazowo o maksymalnie 4 tygodnie.

KOMPARATOR

Inhibitory anty-VEGF finansowane w ramach *Programu lekowego B.70: „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”* w przypadku chorych na:

- **nAMD**, opisane w części A: „*Leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD)*”, obejmujące:
 - **aflibercept** (AFL);
 - **ranibizumab** (RAN);
 - **brolicyzumab** (BRO);
- **DME**, opisane w części B: „*Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)*”, obejmujące:
 - **aflibercept** (AFL);
 - **ranibizumab** (RAN).

Dawkowanie zgodne z odpowiednimi *Charakterystykami Produktów Leczniczych* i Programem Lekowym B.70.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji chorych na nAMD i DME, tj.:

- ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA);
- zmiana grubości siatkówki w polu centralnym (CST);
- jakość życia;
- częstość dawkowania leku;
- profil bezpieczeństwa.

Dodatkowe punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności w populacji chorych na nAMD, tj.:

- ocena zmian strukturalnych – innych niż CST (neowaskularyzacja naczyń siatkówki);
- ocena aktywności choroby;

Dodatkowe punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności w populacji chorych na DME, tj.:

- ocena zmian strukturalnych – innych niż CST (brak cukrzycowego obrzęku plamki oraz brak płynu śródsiatkówkowego i podsiatkówkowego);
- ocena w skali progresji retinopatii cukrzycowej;
- czas do nawrotu choroby.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Publikacje pełnotekstowe.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

Porównanie bezpośrednie

Przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu zidentyfikowanie badań dotyczących bezpośredniego porównania FAR względem wybranych komparatorów, jak również opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji oraz danych służących dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

W wyniku tego przeglądu do analizy klinicznej zakwalifikowano:

- 2 przeglądy systematyczne (*Khan 2020* i *Sarohia 2022*);
- 4 badania RCT dotyczące bezpośredniego porównania FAR w nAMD, w tym:
 - 2 badania dla porównania względem AFL (odpowiednio badania: *TENAYA* i *LUCERNE*);

- 2 badania dla porównania względem RAN (odpowiednio badania: AVENUE i STAIRWAY);
- 3 badania RCT dotyczące bezpośredniego porównania FAR w DME, w tym:
 - 2 badania dla porównania względem AFL (odpowiednio badania: YOSEMITE i RHINE);
 - 1 badanie dla porównania względem RAN (badanie BOULEVARD).
- dane umożliwiające przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa FAR oraz ocenę stosunku korzyści do ryzyka, tj. ChPL Vabysmo®, EMA EPAR 2022, WHO UMC 2022 oraz FDA 2022.

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównań bezpośrednich względem BRO w populacji chorych na nAMD, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego, którego celem było zidentyfikowanie badań umożliwiających pośrednią ocenę FAR względem wszystkich komparatorów w ramach NMA.

Od Wnioskodawcy otrzymano dokumenty zawierające opis przeglądów systematycznych z wynikami NMA dla nAMD oraz DME. Zdecydowano o przeprowadzeniu aktualizacji wyszukiwania w zakresie przeglądu wykonanego dla obu wskazań.

[REDACTED]

OPRACOWANIA WTÓRNE

Włączono 2 przeglądy systematyczne *Khan 2020* i *Sarohia 2022*. Zgodnie z wynikiem oceny jakości w skali AMSTAR 2 są one odpowiednio bardzo niskiej i niskiej jakości.

Przegląd *Sarohia 2022* dotyczył populacji chorych na DME. Wykazano, że wyniki BCVA i CST są zbliżone niezależnie od zastosowanego schematu leczenia inhibitorami anty-VEGF. Z kolei opracowanie *Khan 2020* dotyczyło zarówno nAMD, jak i DME. Wyniki przeglądu wskazały, iż blokowanie Ang-2, oprócz VEGF-A, przy użyciu FAR powoduje aktywację Tie-2 i stabilizację naczyń. Skutkiem tego może być poprawa ostrości wzroku i trwałości leczenia u chorych z nAMD i DME w porównaniu ze standardowym leczeniem.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Porównanie bezpośrednie FAR vs AFL

Zmiana wyniku BCVA stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności. Na podstawie wyników analizy wykazano, że FAR jest nie mniej skuteczny pod względem poprawy wyniku BCVA w porównaniu z AFL, zarówno u chorych na nAMD (w tygodniu 48.), jak i chorych na DME (w 1. roku) (hipoteza non inferiority).

Uzyskana poprawa BCVA u chorych na nAMD utrzymywała się do 60. tygodnia. [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei wyniki długookresowe dla chorych na DME wskazują, że średnia zmiana BCVA w populacji ITT utrzymywała się do 2 roku (również potwierdzono hipotezę non-inferiority).

Wyniki dla obu punktów czasowych wskazują, że chorych na nAMD/DME leczonych FAR w odstępach maksymalnie Q16W średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej jest co najmniej równoważna w porównaniu do zmiany u chorych leczonych AFL z częstością Q8W.

W analizie przedstawiono również wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych dotyczących BCVA. Ogółem wyniki w populacji uzyskane zarówno u chorych na nAMD, jak i DME były zbliżone dla porównania FAR z AFL. Podobny odsetek chorych (około 95% w nAMD w czasie 48-60 tygodni i ponad 96% w DME w 1 roku) uniknął utraty 15 lub więcej liter. Jest to klinicznie istotny punkt końcowy oznaczający stabilne utrzymywanie się ostrości wzroku. Wyniki dla chorych na nAMD [REDACTED] oraz dla chorych na DME w 2. roku jednoznacznie wskazują na utrzymywanie się korzystnych efektów terapeutycznych w długim okresie obserwacji.

Zgodnie ze współczesnym podejściem do leczenia zarówno nAMD, jak i DME, należy dążyć do redukcji częstości dawkowania leków podawanych doszkliskowo. W populacji chorych na nAMD zarówno w 48., jak i 60. tygodniu niemal 80% chorych osiągnęło dawkowanie co 12 tygodni lub rzadziej. [REDACTED]

Podobne wyniki uzyskano w populacji DME, gdzie zarówno w 52., jak i 96. tygodniu ponad 70% chorych otrzymujących FAR uzyskało częstość dawkowania Q16W lub Q12W.

Zmiana CST stanowiła drugorzędowy punkt końcowy skuteczności. Jest to marker w ocenie odpowiedzi na leczenie, a większa redukcja wyniku świadczy o większej skuteczności leczenia. Poprawa CST względem wartości początkowej była porównywalna pomiędzy grupami FAR i AFL dla każdego ze wskazań.

W populacji chorych na nAMD redukcję CST stwierdzono już w 4. tygodniu terapii, utrzymywała się ona do 60. tygodnia na podobnym poziomie.

Wyniki uzyskiwane przez chorych leczonych FAR były porównywalne z wynikami obserwowanymi u chorych leczonych AFL i utrzymywały się na względnie stałym poziomie.

W populacji chorych na DME stwierdzono znaczną poprawę wyniku CST. Równocześnie należy zwrócić uwagę, że wielkość redukcji CST w 1. roku była wyższa w grupie leczonej FAR w porównaniu do grupy leczonej AFL i utrzymywała się do 2. roku (w badaniach nie przeprowadzono analizy statystycznej dla tego punktu końcowego). W przypadku chorych na DME dodatkowo oceniano także ustąpienie cukrzycowego obrzęku plamki, zdefiniowanego jako CST <325 µm. Brak DME do 56. tygodnia osiągnięto u większego odsetka chorych leczonych FAR w porównaniu z AFL.

Wyniki uzyskane na podstawie kwestionariusza NEI VFQ-25 w populacji chorych na nAMD wskazują na porównywalny wpływ terapii FAR i AFL na poprawę jakości życia chorych. Świadczą o tym zarówno wyniki w czasie 48., jak i 112 tygodni, przy czym wyniki uzyskane w czasie 48 tygodni osiągnęły istotność kliniczną. W przypadku chorych na DME wyniki również wskazują na uzyskiwanie przez chorych leczonych FAR i AFL porównywalnej poprawy wyniku a poprawa uzyskana w czasie 52 tygodni była istotna klinicznie.

Porównanie bezpośrednie FAR vs RAN

U chorych na nAMD uczestniczących w badaniu *AVENUE* nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między FAR a RAN pod względem zmiany BCVA w 36. tygodniu. Zwrócono natomiast uwagę, że zmiana BCVA u chorych leczonych FAR nie była ani lepsza, ani gorsza niż u chorych leczonych RAN. Podobnie w badaniu *STAIRWAY* zarówno w 40., jak i 52. tygodniu wyniki w obu grupach terapeutycznych były zbliżone, a ponadto nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między FAR i RAN. Z kolei u chorych na DME w badaniu *BOULEVARD* wykazano, że FAR jest istotnie statystycznie lepszy (ang. superior) od RAN pod względem poprawy ostrości wzroku w 24. tygodniu u chorych uprzednio nieleczonych.

U chorych na nAMD w 36. tygodniu badania *AVENUE* stwierdzono istotnych statystycznie różnic między FAR a RAN pod względem częstości zmiany BCVA. Z kolei w badaniu *STAIRWAY*, zarówno w 40., jak i 52 tygodniu wykazano, że wyniki dotyczące częstości zmiany BCVA były zbliżone w obu grupach terapeutycznych. Co więcej, nie odnotowano klinicznie istotnych różnic między FAR a RAN. Również w populacji chorych na DME w badaniu *BOULEVARD* wykazano, że różnica między FAR a RAN pod względem częstości uzyskiwania poprawy BCVA nie była istotna statystycznie w 24. tygodniu badania.

W ramach oceny skuteczności FAR względem RAN oceniano także zmianę w zakresie oceny zmian strukturalnych. W przypadku chorych na nAMD nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między interwencjami pod względem poprawy CST w badaniu *AVENUE*. W badaniu *STAIRWAY* wskazano z kolei, że wyniki w obu grupach były zbliżone, a ponadto nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między FAR a RAN w zakresie zmiany grubości siatkówki. W badaniu *BOULEVARD* w populacji chorych na DME redukcja grubości siatkówki (CST, FCPT) w grupie FAR była wartościowo wyższa w porównaniu do grupy RAN – zarówno u chorych uprzednio nieleczonych anty-VEGF, jak i chorych uprzednio leczonych anty-VEGF. W populacji ogółem redukcja FCPT była istotnie statystycznie większa w grupie FAR w porównaniu z RAN. Dodatkowo zwrócono uwagę, że w 24. tygodniu więcej chorych w grupie FAR w porównaniu do grupy RAN osiągnęło wartość CST ≤325 µm (oznaczającą ustąpienie DME) – u chorych uprzednio leczonych/nieleczonych anty-VEGF, a także doświadczyło większej redukcji średniej objętości dołka plamki w porównaniu do chorych leczonych RAN.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Porównanie bezpośrednie FAR vs AFL

Ogólnie FAR był dobrze tolerowany. Jego profil bezpieczeństwa był akceptowalny i porównywalny z AFL. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych do 48. tygodnia w przypadku badań *TENAYA* i *LUCERNE* oraz do 56. tygodnia w przypadku badań *YOSEMITE* i *RHINE* była porównywalna pomiędzy grupami.

Zdarzenia oczne w badanym oku miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Jak podkreślają autorzy publikacji, zgłoszone zdarzenia niepożądane były zgodne z obserwowanymi podczas stosowania dożylnego leczenia anty-VEGF zarówno w nAMD, jak i w DME.

We wszystkich 4 badaniach częstość występowania zapalenia wewnątrzgałkowego była niska. W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* większość przypadków zapalenia wewnątrzgałkowego ustąpiła lub ustępowała w 48. tygodniu. Z kolei w badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* większość z tych zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustąpiła lub ustępowała w 56. tygodniu.

Ogółem, zarówno w populacji chorych na nAMD w okresie obserwacji wynoszącym 48. tygodni oraz populacji chorych na DME w okresie obserwacji wynoszącym 56. tygodni częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych była podobna. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między FAR a AFL w przypadku większości punktów końcowych takich jak: ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym OSAE, non-OSAE oraz TROSAE), OAESI (w tym OAESI związane z IOI o ciężkim stopniu nasilenia, OAESI związane z utratą BCVA o ≥ 30 liter wg ETDRS przez >1 h, OAESI wymagający interwencji chirurgicznej lub medycznej, aby zapobiec trwałej utracie wzroku), zdarzenia niepożądane (w tym OAE, non-OAE, TROAE, zdarzenia niepożądane związane z IOI), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane określone zgodnie z Anti Platelet Trialists' Collaboration (zdarzenia APTC), obejmujące zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nie prowadzący do zgonu oraz udar nie prowadzący do zgonu.

Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść FAR stwierdzono jedynie w badaniu *YOSEMITE* w przypadku takich punktów końcowych jak OSAE ogółem, OAESI ogółem, OAESI związane z IOI o ciężkim stopniu nasilenia oraz w badaniu *LUCERNE* w przypadku ≥ 1 AE prowadzące do przerwania leczenia. Należy jednak podkreślić, że autorzy badań zwrócili uwagę, że różnice liczbowe między grupami terapeutycznymi nie wydają się mieć znaczenia klinicznego.

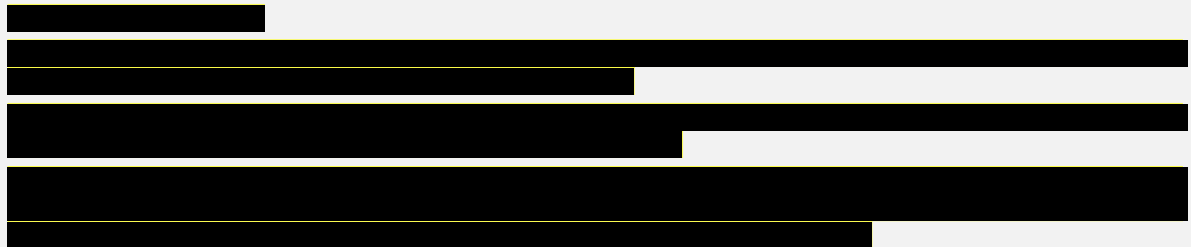
Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (60 tygodni) w populacji chorych na nAMD nie różnią się od wyników uzyskanych w 48. tygodniu. Ponadto w długim okresie obserwacji wynoszącym 112 tygodni nie zaobserwowano występowania nowych zaburzeń ani zwiększenia częstości występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych obserwowanych w okresie do 48 tygodni. Częstość występowania zdarzeń była ogólnie porównywalna pomiędzy grupami FAR i AFL. W populacji chorych na DME w okresie obserwacji wynoszącym 100 tygodni nie zaobserwowano występowania nowych zaburzeń ani zwiększenia częstości występowania poszczególnych zdarzeń obserwowanych w okresie do 56 tygodni. Częstość występowania zdarzeń była porównywalna pomiędzy grupami FAR i AFL.

Porównanie bezpośrednie FAR vs RAN

Porównanie bezpieczeństwa FAR względem RAN przedstawiono dla populacji chorych na nAMD na podstawie badań *AVENUE* i *STAIRWAY* trwających odpowiednio 36 tygodni i 52 tygodnie oraz dla populacji chorych na DMA na podstawie badania *BOULEVARD*, w którym przedstawiono dane dla okresu wynoszącego 24 tygodnie.

Ogólnie częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych była podobna. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między FAR a RAN w przypadku większości punktów końcowych takich jak: zgon, OSAE, non-OSAE, OAE, OAE inne niż ciężkie, zdarzenie IOI, non-OAE, non-OAE inne niż ciężkie oraz zdarzenia APTC.

Leczenie FAR było dobrze tolerowane. W badaniach odsetek zgłaszanych ocznych zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych był niski. Profil bezpieczeństwa FAR był akceptowalny i porównywalny z RAN. Profil bezpieczeństwa FAR był ponadto porównywalny we wszystkich badaniach (*AVENUE*, *STAIRWAY* i *BOULEVARD*, w których łącznie oceniono około 600 chorych).



DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA oraz WHO UMC. Należy mieć na uwadze, że przedstawione informacje dotyczą zastosowania produktu leczniczego Vabysmo® dla chorych z chorobami siatkówki ogółem (tj. łącznie dla chorych na nAMD i DME).

Zgodnie z ChPL zdarzenia niepożądane zgłaszane bardzo często (u $\geq 1/10$ chorych) w następstwie leczenia produktem leczniczym Vabysmo® obejmowały zaćmę. Z kolei zdarzenia niepożądane zgłaszane często (u $\geq 1/100$ do $<1/10$ chorych) obejmowały krwotok spojówkowy, męty w ciele szklistym, przedarcie nabłonka

barwnikowego siatkówki (tylko w przypadku nAMD), zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, ból oka oraz nasilone łzawienie.

W dokumencie FDA profil bezpieczeństwa przedstawiony w rozdziale ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Vabysmo® jest zgodny z opisanym szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W dokumencie FDA zwrócono uwagę, że stosowanie FAR może wiązać się z wystąpieniem takich zdarzeń niepożądanych jak zapalenie wnętrza gałki ocznej i odwarstwienie siatkówki, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

W związku z tym, pierwsza data rejestracji produktu leczniczego Vabysmo® na świecie to 28 stycznia 2022 r. oraz, że lek otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej 15 września 2022 r., liczba zdarzeń raportowanych w bazie WHO UMC jest niewielka (w bazie ADRReports nie odnaleziono żadnego zgłoszenia). Należy zauważyć że najczęściej zgłaszano zaburzenia w obrębie oka, co jest zgodne z informacjami przedstawionymi w analizie.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Vabysmo® oceniono jako pozytywny.

WNIOSKI

Analiza skuteczności farycymabu względem komparatorów, tj. AFL, RAN i BRO w leczeniu nAMD oraz względem AFL i RAN w leczeniu DME wykazała, że farycymab jest lekiem o porównywalnej skuteczności. Wykazano również, że cechuje się on zbliżonym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z AFL, RAN i BRO. Uzyskane w ramach niniejszej analizy wyniki świadczą o długotrwałym utrzymywaniu się efektów zdrowotnych osiągniętych w czasie pierwszego roku leczenia FAR.

Zgodnie ze współczesnym podejściem do leczenia chorób siatkówki należy dążyć do redukcji częstości dawkowania i tym samym wydłużania odstępów pomiędzy kolejnymi podaniami leku. Wynika to z faktu, iż częste iniekcje stanowią znaczące obciążenie zarówno dla samych chorych, jak i dla ich opiekunów a w szerszej perspektywie obciążają również budżet płatnika publicznego. Uzyskane w niniejszej analizie wyniki wskazują jednoznacznie, że w przypadku terapii z zastosowaniem farycymabu możliwe jest stosowanie leku ze znacznie niższą częstością, wydłużając z czasem odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami. Co istotne, możliwe jest to z zachowaniem wysokiej skuteczności leczenia w długim okresie obserwacji.

Analiza profilu bezpieczeństwa farycymabu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami jest porównywalna. Zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia farycymabem nie odbiegały od tych, które raportowane są dla inhibitorów anty-VEGF, których profile bezpieczeństwa ze względu na ich powszechne stosowanie są dobrze znane. Warto podkreślić również, że w długim okresie obserwacji nie zaobserwowano występowania nowych, wcześniej nieraportowanych zaburzeń.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania farycymabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest wysoce akceptowalny.

Farycymab jest pierwszym i jedynym bispecyficznym przeciwciałem zaprojektowanym do podania doszkliskowego, który jest skierowany na dwa różne szlaki chorobowe, poprzez neutralizację zarówno Ang-2, jak i VEGF-A. Poprzez podwójne hamowanie Ang-2 i VEGF-A lek ten zmniejsza przepuszczalność naczyń i stan zapalny, hamuje patologiczną angiogenezę i przywraca stabilność naczyń. Stanowi niewątpliwie odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na nAMD i DME.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie farycymabu w praktyce klinicznej leczenia nAMD i DME i objęcie go refundacją w ramach Programu lekowego B.70 dotyczącego leczenia chorób siatkówki u dorosłych chorych.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Vabysmo® (farycymab, FAR) stosowanego w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych w ramach programu lekowego B.70 (ICD-10: H35.3, H36.0) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku ich braku – z inną technologią opcjonalną;
-

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed);
- Embase (przez Embase);
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa farycymabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu.

Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.1.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 13.12 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

3.4.1. Porównanie bezpośrednie

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się wyłącznie do interwencji badanej (farycymab). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z wybranymi komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, a w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia liczby trafień wyłącznie do bazy Embase

zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All Fields* oraz *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla farycymabu w leczeniu chorób siatkówki. Ze względu na specyfikę populacji docelowej zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 0

3.4.2.

Analiza kliniczna została zaktualizowana 9 maja 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.6.2023.9.KDe z dnia 18 kwietnia 2023 r. Zgodnie z uwagą nr 2 przeprowadzono aktualizację NMA.

W poniższych rozdziałach omówiono strategie wyszukiwania zastosowane w każdej z nich.

3.4.2.1. [REDACTED]

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł (ang. *title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo zawężenie do [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora.

Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. Poszukiwano wyłącznie badań randomizowanych z grupą kontrolną (placebo lub inna interwencja spośród wskazanych jako komparator), w związku z czym zastosowano filtr dotyczący metodyki.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania randomizowane eksperymentalne, na podstawie których możliwe będzie opracowanie metaanalizy sieciowej, przy zachowaniu spójności merytorycznej z przeglądem systematycznym przeprowadzonym przez Wnioskodawcę.

Strategię wyszukiwania wykorzystaną w aktualizacji przeglądu systematycznego na potrzeby NMA wraz z jego wynikami zaprezentowano w załączniku 13.4.

3.4.2.2.












Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo zawężenie do [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim). W bazach Medline i The Cochrane

Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree* – *Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. Poszukiwano wyłącznie badań randomizowanych z grupą kontrolną (placebo lub inna interwencja spośród wskazanych jako komparator), w związku z czym zastosowano filtr dotyczący metodyki.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania randomizowane eksperymentalne, na podstawie których możliwe będzie opracowanie metaanalizy sieciowej, przy zachowaniu spójności merytorycznej z przeglądem systematycznym przeprowadzonym przez Wnioskodawcę.

Strategię wyszukiwania wykorzystaną w aktualizacji przeglądu systematycznego na potrzeby NMA wraz z jego wynikami zaprezentowano w załączniku 13.4.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

3.5.1. Porównanie bezpośrednie

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
 - druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.
-

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vabysmo® populację docelową dla farycymabu stanowią dorośli chorzy na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neowaskularną (wysiękową) postać zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (nAMD); • zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem płamki (DME). <p>Populacja docelowa jest zgodna z populacją zdefiniowaną wskazaniem rejestracyjnym dla farycymabu (FAR).</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> <p>Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na zapalenie błony naczyniowej oka, chorzy z obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością gałazki żyły środkowej siatkówki lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki, dzieci</p>
Interwencja	<p>Vabysmo® (farycymab) w postaci 120 mg/ml roztworu do wstrzykiwań</p> <p><u>nAMD</u></p> <p>Lek ten podawany jest we wstrzyknięciu do ciała szklanego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 4 dawek. Zalecana dawka to 6 mg (0,05 ml roztworu). Następnie zaleca się dokonanie oceny aktywności choroby. Leczenie jest dostosowywane do indywidualnych potrzeb. U chorych bez aktywności choroby należy rozważyć podawanie farycymabu co 16 tygodni (4 miesiące). U chorych z aktywnością choroby należy rozważyć leczenie co 8 tygodni (2 miesiące) lub co 12 tygodni (3 miesiące).</p> <p><u>DME</u></p> <p>Lek ten podawany jest we wstrzyknięciu do ciała szklanego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 4 dawek. Zalecana dawka to 6 mg (0,05 ml roztworu). Następnie leczenie jest dostosowywane do indywidualnych potrzeb z zastosowaniem podejścia „treat-and-extend”.</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>
Komparatory²	<p>Inhibitory anty-VEGF finansowane w ramach programu lekowego B.70</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>nAMD</u>: AFL, RAN, BRO; • <u>DME</u>: AFL, RAN. 	<p>Niezgodny z założonym.</p>

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Dawkowanie poszczególnych produktów leczniczych zgodne z odpowiednim ChPL i Programem Lekowym B.70.	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <p><u>Punkty końcowe istotne kliniczne w obu analizowanych populacjach (nAMD i DME):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA); • grubość siatkówki w polu centralnym (CST); • ocena funkcjonowania i jakości życia; • częstość dawkowania leku; • profil bezpieczeństwa; <p><u>Pozostałe punkty końcowe istotne kliniczne w populacji nAMD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena neowaskularyzacji naczyńiówkowej; • ocena aktywności choroby; <p><u>Pozostałe punkty końcowe istotne kliniczne w populacji DME:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena występowania u chorych cukrzycowego obrzęku płamki; • obecność płynu śródsiatkówkowego (IRF) i podsiatkówkowego (SRF); • wynik w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS); • czas do nawrotu (reaktywacji) choroby po zakończeniu leczenia oceniany na podstawie wartości: BCVA i CST. 	Niezgodne z założeniami.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: Dopuszczono włączenie abstraktów konferencyjnych, jednak wyłącznie takich, które zawierały dodatkowe wyniki badań włączonych do analizy w postaci pełnotekstowej.	
Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	

³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.5.2.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.5.2.1.





Tabela 2.



3.5.2.2. 





4 

[Redacted text]

Tabela 3.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

3.6. Wyniki przeglądów systematycznych

3.6.1. Porównanie bezpośrednie

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 207 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 1 rekord obejmujący 13 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 26 publikacji;
- stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której nie odnaleziono żadnego rekordu;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 19 publikacji, w tym 6 dokumentów otrzymanych od Wnioskodawcy, dotyczących NMA przeprowadzonych w oparciu o przeglądy systematyczne dla nAMD i DME.

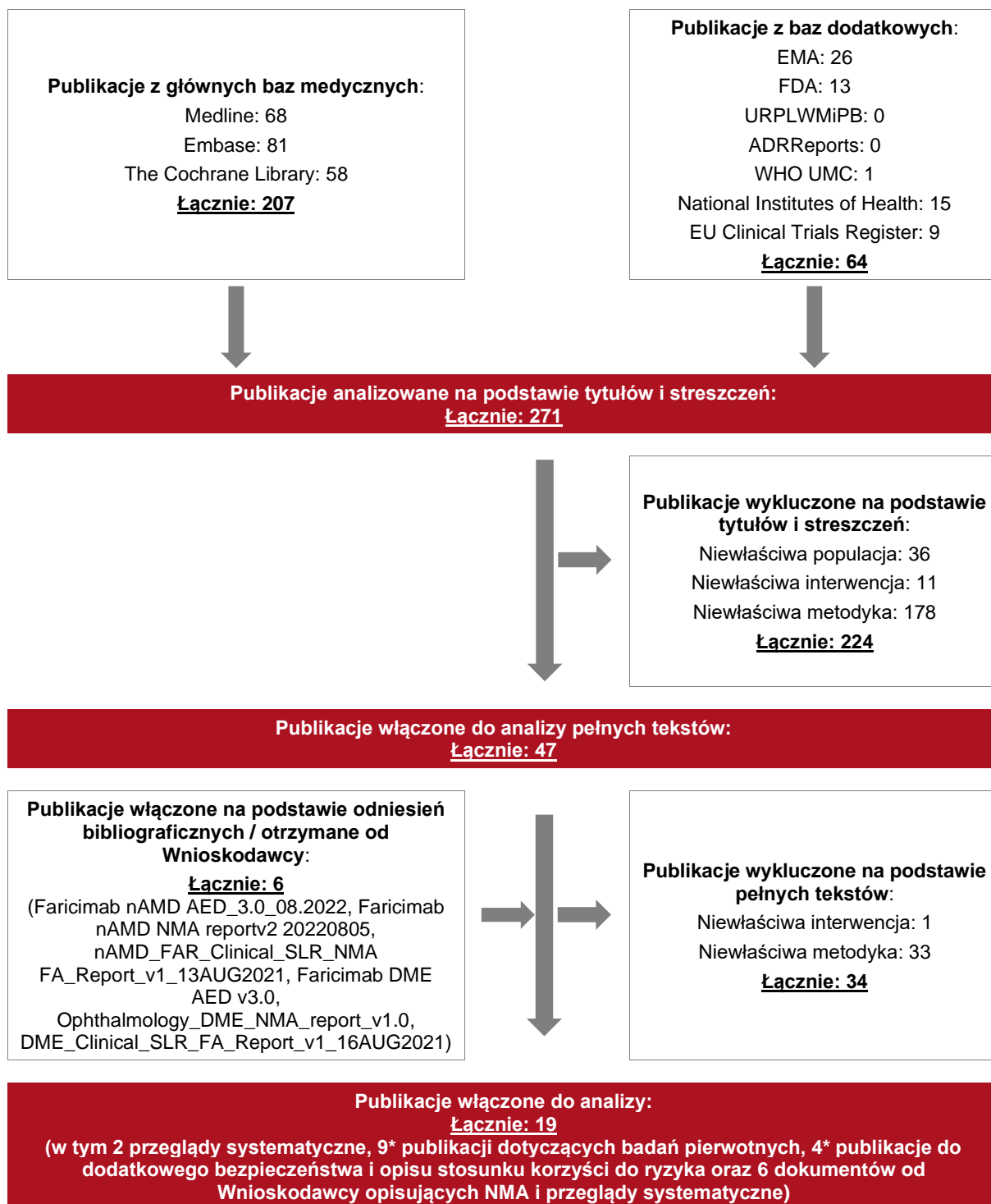
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁶ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.10.

⁶ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



*publikacja *EMA EPAR 2022* posłużyła zarówno do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, jak i oceny stosunku korzyści do ryzyka, natomiast publikacja *ChPL Vabysmo®* posłużyła zarówno do oceny skuteczności, jak i oceny dodatkowego bezpieczeństwa

3.6.2.

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza kliniczna została zaktualizowana 9 maja 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.6.2023.9.KDe z dnia 18 kwietnia 2023 r. Zgodnie z uwagą nr 2 przeprowadzono aktualizację NMA.

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 287 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

[REDACTED]

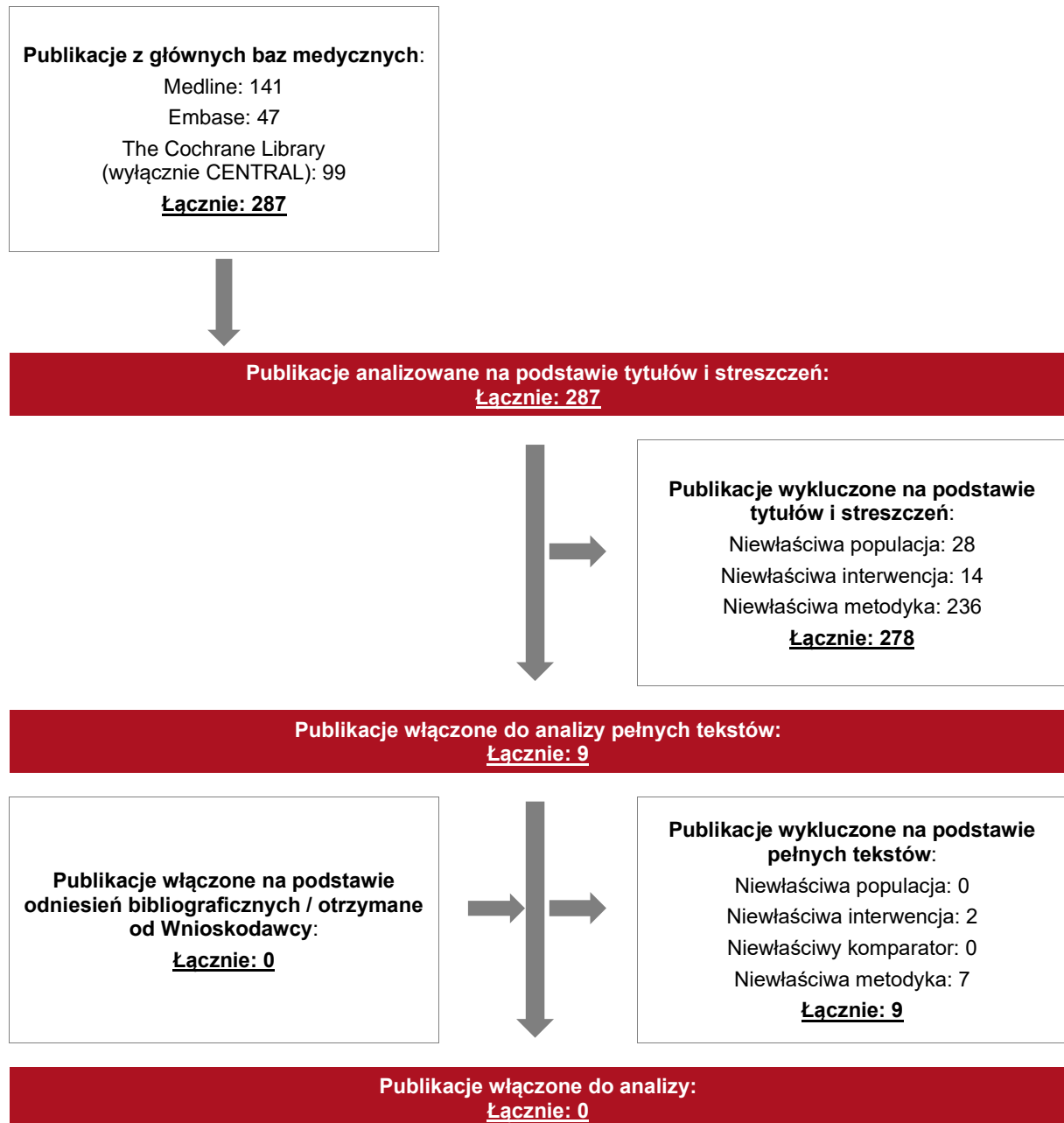
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku.

Rysunek 2.



3.6.3.

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza kliniczna została zaktualizowana 9 maja 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.6.2023.9.KDe z dnia 18 kwietnia 2023 r. Zgodnie z uwagą nr 2 przeprowadzono aktualizację NMA.

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 270 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku.

Rysunek 3.



4. Publikacje włączone do analizy

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w celu zidentyfikowania badań bezpośrednich dla porównania FAR względem komparatorów poszukiwano zarówno badań pierwotnych, jak i opracowań wtórnych dla FAR.

Na podstawie dokumentów otrzymanych od Wnioskodawcy opracowano natomiast wyniki porównań pośrednich dla FAR względem komparatorów.

Dane na temat włączonych do analizy opracowań wtórnych, badań pierwotnych (badania dla FAR względem komparatorów oraz badania włączone do NMA dla nAMD i DME), jak również dodatkowych źródeł danych przedstawiono w poniższych rozdziałach.

4.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Sarohia 2022* i *Khan 2020*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5.1 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Przegląd *Sarohia 2022* oceniono na 5 punktów, a przegląd *Khan 2020* na 4 punkty z 5 możliwych do uzyskania wg kryteriów systematyczności Cook. Przegląd *Sarohia 2022* został zakwalifikowany do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych, a przegląd *Khan 2020* oceniono jako kategorię IB. Jakość przeglądów systematycznych oceniono na podstawie skali AMSTAR 2. Przegląd *Sarohia 2022* miał niską jakość, natomiast przegląd *Khan 2020* uzyskał ocenę w skali AMSTAR 2 świadczącą o bardzo niskiej jakości.

Celem przeglądu systematycznego *Sarohia 2022* była ocena skuteczności terapii anti-VEGF stosowanych zgodnie z podejściem „*treat-and-extend*”⁷ (T&E), „*pro re nata*”⁸ (PRN) lub stosowanych z wykorzystaniem stałej dawki w 12. i 24. miesiącu u chorych na cukrzycowy obrzęk płamki z centralnym zajęciem środka (CI-DME). Natomiast celem przeglądu *Khan 2020*

⁷ Leczenie z dostosowywaniem dawki do indywidualnych potrzeb z zastosowaniem podejścia „*treat-and-extend*” polega na stopniowym wydłużaniu okresu pomiędzy kolejnymi zaplanowanymi iniekcjami. Jest to schemat indywidualnie dostosowany do danego chorego i zwykle zalecany w późniejszym okresie leczenia, po wcześniejszej terapii.

⁸ Leczenie z zastosowaniem podejścia „*pro re nata*” polega na dostosowaniu do terapii w zależności od potrzeby i stanu klinicznego chorego i nie zakłada on konkretnej liczby iniekcji, przed przystąpieniem do leczenia.

było podsumowanie doniesień naukowych na temat VEGF, czynników angiopoetyny i angiopoetynopodobnych i kompleksu Ang-2/Tie-2, a także przedstawienie danych dotyczących FAR i jego zastosowania w leczeniu chorób naczyń siatkówki oraz podsumowanie wyników badań klinicznych oraz omówienie trwających badań klinicznych dla FAR.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 13.6 i 13.7.

4.2. Badania pierwotne – porównania bezpośrednie

Dla wnioskowanej interwencji, tj. farycymabu stosowanego w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych zidentyfikowano łącznie 7 badań pierwotnych, w tym 4 badania dla nAMD oraz 3 badania dla DME.

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

W populacji chorych na nAMD zidentyfikowano 4 badania RCT:

- badanie **TENAYA** (publikacje *Heier 2022*, *EMA EPAR 2022*, *ChPL Vabysmo®*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwa farycymabu z afliberceptem;
- badanie **LUCERNE** (publikacje *Heier 2022*, *EMA EPAR 2022*, *ChPL Vabysmo®*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwa farycymabu z afliberceptem;
- badanie **AVENUE** (publikacje *Sahni 2020*, *EMA EPAR 2022*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwa farycymabu z ranibizumabem;
- badanie **STAIRWAY** (publikacje *Khanani 2020*, *ab. konf. Danzig 2020*, *EMA EPAR 2022*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwa farycymabu z ranibizumabem.

TENAYA i **LUCERNE** to randomizowane, podwójnie zaślepione badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo FAR w dawce 6 mg podawanego IVT w odstępach maksymalnie Q16W po 4 pierwszych dawkach podawanych Q4W oraz AFL w dawce 2 mg podawanego IVT w odstępach Q8W po 3 pierwszych dawkach podawanych Q4W. Do badań **TENAYA** i **LUCERNE** włączono chorych w wieku ≥ 50 lat, z rozpoznaniem nAMD oraz zmianami CNV dowolnego typu, z wynikiem BCVA wynoszącym 78-24 litery ETDRS, niepoddanych wcześniejszemu leczeniu. W obu badaniach, w przypadku każdego chorego włączano tylko jedno oko – z gorszym wynikiem wyjściowym BCVA.

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* średnia wieku wynosiła odpowiednio 75,9 i 74,8 roku w grupie FAR oraz odpowiednio 76,7 i 76,1 roku w grupie AFL. Mężczyźni w badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* stanowili odpowiednio 42,8% i 38,7% populacji w grupie FAR oraz odpowiednio 37,4% i 42,5% populacji w grupie AFL. Większość włączonych chorych była rasy białej – w badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* stanowili oni odpowiednio 90,7% i 84,0% w grupie FAR oraz 89,6% i 82,6% w grupie AFL. Początkowa średnia wartość BCVA w badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* wynosiła odpowiednio 61,3 i 58,7 liter ETDRS w grupie FAR oraz 61,5 i 58,9 liter ETDRS w grupie AFL, z kolei początkowa średnia wartość CST wynosiła odpowiednio 360,5 i 353,1 μm w grupie FAR oraz 356,1 i 359,0 μm w grupie AFL.

AVENUE to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo FAR w dawce 6 mg podawanego IVT w odstępach Q8W po 4 pierwszych dawkach podawanych Q4W (ramię D) oraz RAN w dawce 0,5 mg podawanego IVT w odstępach Q4W (ramię A). Pozostałe ramiona opisane w badaniu, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie z uwagi na dawkę niezgodną z ChPL lub zmianę interwencji w czasie trwania badania obejmują: FAR 1,5 mg Q4W (ramię B), FAR 6 mg Q4W (ramię C) oraz RAN 0,5 mg Q4W do 8 tyg., a następnie FAR 6,0 mg Q4W (ramię E). Do badania *AVENUE* włączono chorych w wieku ≥ 50 lat, z rozpoznaniem nAMD oraz zmianami CNV w okolicy poddołkowej, z wynikiem BCVA wynoszącym 68-24 litery ETDRS, niepoddanych wcześniejszemu leczeniu. W przypadku każdego chorego w badaniu uwzględniono tylko jedno oko – z gorszym wynikiem wyjściowym BCVA.

W badaniu *AVENUE* średnia wieku wynosiła 80,0 lat w grupie FAR (ramię D) i 76,4 roku w grupie RAN (ramię A). Mężczyźni stanowili 26,1% populacji w grupie FAR i 42,6% populacji w grupie RAN. Większość włączonych chorych była rasy białej, stanowili oni 95,7% chorych w grupie FAR i 97,1% chorych w grupie RAN. Początkowa średnia wartość BCVA wynosiła 56,3 liter ETDRS w grupie FAR oraz 55,2 liter ETDRS w grupie RAN, z kolei początkowa średnia wartość CST wynosiła odpowiednio 464,4 μm w grupie FAR oraz 437,8 μm w grupie RAN.

STAIRWAY to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo FAR w dawce 6 mg podawanego IVT w odstępach Q12W po 4 pierwszych dawkach podawanych Q4W, FAR w dawce 6 mg podawanego IVT w odstępach Q16W, po 4 pierwszych dawkach podawanych Q4W oraz RAN w dawce 0,5 mg podawanego IVT w odstępach Q4W. Do badania *STAIRWAY* włączono chorych w wieku ≥ 50 lat, z rozpoznaniem nAMD oraz zmianami CNV w okolicy poddołkowej lub okołodołkowej, z wynikiem BCVA

wynoszącym 73-24 litery ETDRS, niepoddanych wcześniejszemu leczeniu. W przypadku każdego chorego w badaniu uwzględniono tylko jedno oko.

W badaniu *STAIRWAY* średnia wieku wynosiła 80,3 roku w grupie FAR Q12W, 77,7 roku w grupie FAR Q16W oraz 77,3 roku w grupie RAN. Mężczyźni stanowili 45,8% populacji w grupie FAR Q12W, 41,9% populacji w grupie FAR Q16W i 37,5% populacji w grupie RAN. Większość włączonych chorych była rasy białej, stanowili oni 95,8% chorych w grupie FAR Q12W, 96,8% chorych w grupie FAR Q16W i 100,0% chorych w grupie RAN. Początkowa średnia wartość BCVA wynosiła 57,8 liter ETDRS w grupie FAR Q12W, 60,4 liter ETDRS w grupie FAR Q16W oraz 55,3 liter ETDRS w grupie RAN, z kolei początkowa średnia wartość CST wynosiła odpowiednio 417,9 μm w grupie FAR Q12W, 382,2 μm w grupie FAR Q16W oraz 443,1 μm w grupie RAN.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 13.8.

Cukrzycowy obrzęk plamki

W populacji chorych na DME zidentyfikowano 3 badania RCT:

- badanie **YOSEMITE** (publikacje *Wykoff 2022*, *EMA EPAR 2022*, *ChPL Vabysmo®*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwa farycymabu z afliberceptem;
- badanie **RHINE** (publikacje *Wykoff 2022*, *EMA EPAR 2022*, *ChPL Vabysmo®*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwa farycymabu z afliberceptem;
- badanie **BOULEVARD** (publikacje *Sahni 2019*, *ab. konf. Lai 2019*, *EMA EPAR 2022*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwa farycymabu z ranibizumabem.

YOSEMITE i **RHINE** to randomizowane, podwójnie zaślepione badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo FAR w dawce 6 mg podawanego IVT z dostosowanym schematem dawkowania z podaniami maksymalnie z częstością Q16W w odstępach pomiędzy dawkami wynoszącymi 4, 8, 12 lub 16 tygodni po 4 pierwszych dawkach podawanych Q4W (FAR PTI) oraz AFL w dawce 2 mg podawanego IVT w odstępach Q8W po 5 pierwszych dawkach podawanych Q4W. W badaniu oceniano również FAR Q8W, którego wyników nie przedstawiono w niniejszej analizie, z uwagi na to, iż dawkowanie Q8W uwzględniono w grupie z dawkowaniem PTI, ponadto w ChPL wskazano, że po 4 pierwszych dawkach Q4W leczenie należy dostosowywać do indywidualnych potrzeb z zastosowaniem podejścia „*treat-and-extend*” (T&E). Do badań **YOSEMITE** i **RHINE** włączono chorych w wieku

≥18 lat, z rozpoznaniem DME z zajęciem centrum plamki w przebiegu cukrzycy typu 1 lub 2, z wynikiem CST ≥325 μm oraz wynikiem BCVA wynoszącym 73-25 litery ETDRS. W obu badaniach, w przypadku każdego chorego włączano tylko jedno oko – z gorszym wynikiem wyjściowym BCVA.

W badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* średnia wieku wynosiła odpowiednio 62,8 i 61,6 roku w grupie FAR oraz odpowiednio 62,2 i 62,3 roku w grupie AFL. Mężczyźni w badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* stanowili odpowiednio 62,9% i 62,4% populacji w grupie FAR oraz odpowiednio 57,1% i 59,0% populacji w grupie AFL. Większość włączonych chorych była rasy białej – w badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* stanowili oni odpowiednio 76,7% i 78,1% w grupie FAR oraz 81,1% i 80,3% w grupie AFL. Początkowa średnia wartość BCVA w badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* wynosiła odpowiednio 61,9 i 62,5 liter ETDRS w grupie FAR oraz 62,2 i 62,1 liter ETDRS w grupie AFL, z kolei początkowa średnia wartość CST wynosiła odpowiednio 485,8 i 471,3 μm w grupie FAR oraz 484,5 i 477,3 μm w grupie AFL. Chorzy leczeni uprzednio anti-VEGF w badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* stanowili odpowiednio 21,7% i 20,1% w grupie FAR oraz 22,4% i 21,3% w grupie AFL.

BOULEVARD to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo FAR w dawce 6 mg podawanego IVT w odstępach Q4W, podawanego do 20. tygodnia oraz RAN w dawce 0,3 mg podawanego IVT w odstępach Q4W, podawanego do 20 tygodnia. W badaniu oceniano również FAR 1,5 mg, dla którego wyników nie przedstawiono w niniejszej analizie, gdyż dawka ta nie została zatwierdzona i nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy. Do badania *BOULEVARD* włączono chorych w wieku ≥18 lat, z rozpoznaniem DME z zajęciem centrum plamki, z wynikiem CST ≥325 μm oraz z wynikiem BCVA wynoszącym 73-24 litery ETDRS. W przypadku każdego chorego do badania włączano tylko jedno oko – z gorszym wynikiem wyjściowym BCVA.

W badaniu *BOULEVARD* średnia wieku wynosiła 60,5 roku w grupie FAR i 61,6 roku w grupie RAN. Mężczyźni stanowili 62,3% populacji w grupie FAR i 62,7% populacji w grupie RAN. Większość włączonych chorych była rasy białej, stanowili oni 73,6% chorych w grupie FAR i 83,1% chorych w grupie RAN. Początkowa średnia wartość BCVA wynosiła 60,0 liter ETDRS w grupie FAR oraz 61,2 liter ETDRS w grupie RAN, z kolei początkowa średnia wartość CST wynosiła odpowiednio 496,5 μm w grupie FAR oraz 490,9 μm w grupie RAN. Chorzy leczeni uprzednio anti-VEGF stanowili 54,7% chorych w grupie FAR oraz 52,5% chorych w grupie RAN.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 13.8.

Tabela 4.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (FAR)	Komparator (RAN/AFL)
Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem							
TENAYA	RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, fazy 3, z aktywną grupą kontrolną; Klasyfikacja AOTMI: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>non-inferiority</i> .	Jadad: 5/5	48 tygodni (wyniki przedstawiono jako średnią z tygodni 40., 44. i 48.) 60 tygodni (wyniki przedstawiono jako średnią z tygodni 52., 56. i 60.) 112 tygodni (wyniki przedstawiono jako średnią z tygodni 104., 108. i 112.)	Dorośli w wieku ≥50 lat, z rozpoznaniem nAMD oraz zmianami CNV dowolnego typu, z wynikiem BCVA wynoszącym 78-24 litery ETDRS;	Grupa badana (FAR): N=334 Grupa kontrolna (AFL): N=337	FAR FAR w dawce 6 mg podawany IVT w odstępach maksymalnie Q16W po 4 pierwszych dawkach podawanych Q4W	AFL AFL w dawce 2 mg podawany IVT w odstępach Q8W po 3 pierwszych dawkach podawanych Q4W
						Uwagi: po pierwszych 4 dawkach FAR podawanych co miesiąc (w tygodniu 0., 4., 8. i 12.) chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej FAR z częstością Q16W, Q12W lub Q8W na podstawie oceny aktywności choroby w tygodniu 20. i 24., dokonywanej z użyciem obiektywnych, określonych <i>a priori</i> kryteriów dotyczących wzroku i parametrów anatomicznych, a także na podstawie oceny klinicznej dokonywanej przez lekarza. Chorzy otrzymywali leczenie w stałych odstępach czasu do tygodnia 60. bez stosowania terapii uzupełniającej.	
LUCERNE	RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, fazy 3, z aktywną grupą kontrolną; Klasyfikacja AOTMI: IIA;	Jadad: 5/5	48 tygodni (wyniki przedstawiono jako średnią z tygodni 40., 44. i 48.) 60 tygodni (wyniki przedstawiono jako średnią z tygodni 52., 56. i 60.)	Dorośli w wieku ≥50 lat, z rozpoznaniem nAMD oraz zmianami CNV dowolnego typu, z wynikiem BCVA wynoszącym 78-24 litery ETDRS;	Grupa badana (FAR): N=331 Grupa kontrolna (AFL): N= 327	FAR FAR w dawce 6 mg podawany IVT w odstępach maksymalnie Q16W po 4 pierwszych dawkach podawanych Q4W	AFL AFL w dawce 2 mg podawany IVT w odstępach Q8W po 3 pierwszych dawkach podawanych Q4W

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (FAR)	Komparator (RAN/AFL)
	Podejście do testowanej hipotezy: <i>non-inferiority</i> .		112 tygodni (wyniki przedstawiono jako średnią z tygodni 104., 108. i 112.)			<p>Uwagi: po pierwszych 4 dawkach FAR podawanych co miesiąc (w tygodniu 0., 4., 8. i 12.) chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej FAR z częstością Q16W, Q12W lub Q8W na podstawie oceny aktywności choroby w tygodniu 20. i 24., dokonywanej z użyciem obiektywnych, określonych <i>a priori</i> kryteriów dotyczących wzroku i parametrów anatomicznych, a także na podstawie oceny klinicznej dokonywanej przez lekarza. Chorzy otrzymywali leczenie w stałych odstępach czasu do tygodnia 60. bez stosowania terapii uzupełniającej.</p>	
AVENUE	RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, fazy 2, z aktywną grupą kontrolną; Klasyfikacja AOTMIT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	36 tygodni	Dorośli w wieku ≥50 lat, z rozpoznaniem nAMD oraz zmianami CNV w okolicy poddołkowej, z wynikiem BCVA wynoszącym 68-24 litery ETDRS, niepoddani wcześniejszemu leczeniu;	Grupa badana (ramię D – FAR Q8W): N=47 Grupa kontrolna (ramię A – RAN): N=68 Pozostałe ramiona nie uwzględniono w analizie: Ramię B: N=47 Ramię C: N=42 Ramię E: N=69	<p>FAR Q8W</p> <p>FAR w dawce 6 mg podawany IVT w odstępach Q8W po 4 pierwszych dawkach podawanych Q4W (ramię D)</p>	<p><u>RAN</u></p> <p>RAN w dawce 0,5 mg podawany IVT w odstępach Q4W (ramię A)</p>
STAIRWAY	RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe,	Jadad: 5/5	52 tygodnie	Dorośli w wieku ≥50 lat, z rozpoznaniem nAMD oraz zmianami CNV w okolicy poddołkowej lub	Grupa badana: FAR Q12W: N=29 FAR Q16W: N=31	<p><u>FAR Q12W</u></p> <p>FAR w dawce 6 mg podawany IVT w odstępach Q12W</p>	<p><u>RAN</u></p> <p>RAN w dawce 0,5 mg podawany IVT w odstępach Q4W</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (FAR)	Komparator (RAN/AFL)
	fazy 2, z aktywną grupą kontrolną; Klasyfikacja AOTMIT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>non-inferiority</i>			okołodołkowej, z wynikiem BCVA wynoszącym 73-24 litery ETDRS, niepoddani wcześniejszemu leczeniu.	Grupa kontrolna (RAN): N= 16	po 4 pierwszych dawkach podawanych Q4W <u>FAR Q16W</u> FAR w dawce 6 mg podawany IVT w odstępach Q16W, po 4 pierwszych dawkach podawanych Q4W	
<p>Uwagi: po pierwszych 4 dawkach FAR podawanych co miesiąc (w tygodniu 0., 4., 8. i 12.) chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej FAR z częstością Q16W lub Q12W.</p> <p>Następnie na podstawie oceny aktywności choroby w tygodniu 24. chorzy przydzieleni do grupy FAR Q16W, bez aktywnej choroby kontynuowali leczenie Q16W do końca badania, natomiast chorym z aktywną chorobą zmieniono częstość dawkowania FAR z Q16W na Q12W do końca badania (po 24. tygodniu dawkowanie nie było zmienione). Niedozwolone było podawanie dodatkowych iniekcji FAR. W czasie trwania badania podanie leczenia ratunkowego było zabronione – chorzy mogli zrezygnować z udziału w badaniu i rozpocząć leczenie standardowe (anty-VEGF).</p>							
Cukrzycowy obrzęk plamki							
YOSEMITE	RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe,	Jadad: 5/5	1. rok (wyniki przedstawiono jako wartość średnią z	Dorośli w wieku ≥18 lat, z rozpoznaniem DME z zajęciem centrum	Grupa badana (FAR PTI): N=313	<u>FAR PTI</u> FAR w dawce 6 mg podawany IVT z	<u>AFL</u> AFL w dawce 2 mg podawany IVT w

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (FAR)	Komparator (RAN/AFL)
	fazy 3, z aktywną grupą kontrolną; Klasyfikacja AOTMIT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>non-inferiority</i> (w populacji ogólnej) oraz <i>superiority</i> (w populacji chorych uprzednio nieleczonych anty-VEGF).		tygodni 48., 52. i 56.) 2. rok (wyniki przedstawiono jako wartość średnią z tygodni 92., 96. i 100.)	plamki w przebiegu cukrzycy typu 1 lub 2, z wynikiem CST ≥ 325 μm oraz wynikiem BCVA wynoszącym 73-25 litery ETDRS.	Grupa kontrolna (AFL): N=312 Pozostałe ramiona nie uwzględnione w analizie: FAR Q8W: N=315	dostosowanym schematem dawkowania z podaniami maksymalnie z częstością Q16W w odstępach pomiędzy dawkami wynoszącymi 4, 8, 12 lub 16 tygodni po 4 pierwszych dawkach podawanych Q4W	odstępach Q8W po 5 pierwszych dawkach podawanych Q4W
						<p>Uwagi: w grupie z dostosowanym schematem dawkowania (PTI) leczenie prowadzono według ujednoliconego podejścia „<i>treat-and-extend</i>”. Odstęp pomiędzy dawkami mógł być zwiększany jednorazowo o 4 tygodnie lub zmniejszany jednorazowo o 4 lub 8 tygodni na podstawie parametrów anatomicznych i (lub) wyników dotyczących wzroku ocenianych przy użyciu danych uzyskanych wyłącznie na wizytach z podaniem leku badanego.</p> <p>W analizie nie przedstawiono wyników dla grupy otrzymującej wyłącznie schemat Q8W. Dawkowanie Q8W uwzględniono w grupie z dawkowaniem PTI, ponadto w ChPL wskazano, że po 4 pierwszych dawkach Q4W leczenie należy dostosowywać do indywidualnych potrzeb z zastosowaniem podejścia „<i>treat-and-extend</i>”.</p>	
RHINE		Jadad: 5/5				FAR PTI	AFL

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (FAR)	Komparator (RAN/AFL)
	<p>RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, fazy 3, z aktywną grupą kontrolną;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>non-inferiority</i> (w populacji ogólnej) oraz <i>superiority</i> (w populacji chorych uprzednio nieleczonych anty-VEGF).</p>		<p>1. rok (wyniki przedstawiono jako wartość średnią z tygodni 48., 52. i 56.)</p> <p>2. rok (wyniki przedstawiono jako wartość średnią z tygodni 92., 96. i 100.)</p>	<p>Dorośli w wieku ≥ 18 lat, z rozpoznaniem DME z zajęciem centrum plamki w przebiegu cukrzycy typu 1 lub 2, z wynikiem CST ≥ 325 μm oraz wynikiem BCVA wynoszącym 73-25 litery ETDRS.</p>	<p>Grupa badana (FAR PTI): N=319</p> <p>Grupa kontrolna (AFL): N=315</p> <p>Pozostałe ramiona nie uwzględnione w analizie:</p> <p>FAR Q8W: N=317</p>	<p>FAR w dawce 6 mg podawany IVT z dostosowanym schematem dawkowania z podaniami maksymalnie z częstotnością Q16W w odstępach pomiędzy dawkami wynoszącymi 4, 8, 12 lub 16 tygodni po 4 pierwszych dawkach podawanych Q4W</p>	<p>AFL w dawce 2 mg podawany IVT w odstępach Q8W po 5 pierwszych dawkach podawanych Q4W</p>
						<p>Uwagi: w grupie z dostosowanym schematem dawkowania (PTI) leczenie prowadzono według ujednoliconego podejścia „<i>treat-and-extend</i>”. Odstęp pomiędzy dawkami mógł być zwiększany jednorazowo o 4 tygodnie lub zmniejszany jednorazowo o 4 lub 8 tygodni na podstawie parametrów anatomicznych i (lub) wyników dotyczących wzroku ocenianych przy użyciu danych uzyskanych wyłącznie na wizytach z podaniem leku badanego.</p> <p>W analizie nie przedstawiono wyników dla grupy otrzymującej wyłącznie schemat Q8W. Dawkowanie Q8W uwzględniono w grupie z dawkowaniem PTI, ponadto w ChPL wskazano, że po 4 pierwszych dawkach Q4W leczenie należy dostosowywać do indywidualnych potrzeb z zastosowaniem podejścia „<i>treat-and-extend</i>”.</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (FAR)	Komparator (RAN/AFL)
BOULEVARD	<p>RCT, podwójnie zaślepięone, wielośrodkowe, fazy 2, z aktywną grupą kontrolną;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i></p>	Jadad: 5/5	36 tygodni	Dorośli w wieku ≥ 18 lat, z rozpoznaniem DME z zajęciem centrum plamki, z wynikiem CST ≥ 325 μm oraz z wynikiem BCVA wynoszącym 73-24 litery ETDRS.	<p>Grupa badana (FAR 6 mg): N=53</p> <p>Grupa kontrolna (RAN): N=59</p> <p>Pozostałe ramiona nie uwzględnione w analizie:</p> <p>FAR 1,5 mg: N=54</p>	<p><u>FAR</u></p> <p>FAR w dawce 6 mg podawany IVT w odstępach Q4W, podawany do 20. tygodnia.</p>	<p><u>RAN</u></p> <p>RAN w dawce 0,3 mg podawany IVT w odstępach Q4W, podawany do 20. tygodnia.</p>
						<p>Uwagi: okres obserwacji wynosił 36 tygodni, w tym 20 tygodni terapii.</p> <p>Zgodnie z zapisami ChPL zalecana dawka RAN wynosi 0,5 mg, natomiast autorzy badania wskazali, że dawka 0,3 mg jest zatwierdzoną dawką dla chorych na DME w Stanach Zjednoczonych, gdzie przeprowadzono badanie.</p> <p>W analizie nie przedstawiono wyników dla grupy otrzymującej FAR w dawce 1,5 mg, dawka ta nie została zatwierdzona i nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.</p>	

4.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 13.8.

Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 4.5.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy – nAMD oraz DME

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)	Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem			
	TENAYA (Heier 2022) LUCERNE (Heier 2022)	<p>W badaniach <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i> średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości początkowej (BL) po 48. tygodniach stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Średnia zmiana BCVA po 48 tygodniach była wartością średnią z tygodni 40., 44. i 48., które zdefiniowano jako wizyty kontrolne dla pierwszorzędowego punktu końcowego (ang. <i>primary endpoint visits</i>). Wynik został uśredniony dla trzech punktów czasowych, aby uwzględnić zmienność BCVA w czasie oraz różnice między chorymi w przypadku czasu od ostatniego leczenia.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące BCVA obejmowały także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość uzyskania poprawy BCVA o ≥ 15, ≥ 10, ≥ 5 lub ≥ 0 liter wg tablicy ETDRS; • częstość uniknięcia utraty ≥ 15, ≥ 10, ≥ 5 liter w BCVA wg tablicy ETDRS; • częstość uzyskania poprawy BCVA o ≥ 15 liter wg tablicy ETDRS lub osiągnięcia wyniku BCVA ≥ 84 litery wg tablicy ETDRS; • częstość osiągnięcia wyniku BCVA w skali Snellena wynoszącego 20/40 lub więcej; • częstość osiągnięcia wyniku BCVA w skali Snellena wynoszącego 20/200 lub mniej. 	<p>Poprawa ostrości wzroku świadczy o skuteczności leczenia.</p> <p>Poprawa wyniku BCVA świadczy o skuteczności leczenia.</p>	<p>Wyjściowa wartość BCVA jest związana ze zmianami BCVA, przy czym chorzy z niższą początkową wartością BCVA wykazują większą średnią poprawę widzenia i odwrotnie [<i>RIVAL</i> (Gillies 2019)].</p> <p>Minimalna różnica istotna klinicznie dla wyniku BCVA określono jako poprawę o ≥ 2 linie liter na tablicy ETDRS, co odpowiada poprawie o 10 liter [<i>Lescauwat</i> 2017].</p> <p>Margines porównywalności (próg istotności klinicznej), czyli maksymalna różnica między grupami, powyżej której należy uznać badaną terapię za gorszą od interwencji kontrolnej została określona na poziomie 4 liter wg tablicy ETDRS [<i>TENAYA i LUCERNE</i> (Heier 2022)].</p> <p>Optymalna (dobra) odpowiedź na leczenie w przypadku nAMD to taka, w której wartość poprawy wynosi >5 liter wg tablicy ETDRS w stosunku do wartości wyjściowej [<i>Amoaku</i> 2015].</p> <p>Z kolei uniknięcie utraty 15 lub więcej liter stanowi klinicznie istotny punkt końcowy, gdyż oznacza stabilne utrzymanie się ostrości wzroku [<i>TENAYA i LUCERNE</i> (Heier 2022)].</p>
	AVENUE (Sahni 2020)	<p>W badaniu <i>AVENUE</i> pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła średnia zmiana najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości początkowej w 36 tyg.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące BCVA obejmowały także:</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • częstość uzyskania poprawy BCVA o ≥ 15 liter wg tablicy ETDRS; • częstość osiągnięcia wyniku BCVA wynoszącego 20/40 lub więcej • częstość osiągnięcia wyniku BCVA wynoszącego 20/200 lub mniej. 		
	STAIRWAY (Khanani 2020)	<p>W badaniu STAIRWAY średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej po 40 tygodniach stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące BCVA obejmowały także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość uzyskania poprawy BCVA o ≥ 15, ≥ 10, ≥ 5 lub ≥ 0 liter wg tablicy ETDRS; • częstość osiągnięcia wyniku BCVA wynoszącego 20/40 lub więcej • częstość osiągnięcia wyniku BCVA wynoszącego 20/200 lub mniej. 		
	Cukrzycowy obrzęk plamki			
	YOSEMITE (Wykoff 2022) RHINE (Wykoff 2022)	<p>W badaniach YOSEMITE i RHINE średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości początkowej (BL) po 1 roku stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. BCVA mierzona była na tablicy ETDRS w odległości początkowej 4 m. Średnia zmiana BCVA po 1 roku była wartością średnią z tygodni 48., 52. i 56., które zdefiniowano jako wizyty kontrolne dla pierwszorzędowego punktu końcowego (ang. <i>primary endpoint visits</i>). Wynik został uśredniony dla trzech punktów czasowych, aby uwzględnić zmienność BCVA w czasie oraz różnice między chorymi w przypadku czasu od ostatniego leczenia.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące BCVA obejmowały także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość uzyskania poprawy BCVA o ≥ 15, ≥ 10, ≥ 5 lub ≥ 0 liter wg tablicy ETDRS; • częstość uniknięcia utraty ≥ 15, ≥ 10, ≥ 5 liter w BCVA wg tablicy ETDRS; 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> częstość uzyskania poprawy BCVA o ≥ 15 liter wg tablicy ETDRS lub osiągnięcia wyniku BCVA w skali Snellena wynoszącego 20/20 lub więcej (≥ 84 litery wg tablicy ETDRS); częstość osiągnięcia wyniku BCVA w skali Snellena wynoszącego 20/40 lub więcej (≥ 69 liter wg tablicy ETDRS). 		
	<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	<p>W badaniu <i>BOULEVARD</i> średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowej po 24 tygodniach w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych anty-VEGF stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Częstość poprawy o ≥ 15 liter ETDRS względem wyjściowej wartości w 24. tygodniu w obu podgrupach chorych (nieleczonych i leczonych wcześniej terapią anty-VEGF) stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Dodatkowo raportowano poprawę o ≥ 10 liter ETDRS względem wyjściowej wartości w 24. tygodniu w obu podgrupach chorych (nieleczonych i leczonych wcześniej terapią anty-VEGF).</p>		
Grubość siatkówki	Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem		Zmniejszenie grubości siatkówki w polu centralnym świadczy o skuteczności leczenia.	<p>Oczy z większą zmiennością grubości siatkówki podczas doszklistkowego leczenia anty-VEGF dla nAMD mają gorsze wyniki wizualne zarówno pod względem końcowej ostrości wzroku, jak i średniej zmiany BCVA w porównaniu z oczami, które mają mniejszą zmienność grubości siatkówki. Ryzyko rozwoju zwłóknienia i atrofii plamki rośnie wraz z większą zmiennością grubości siatkówki u chorych z nAMD otrzymujących terapię anty-VEGF [Lai 2021].</p> <p>Zmniejszenie o 20% grubości siatkówki u chorych z obrzękiem plamki należy uznać za klinicznie istotną zmianę. Redukcja grubości siatkówki o 100 μm odpowiadała</p>
	<i>TENAYA (Heier 2022)</i> <i>LUCERNE (Heier 2022)</i>	W badaniach <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i> zmiana grubości siatkówki w polu centralnym (CST) względem BL podczas wizyt kontrolnych dla pierwszorzędowego punktu końcowego (ang. <i>primary endpoint visits</i>) oraz w czasie trwania badania mierzona za pomocą spektralnej optycznej koherentnej tomografii komputerowej (SD-OCT) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy .		
	<i>AVENUE (Sahni 2020)</i>	W badaniu <i>AVENUE</i> średnia zmiana grubości siatkówki w polu centralnym (CST) względem BL w 36. tygodniu mierzona za pomocą SD-OCT stanowiła drugorzędowy punkt końcowy .		
	<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	W badaniu <i>STAIRWAY</i> średnia zmiana grubości siatkówki w polu centralnym (CST) względem wartości początkowej w czasie trwania badania, mierzona za pomocą SD-OCT stanowiła drugorzędowy punkt końcowy .		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Dodatkowo przedstawiono średnią zmianę centralnej grubości siatkówki w dołku (CFT) względem wartości początkowej.		poprawie ostrości wzroku o 6,5 litery ETDRS w momencie włączenia do badania i poprawie o 5,3 litery ETDRS po 6 miesiącach obserwacji [Sugar 2011].
	Cukrzycowy obrzęk plamki			
	YOSEMITE (Wykoff 2022) RHINE (Wykoff 2022)	W badaniach YOSEMITE i RHINE zmiana grubości siatkówki w polu centralnym (CST) względem BL podczas wizyt kontrolnych dla pierwszorzędnego punktu końcowego (ang. <i>primary endpoint visits</i>) oraz w czasie trwania badania stanowiła drugorzędowy punkt końcowy .		
	BOULEVARD (Sahni 2019)	Ocena zmiany grubości siatkówki w polu centralnym (CST) stanowiła w badaniu BOULEVARD drugorzędowy punkt końcowy . W badaniu oceniano średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowych przy użyciu spektralnej koherentnej tomografii optycznej (SD-OCT) w 24. tygodniu u chorych leczonych wcześniej terapią anti-VEGF oraz u chorych nieleczonych terapią anti-VEGF. W badaniu BOULEVARD dodatkowym punktem końcowym była częstość osiągnięcia CST ≤ 325 μm zarówno w grupie wcześniej nieleczonej anti-VEGF, jak i w grupie leczonej anti-VEGF.		
Całkowity obszar neowaskularyzacji naczyniówkowej	Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem		Zmniejszenie obszaru przecieku naczyniowego i CNV oraz całkowitego obszaru przecieku CNV świadczy o skuteczności leczenia.	W momencie wstępnej diagnozy CNV wykazuje gęstą sieć naczyniową, podczas gdy CNV leczone anti-VEGF wykazuje luźną sieć naczyniową lub typ mieszany. Można wykryć znaczące zmiany wielkości CNV podczas terapii anti-VEGF [Faatz 2019].
	TENAYA (Heier 2022) LUCERNE (Heier 2022)	W badaniach TENAYA i LUCERNE zmiana całkowitego obszaru przecieku naczyniowego i neowaskularyzacji plamki (CNV; neowaskularyzacja naczyniówkowa) oraz całkowitego obszaru przecieku CNV względem wartości początkowej w 48 tygodniu stanowiła drugorzędowy punkt końcowy .		
	AVENUE (Sahni 2020)	W badaniu AVENUE zmiana całkowitego obszaru przecieku naczyniowego i neowaskularyzacji plamki (CNV; neowaskularyzacja naczyniówkowa) oraz całkowitego obszaru przecieku CNV w 36. tygodniu względem wartości początkowej mierzona za pomocą angiografii fluoresceinowej (FA) dna oka stanowiła drugorzędowy punkt końcowy .		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>STAIRWAY</i> (Khanani 2020)	Zmiana całkowitego obszaru przecieku naczyniowego i neowaskularyzacji plamki (CNV; neowaskularyzacja naczyńówkowa) oraz całkowitego obszaru przecieku CNV mierzona za pomocą FA w 40. i 52. tygodniu badania względem wartości początkowej stanowiła drugorzędowy punkt końcowy .		
Częstość dawkowania	Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem		Zmniejszenie częstości dawkowania (zwiększenie odstępów pomiędzy przyjmowanymi dawkami) świadczy o skuteczności leczenia.	Częste iniekcje doszkliskowe niosą ze sobą ryzyko okulistyczne oraz mogą negatywnie wpływać na jakość życia chorego (koszty iniekcji, nieobecność w pracy, poleganie na członkach rodziny i opiekunach, którzy towarzyszą chorym podczas częstych wizyt, a także odczuwanie negatywnych emocji np. lęk przed leczeniem/ fobia igłowa). Rosnąca liczba iniekcji stwarza również ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń, takich jak zapalenie wnętrza gałki ocznej (<i>ang. endophthalmitis / intraocular inflammation</i>), podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego lub krwotok oczny [Tanwani 2021]. Większa liczba zastrzyków anti-VEGF wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem większej zmienności grubości siatkówki [Lai 2021].
	<i>TENAYA</i> (Heier 2022) <i>LUCERNE</i> (Heier 2022)	W badaniach <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i> ocena częstości dawkowania FAR stanowiła drugorzędowy punkt końcowy . W badaniach analizowano odsetek chorych, u których FAR podawano co 16 tygodni, co 12 tygodni, lub co 8 tygodni w 48. tygodniu i w czasie trwania badania.		
	<i>STAIRWAY</i> (Khanani 2020)	W badaniu <i>STAIRWAY</i> analizowano odsetek chorych, u których FAR podawano przez 52. tyg., wliczając początkowe 4-miesięczne wstrzyknięcia inicjujące co 4 tygodnie w ramieniu RAN oraz co 12 tygodni lub co 16 tygodni w ramieniu FAR.		
	Cukrzycowy obrzęk plamki			
	<i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022) <i>RHINE</i> (Wykoff 2022)	W badaniach <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i> ocena częstości dawkowania FAR PTI stanowiła drugorzędowy punkt końcowy . W badaniach analizowano odsetek chorych, u których FAR PTI podawano co 4 tygodnie, co 8 tygodni, co 12 tygodni lub co 16 tygodni w 52. tygodniu i w czasie trwania badania.		
Wynik wg kwestionariusza NEI VFQ-25	Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem		Wzrost wyniku wg kwestionariusza NEI VFQ-25 świadczy o skuteczności leczenia.	NEI-VFQ-25 koreluje z ostrością wzroku u chorych leczonych powtarzającymi się doszkliskowymi iniekcjami anti-VEGF w leczeniu nAMD i jest uważany za narzędzie
	<i>TENAYA</i> (Heier 2022) <i>LUCERNE</i> (Heier 2022)	Funkcjonowanie i jakość życia związane z widzeniem, mierzone jako zmiana od wartości początkowej w złożonym wyniku NEI VFQ-25 w stosunku do wartości początkowej w 48. tygodniu, było zgłaszane przez chorych i stanowiło w		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>badaniach <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i> drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>NEI VFQ-25 zawiera 25 pytań dotyczących funkcji wzrokowych w życiu codziennym. Ten 25-punktowy kwestionariusz jest krótszą wersją oryginalnego kwestionariusza zawierającego 51 pytań.</p> <p>NEI VFQ-25 ma łączny wynik w zakresie od 0 do 100 (gdzie 100 odzwierciedla najlepsze zdrowie). Zawiera 12 podkategorii: ogólny stan zdrowia, ogólne widzenie, ból oka, czynności związane z widzeniem z bliska, czynności związane z widzeniem z daleka, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne, trudności w pełnieniu ról, zależność, prowadzenie pojazdów, widzenie kolorów i widzenie peryferyjne [Jelin 2019].</p>		wrażliwe na zmiany ostrości wzroku [Jelin 2019].
		Cukrzycowy obrzęk płamki		
	<p><i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022) <i>RHINE</i> (Wykoff 2022)</p>	<p>Funkcjonowanie i jakość życia związane z widzeniem, mierzone jako zmiana względem wartości początkowej w złożonym wyniku NEI VFQ-25 w stosunku do BL w 52. tygodniu, było zgłaszane przez chorych i stanowiło w badaniach <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i> drugorzędowy punkt końcowy.</p>		
		Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem		
Choroba aktywna	<i>STAIRWAY</i> (Khanani 2020)	<p>W badaniu <i>STAIRWAY</i> liczba chorych z chorobą aktywną w 24. tygodniu badania stanowiła dodatkowy punkt końcowy.</p> <p>Chorobę aktywną zdefiniowano według 6 następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> wzrost CST o > 50 µm mierzony za pomocą SD-OCT w porównaniu ze średnią zmianą CST z ostatnich dwóch wizyt w tygodniu 16. i 20.; wzrost CST o ≥ 75 µm w porównaniu z najmniejszą zmianą CST zarejestrowaną w czasie wizyt w tygodniu 16. lub 20.; 	Zmniejszenie liczby chorych z chorobą aktywną świadczy o skuteczności leczenia.	Nieoptymalna lub słaba odpowiedź na dożklistkowe środki anti-VEGF może być spowodowana nieoptymalną częstością dawkowania niż jest to wymagane u danego chorego. Może to być spowodowane czynnikami klinicznymi i (lub) nieklinicznymi [Amoaku 2015].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie BCVA o co najmniej 5 liter w porównaniu ze średnią BCVA z ostatnich dwóch wizyt (tydzień 16 i 20) z powodu aktywności nAMD; zmniejszenie BCVA o ≥ 10 liter w porównaniu z najwyższym wynikiem BCVA zarejestrowanym w tygodniu 16. lub 20. z powodu aktywności nAMD; obecność nowego krwotoku płamkowego spowodowanego aktywnością nAMD; znacząca aktywność nAMD w tygodniu 24., która według opinii badacza wymaga natychmiastowego leczenia. 		
Cukrzycowy obrzęk siatkówki	Cukrzycowy obrzęk siatkówki		Zmniejszenie się występowania u chorych cukrzycowego obrzęku siatkówki świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	Nie odnaleziono informacji dla istotności tego punktu końcowego, ale redukcja obrzęku siatkówki jest ważnym punktem końcowym, ponieważ DME powoduje zniekształcenie centralnej części siatkówki oraz rozciągnięcie neuronów, a co za tym idzie, początkowo odwracalną utratę widzenia centralnego. Wraz z upływem czasu komórki nerwowe obumierają, co powoduje nieodwracalną utratę widzenia.
	YOSEMITE (Wykoff 2022) RHINE (Wykoff 2022)	<p>W badaniach YOSEMITE i RHINE ocena występowania u chorych cukrzycowego obrzęku siatkówki (DME) za pomocą spektralnej koherentnej tomografii optycznej (SD-OCT) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Brak DME zdefiniowano jako CST <325 μm, mierzone jako średnia grubość między wewnętrzną błoną graniczną a błoną Brucha w centralnym obszarze siatkki ETDRS o średnicy 1 mm.</p>		
Płyn śródsiatkówkowy i podsiatkówkowy	Cukrzycowy obrzęk siatkówki		Brak obecności SRF i IRF w oku świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	<p>Nie odnaleziono konkretnych wartości, które świadczą o istotności tego punktu końcowego.</p> <p>Pomimo ograniczonego związku IRF i SRF z funkcją wzrokową, obecność i ilość płynu mogą być stosowane jako obiektywna miara odpowiedzi na terapię, gdy automatyczny pomiar płynu stał się dostępny w praktyce klinicznej [Roberts 2020].</p> <p>Obecność SRF jest związana z niską wyjściową BCVA, czyli wpływa na istotny klinicznie punkt końcowy.</p>
	YOSEMITE (Wykoff 2022) RHINE (Wykoff 2022)	<p>Obecność płynu śródsiatkówkowego (IRF) i podsiatkówkowego (SRF) sprawdzana za pomocą SD-OCT stanowiła w badaniach YOSEMITE i RHINE drugorzędowy punkt końcowy.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				IRF obecny w dużych ilościach negatywnie wpływa na funkcję wzrokową [Roberts 2020].
Wynik w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej	Cukrzycowy obrzęk plamki		Wzrost stopnia w skali DRSS świadczy o skuteczności leczenia.	Zmiana DRSS o ≥ 2 stopnie jest uznawana za istotną klinicznie [ab konf Sheth 2020]. Poprawa w skali DRSS jest ważnym klinicznie punktem końcowym, który powinien być oceniany jako miara skuteczności leczenia w badaniach dotyczących chorób oczu współtowarzyszących cukrzycy. Chorzy z poprawą DRSS częściej osiągają 15-literową lub większą poprawę ostrości wzroku, a większe stopnie poprawy DRSS są związane z lepszą średnią poprawą wyniku liter BCVA i wrażliwości na kontrast. Chorzy z poprawą DRSS częściej wykazują ustąpienie obrzęku plamki zgodnie z definicją w OCT [Michael 2017].
	YOSEMITE (Wykoff 2022) RHINE (Wykoff 2022)	Poprawa o co najmniej 2 stopnie w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS) w 52. tygodniu stanowiła w badaniach YOSEMITE i RHINE drugorzędowy punkt końcowy . Skala DRSS służy do opisu nasilenia retinopatii cukrzycowej oraz jej zmiany nasilenia w czasie. Skala dzieli retinopatię na 13 poziomów, od braku retinopatii do ciężkiej retinopatii, w tym krwotoku szklistego [Staurenghi 2017].		
	BOULEVARD (Sahni 2019)	W badaniu BOULEVARD poprawa o ≥ 2 stopnie w 24 tyg. w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS) stanowiła dotaddkowy punkt końcowy .		
Czas do nawrotu choroby	Cukrzycowy obrzęk plamki		Im niższa częstość występowania nawrotu choroby, tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono konkretnych wartości, które świadczą o istotności tego punktu końcowego. Czas do nawrotu choroby jest istotnym punktem klinicznym, ponieważ wiąże się z istotnymi punktami klinicznymi tj. BCVA i CST.
	BOULEVARD (Sahni 2019)	W badaniu BOULEVARD oceniano czas do nawrotu (reaktywacji) choroby w okresie po zakończeniu leczenia na podstawie dwóch kryteriów: BCVA (utrata ≥ 5 liter z powodu DME) i CST (wzrost wartości CST o ≥ 50 mm). Dodatkowo przedstawiono oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu choroby na podstawie łącznych kryteriów BCVA i CST, a także wg łącznych kryteriów BCVA i wg łącznych kryteriów CST.		
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	TENAYA (Heier 2022)	Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>LUCERNE (Heier 2022) AVENUE (Sahni 2020) STAIRWAY (Khanani 2020) YOSEMITE (Wykoff 2022) RHINE (Wykoff 2022) BOULEVARD (Sahni 2019)</p>	<p>można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia 	<p>odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. 		
	<p>Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem</p>			
	<p>TENAYA (Heier 2022) LUCERNE (Heier 2022)</p>	<p>Ocenę bezpieczeństwa w badaniach TENAYA i LUCERNE przeprowadzono względem następujących punktów końcowych: ciężkie zdarzenia niepożądane (ciężkie oczne zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż oczne, ciężkie oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem), oczne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, zdarzenia niepożądane (oczne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane inne niż oczne, oczne AE niepożądane związane z leczeniem, AE związane z zapaleniem wewnątrzgałkowym), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane określone zgodnie z Anti Platelet Trialists' Collaboration (zdarzenia APTC).</p>		
	<p>AVENUE (Sahni 2020)</p>	<p>W badaniu AVENUE ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane (ciężkie oczne zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż oczne), zdarzenia niepożądane (oczne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane inne niż oczne), zdarzenia APTC.</p>		
	<p>STAIRWAY (Khanani 2022)</p>	<p>W badaniu STAIRWAY ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane (ciężkie oczne zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż oczne), zdarzenia niepożądane (oczne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane inne niż oczne), zdarzenia APTC.</p>		
	<p>Cukrzycowy obrzęk plamki</p>			
	<p>YOSEMITE (Wykoff 2022)</p>	<p>Ocenę bezpieczeństwa w badaniach YOSEMITE i RHINE przeprowadzono względem następujących punktów</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>	końcowych: ciężkie zdarzenia niepożądane ciężkie oczne zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż oczne, ciężkie oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem), oczne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, zdarzenia niepożądane (oczne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane inne niż oczne, oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z zapaleniem wewnątrzgałkowym), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia APTC.		
	<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	W badaniu <i>BOULEVARD</i> ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane (ciężkie oczne zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż oczne), zdarzenia niepożądane (oczne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane inne niż oczne).		

4.2.2. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań włączonych do niniejszej analizy zarówno dla nAMD, jak i dla DME przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 13.12.

Dla wszystkich analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego w badaniach *LUCERNE*, *TENAYA*, *AVENUE* oraz *STAIRWAY* dotyczących chorych na nAMD, jak również w badaniach *RHINE*, *YOSEMITE* oraz *BOULEVARD* dotyczących chorych na DME określono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 6
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań LUCERNE, TENAYA, AVENUE i STAIRWAY wg zaleceń Cochrane – nAMD

Domena	Badanie			
	LUCERNE	TENAYA	STAIRWAY	AVENUE
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorzy zostali losowo przydzieleni do terapii FAR oraz AFL. Randomizację w stosunku 1:1 przeprowadzono przy użyciu numerów identyfikacyjnych wygenerowanych za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i internetowej ze stratyfikacją względem wyjściowej wartości BCVA, LLD ⁹ oraz regionu. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Chorzy zostali losowo przydzieleni do terapii FAR oraz AFL. Randomizację w stosunku 1:1 przeprowadzono przy użyciu numerów identyfikacyjnych wygenerowanych za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i internetowej ze stratyfikacją względem wyjściowej wartości BCVA, LLD ¹⁰ oraz regionu. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Chorzy zostali losowo przydzieleni do terapii RAN 0,5 mg, FAR 6 mg Q12W oraz FAR 6 mg Q16W. Randomizację w stosunku 1:2:2 przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i internetowej ze stratyfikacją względem wyjściowej wartości BCVA. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Chorzy zostali losowo przydzieleni do terapii RAN 0,5 mg Q4W, FAR 1,5 mg Q4W, FAR 6,0 mg Q4W, FAR 6,0 mg Q4W/Q8W oraz RAN 0,5 mg Q4W / FAR 6,0 mg Q4W. Randomizację w stosunku 3:2:2:2:3 przeprowadzono ze stratyfikacją na podstawie wyników BCVA oraz obecności lub braku proliferacji naczynek siatkówki i/lub polipoidalnej waskulopatii naczyniówkowej. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizacja była przeprowadzana przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i internetowej. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Randomizacja była przeprowadzana przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i internetowej. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Randomizacja była przeprowadzana przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i internetowej. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Randomizacja była przeprowadzana przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i internetowej. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać	Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepieni zostali chorzy, główny badacz, lekarze oceniający, personel ośrodka badawczego, badacze	Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepieni zostali chorzy, główny badacz, lekarze oceniający, personel ośrodka badawczego, badacze	Badanie podwójnie zaślepienie. W badaniu zastosowano zaślepienie względem chorych, badaczy, personelu ośrodka badawczego,	Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, personel ośrodka badawczego (z wyjątkiem lekarza prowadzącego, asystenta oraz

⁹ różnica między najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) a niską luminancją ostrości wzroku (LLVA)

¹⁰ różnica między najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) a niską luminancją ostrości wzroku (LLVA)

Domena	Badanie			
	LUCERNE	TENAYA	STAIRWAY	AVENUE
przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>BCVA, personel z ośrodka czytelnictwa i sponsor badania. Dodatkowo badacz oceniający BCVA został również zaślepiiony pod kątem prawego vs. lewego oka. Każdy ośrodek badawczy miał co najmniej dwóch badaczy (co najmniej jednego zaślepionego lekarza oceniającego i co najmniej jednego niezaślepionego lekarza prowadzącego).</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>BCVA, personel z ośrodka czytelnictwa i sponsor badania. Dodatkowo badacz oceniający BCVA został również zaślepiiony pod kątem prawego vs. lewego oka. Każdy ośrodek badawczy miał co najmniej dwóch badaczy (co najmniej jednego zaślepionego lekarza oceniającego i co najmniej jednego niezaślepionego lekarza prowadzącego).</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>dostawcy oraz sponsora i jego przedstawicieli. Badacze oceniający BCVA zostali zaślepieni pod kątem przydziału do leczenia. Ponadto badacze BCVA byli również zaślepieni w odniesieniu do badanego oka. Wszyscy inni pracownicy ośrodka, którzy nie uczestniczyli w przygotowywaniu i/lub podaniu leków, byli zaślepieni pod kątem przydziału do leczenia dla badanego oka. Lekarz prowadzący i/lub farmaceuta / personel odpowiedzialny za przygotowanie leku pozostał niezaślepiiony na przydział leczenia.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>farmaceuty lub wyznaczonego personelu), wyznaczony lekarz oceniający, personel z ośrodka czytelnictwa oraz sponsor i jego przedstawiciele (z wyjątkiem osób monitorujących zgodność przyjmowanego leczenia) byli zaślepieni na przydział leczenia. Badanie musiało zostać ocenione przez co najmniej dwóch badaczy na ośrodek. Co najmniej jeden badacz został wyznaczony jako lekarz oceniający, który był zaślepiiony na przydział leczenia i dokonywał wszystkich ocen okulistycznych. Co najmniej jeden inny niezaślepiiony badacz (i wyznaczony, w razie potrzeby niezaślepiiony asystent) został wyznaczony na lekarza zarządzającego leczeniem i przydział leczenia chorym w ramach badania. Po określeniu wyznaczonych ról, podczas prowadzenia badania niezaślepiiony personel badawczy nie mógł przejść do zaślepionej roli w badaniu.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego	Badanie podwójnie zaślepiione. Badacze oceniający ostrość wzroku oraz personel z ośrodka czytelnictwa zostali zaślepieni na przydział leczenia. Dodatkowo badacz oceniający BCVA został również	Badanie podwójnie zaślepiione. Badacze oceniający ostrość wzroku oraz personel z ośrodka czytelnictwa zostali zaślepieni na przydział leczenia. Dodatkowo badacz oceniający BCVA został również	Badanie podwójnie zaślepiione. Badacze oceniający ostrość wzroku oraz personel z ośrodka czytelnictwa (ang. <i>Reading Center</i>) zostali zaślepieni na przydział leczenia. Osoby oceniające BCVA były również	Badanie podwójnie zaślepiione. Co najmniej jeden badacz, wyznaczony jako lekarz oceniający, dokonujący wszystkich ocen okulistycznych oraz personel z ośrodka czytelnictwa


Domena	Badanie			
	LUCERNE	TENAYA	STAIRWAY	AVENUE
(lub klasy punktów końcowych)	zaślepiiony pod kątem prawego vs. lewego oka. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	zaślepiiony pod kątem prawego vs. lewego oka. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	zaślepiione w odniesieniu do badanego oka. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	zostali zaślepieni na przydział leczenia. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Spośród 658 zrandomizowanych chorych łącznie utracono 40 (6,1%) chorych. W analizie ITT uwzględniono wszystkich zrandomizowanych chorych. Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Spośród 671 zrandomizowanych chorych łącznie utracono 41 (6,1%) chorych. W analizie ITT uwzględniono wszystkich zrandomizowanych chorych. Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Spośród 76 zrandomizowanych chorych do 52. tygodnia badania utracono łącznie 5 (6,6%) chorych z powodu naruszenia GCP. Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Spośród 273 zrandomizowanych chorych łącznie utracono 11 (4,0%) chorych z powodu naruszenia GCP lub wycofania się z badania (chorzy nie uwzględniono w analizach). Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)				
Wybiórcze raportowanie	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)				
Inne źródła błędów	Brak. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu	Brak. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu	Brak. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Brak. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.


Tabela 7.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RHINE, YOSEMITE oraz BOULEVARD wg zaleceń Cochrane – DME

Domena	Badanie		
	RHINE	YOSEMITE	BOULEVARD
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)			
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	<p>Chorzy zostali losowo przydzieleni do trzech grup: FAR 6 mg co 8 tygodni; FAR 6 mg w spersonalizowanych odstępach podawania; AFL 2 mg co 8 tygodni. Randomizację w stosunku 1:1:1 przeprowadzono za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IxRS). Chorych przydzielono za pomocą schematu randomizacji permutowanych bloków, stratyfikowanego według wyjściowej najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), poprzedniego leczenia anti-VEGF oraz regionu geograficznego.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Chorzy zostali losowo przydzieleni do trzech grup: FAR 6 mg co 8 tygodni; FAR 6 mg w spersonalizowanych odstępach podawania; AFL 2 mg co 8 tygodni. Randomizację w stosunku 1:1:1 przeprowadzono za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IxRS). Chorych przydzielono za pomocą schematu randomizacji permutowanych bloków, stratyfikowanego według wyjściowej najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), poprzedniego leczenia anti-VEGF oraz regionu geograficznego</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Chorzy nieleczeni terapią anti-VEGF zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do trzech grup: FAR 6 mg; FAR 1,5 mg oraz RAN 0,3 mg. Chorzy leczeni terapią anti-VEGF zostali przydzieleni w stosunku 1:1 do dwóch grup: FAR 6 mg oraz RAN 0,3 mg. Randomizacja została przeprowadzona za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IxRS) ze stratyfikacją według wyjściowej najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), poprzedniego leczenia anti-VEGF oraz leczenia laserem plamki;</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	<p>Randomizacja została przeprowadzona za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IxRS).</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Randomizacja została przeprowadzona za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IxRS).</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Randomizacja została przeprowadzona za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IxRS). Po randomizacji i na każdej wizycie z podawaniem leku badanego, interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej przypisywał odpowiednie leczenie.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)			
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, personel ośrodka badawczego, eksperci oceniający BCVA, dostawcy, personel z ośrodka czytelnictwa oraz sponsor i jego przedstawiciele zostali zaślepieni do zadań związanych z leczeniem chorych.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, personel ośrodka badawczego, eksperci oceniający BCVA, dostawcy, personel z ośrodka czytelnictwa oraz sponsor i jego przedstawiciele zostali zaślepieni do zadań związanych z leczeniem chorych.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, personel ośrodka badawczego, eksperci oceniający BCVA, dostawcy, personel z ośrodka czytelnictwa oraz sponsor i jego przedstawiciele zostali zaślepieni do zadań związanych z leczeniem chorych;</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>

Domena	Badanie		
	RHINE	YOSEMITE	BOULEVARD
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)			
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Badanie podwójnie zaślepienie. Badacze oceniający ostrość wzroku oraz personel z ośrodka czytelnictwa zostali zaślepieni na przydział leczenia. Dodatkowo badacze oceniający BCVA zostali również zaślepieni pod kątem prawego vs. lewego oka.</p> <p>Każdy ośrodek musiał mieć co najmniej jednego nie zamaskowanego lekarza prowadzącego i co najmniej jednego zamaskowanego lekarza oceniającego.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu</p>	<p>Badanie podwójnie zaślepienie. Badacze oceniający ostrość wzroku oraz personel z ośrodka czytelnictwa zostali zaślepieni na przydział leczenia. Dodatkowo badacze oceniający BCVA zostali również zaślepieni pod kątem prawego vs. lewego oka.</p> <p>Każdy ośrodek musiał mieć co najmniej jednego nie zamaskowanego lekarza prowadzącego i co najmniej jednego zamaskowanego lekarza oceniającego.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu</p>	<p>Badanie podwójnie zaślepienie. Badacze oceniający ostrość wzroku oraz personel z ośrodka czytelnictwa zostali zaślepieni na przydział leczenia.</p> <p>W każdym ośrodku było co najmniej 2 badacze: lekarz prowadzący i lekarz oceniający, którzy byli zamaskowani co do przydzielania chorym leku. W przypadku, gdy tylko 1 badacz był dostępny, podawanie leku mogło być wykonywane przez lekarza oceniającego, pod warunkiem, że przygotowanie leku badanego nastąpiło przez innego członka personelu w sposób zamaskowany.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu</p>
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)			
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Spośród 951 zrandomizowanych chorych łącznie utracono 54 (5,7%) chorych.</p> <p>W analizie ITT uwzględniono wszystkich zrandomizowanych chorych. Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu</p>	<p>Spośród 940 zrandomizowanych chorych łącznie utracono 87 (9,3%) chorych</p> <p>W analizie ITT uwzględniono wszystkich zrandomizowanych chorych. Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu</p>	<p>Spośród 229 chorych zrandomizowanych do badania utracono łącznie 39 (17,0%) chorych.</p> <p>W analizie nie uwzględniono 2 chorych z powodu niespełnienia warunków GCP. Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu</p>
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)			
Wybiórcze raportowanie	<p>Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu</p>
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)			
Inne źródła błędów	<p>Brak</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Brak</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Brak</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>

4.3. Badania pierwotne









4.3.1. Badania włączone

4.3.1.1.


















[Redacted text block]

4.3.1.2. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.3.2. Charakterystyka badań pierwotnych i ocena homogeniczności

[Redacted text block]

4.3.2.1. [Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3.2.2. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3.3. Ocena jakości informacji

4.3.3.1.



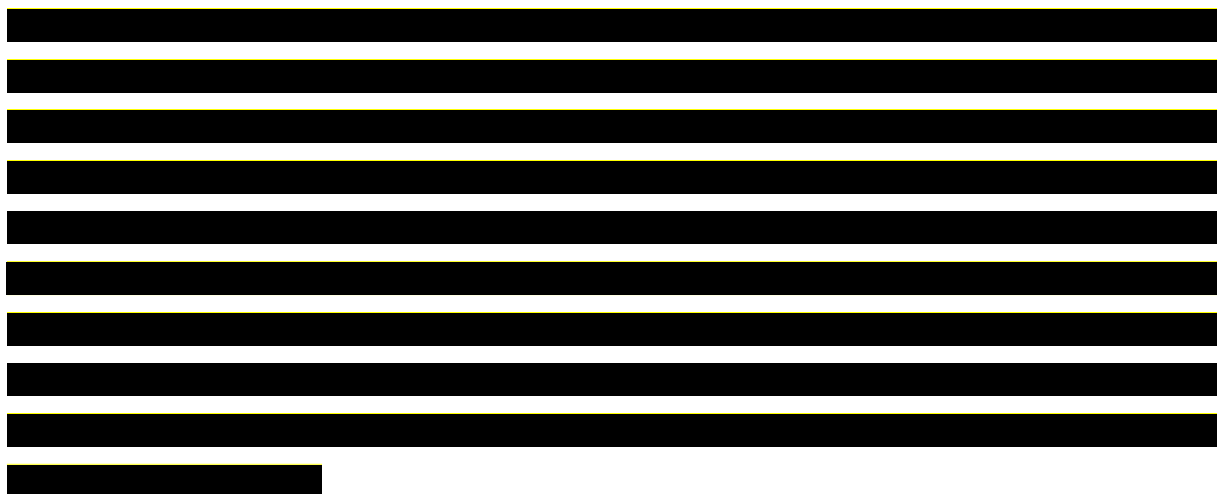
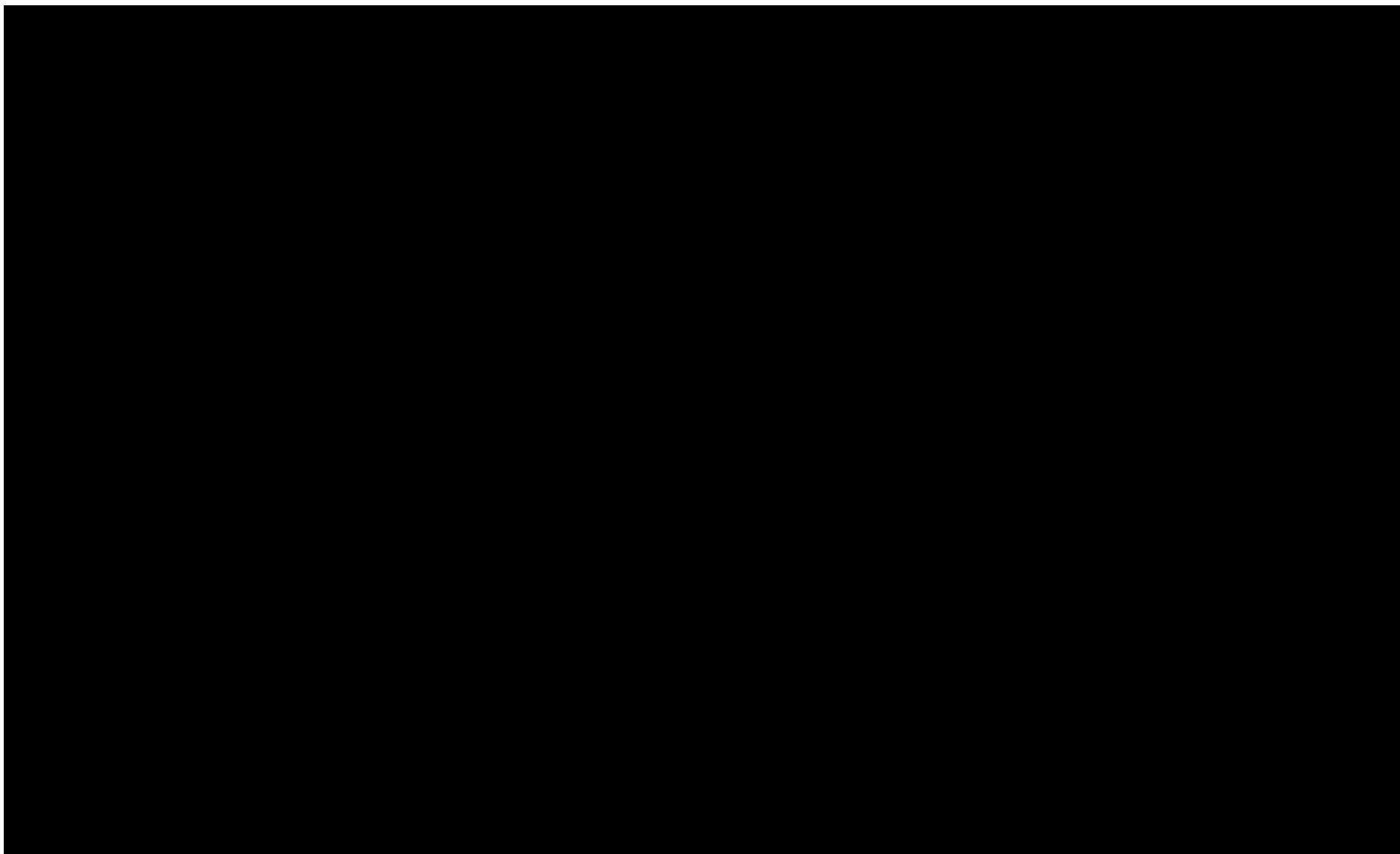


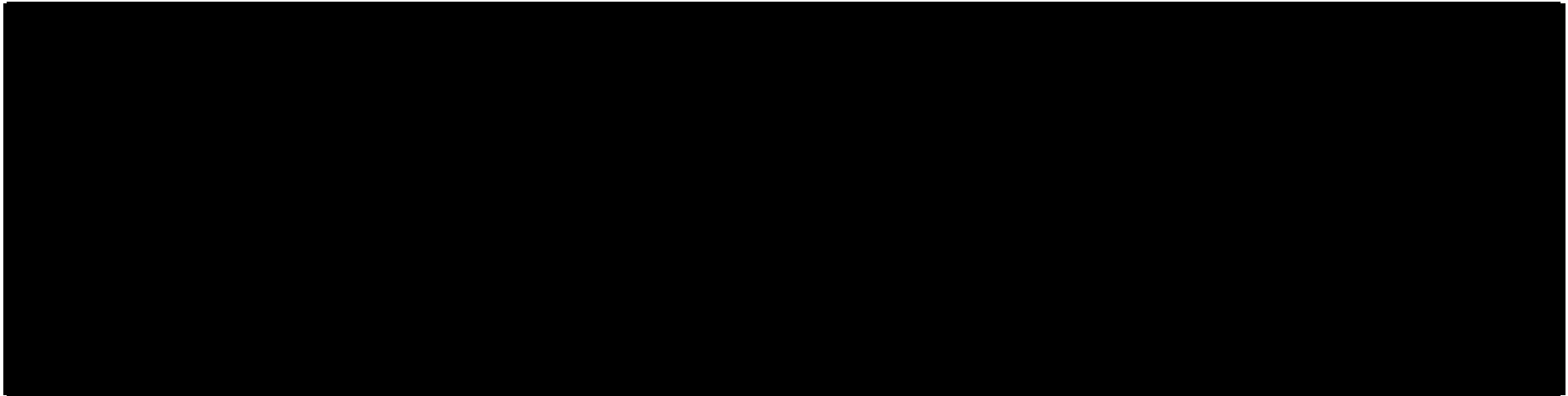




Tabela 8.














Legenda: kolor zielony – niskie ryzyko błędu, kolor żółty – niejasne ryzyko błędu, kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu



* [Redacted text]

4.3.3.1. 





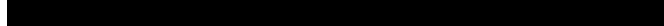
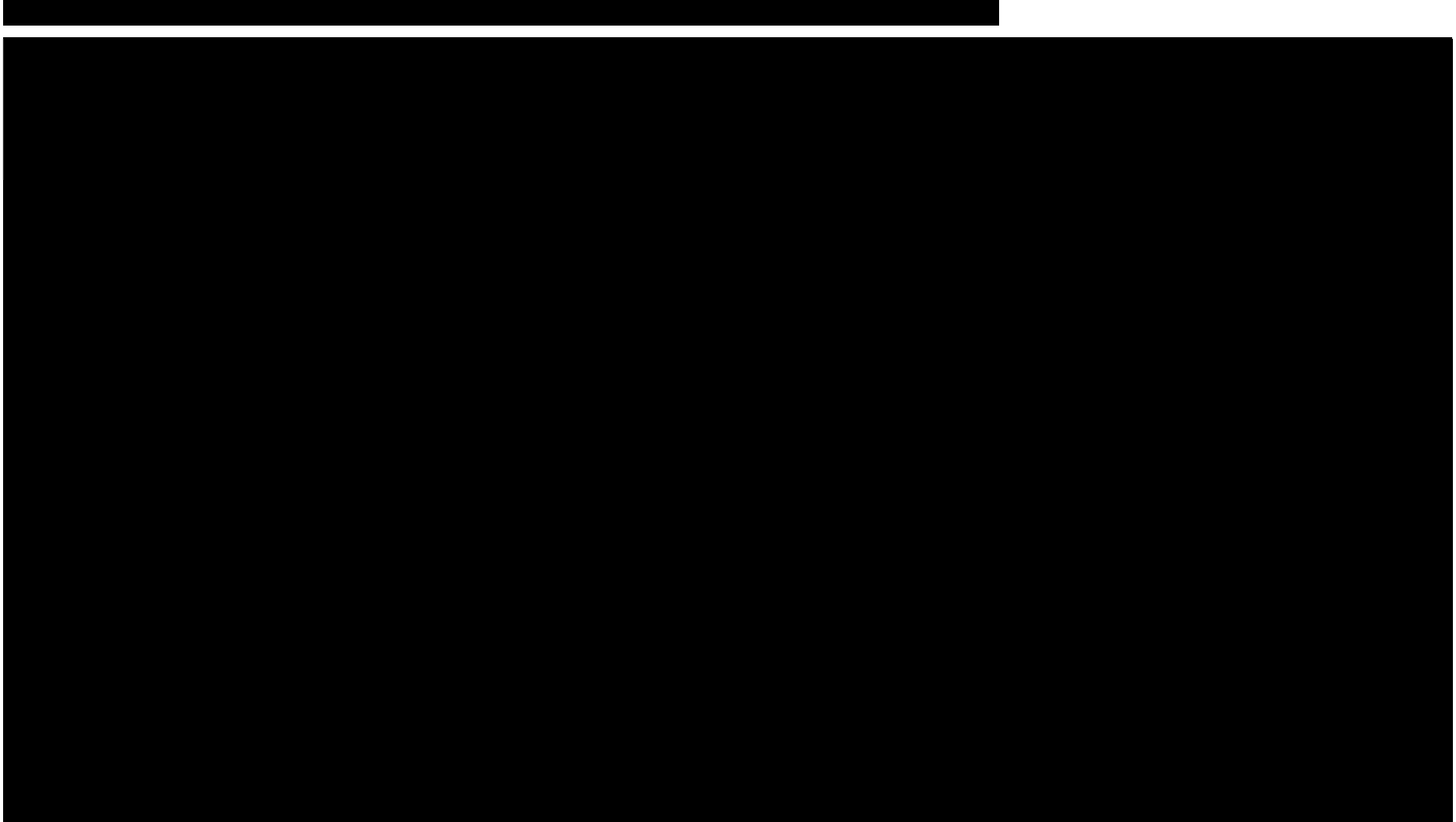
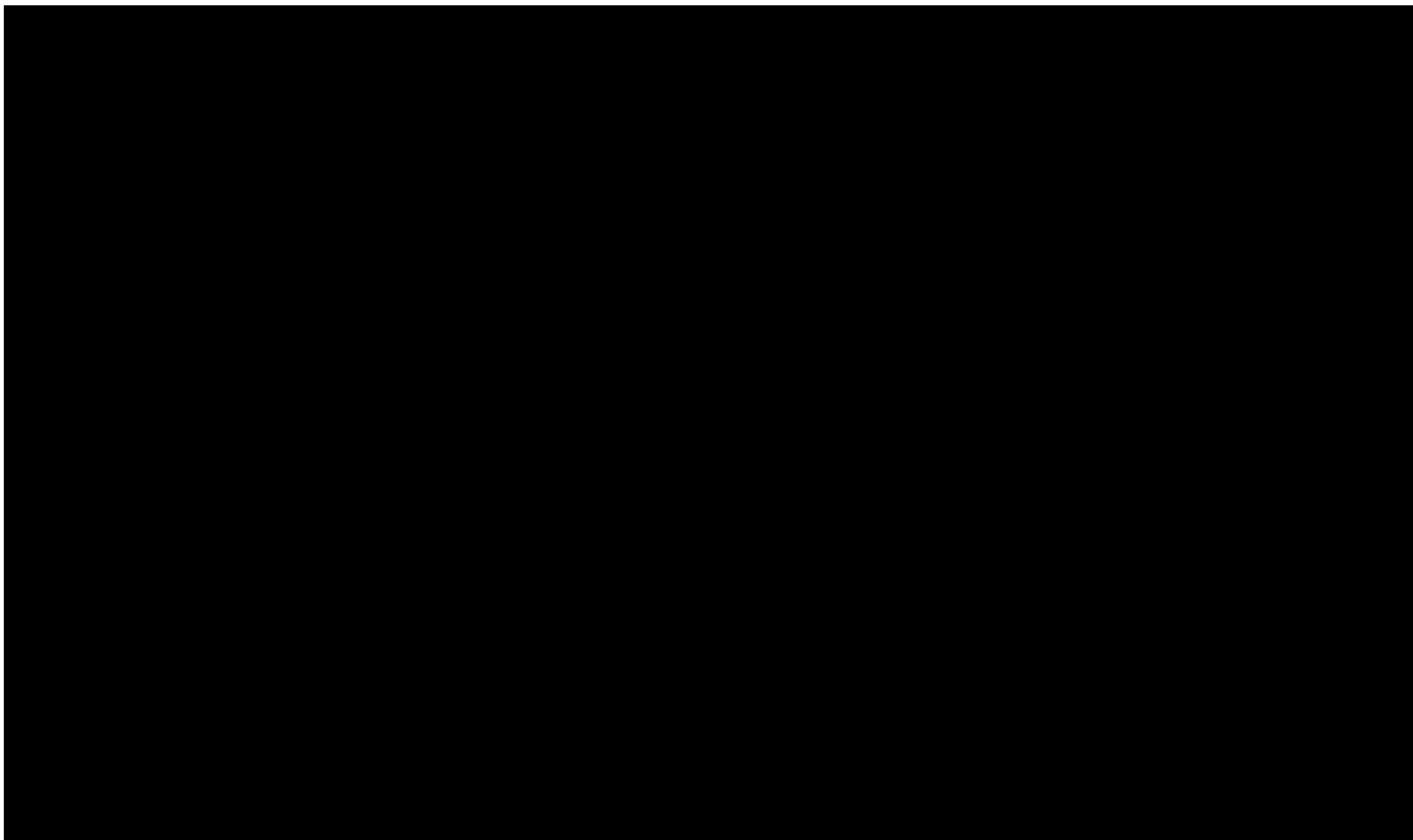







Tabela 9.





Legenda: kolor zielony – niskie ryzyko błędu; kolor żółty – niejasne ryzyko błędu; kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

* [Redacted]

** [Redacted]

[Redacted]

4.3.4. Punkty końcowe

[Redacted content]

4.4. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również następujące dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 1 publikacja EMA [ChPL Vabysmo®];
- 1 publikacja FDA [FDA 2022];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

Opis na podstawie wyżej wskazanych dokumentów znajduje się w rozdziale 9.

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przedstawiono natomiast na podstawie dokumentu EMA EPAR 2022 (rozdział 8.)

W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano żadnego badania zakończonego i nieopublikowanego.

4.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 ze wskazanych analityków [REDACTED] [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Vabysmo®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 13.13);
- ekstrahowano dane dla najdłuższego okresu obserwacji. W przypadku gdy ocena danego punktu końcowego została zaplanowana w innym punkcie czasowym niż najdłuższy dostępny, analizę uzupełniono również o takie dane (np. ocena podczas wizyty kontrolnej dla pierwszorzędnego punktu końcowego);
- odstąpiono od samodzielnego obliczenia liczby n , w przypadku gdy podana wartość procentowa stanowiła odsetek ważony metodą Cochran-Mantel-Haenszela (CMH) lub była średnią najmniejszych kwadratów (LSM);
- w przypadku punktów końcowych opisanych jedynie przy użyciu statystyk opisowych odstąpiono od samodzielnej interpretacji istotności statystycznej;
- w przypadku gdy w badaniu nie przeprowadzono testowania statystycznego odstąpiono od samodzielnej interpretacji istotności statystycznej;
- w przypadku oceny bezpieczeństwa w badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* oraz badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* nie ekstrahowano punktów końcowych, dla których nie odnotowano żadnego zdarzenia tj. 0 zdarzeń w obu badaniach i w obu grupach terapeutycznych. W pozostałych badaniach (*AVENUE*, *STAIRWAY*, *BOULEVARD*) również odstąpiono od prezentacji zdarzeń niewystępujących w żadnej z grup terapeutycznych uwzględnionych w analizie;
- w przypadku gdy dla interwencji i komparatora dany punkt końcowy przedstawiono równocześnie jako zmianę względem wartości początkowej oraz jako zmianę będącą średnią najmniejszych kwadratów (LSM), ekstrahowano wartość LSM;
- nie odczytywano danych z wykresu – w raporcie przedstawiono opublikowane wykresy wraz z komentarzem;
- w przypadku porównania bezpośredniego nie ekstrahowano wyników dla ramion, w których dawkowanie nie było zgodne z opisaniem w ChPL, tj.:

-
- w badaniu *AVENUE* nie uwzględniono 3 schematów leczenia: ramię B, w którym FAR podawano w dawce 1,5 mg Q4W, ramię C, w którym FAR podawano w dawce 6 mg Q4W tj. bez zmiany częstości dawkowania¹¹ po 4 pierwszych dawkach oraz ramię E, w którym początkowo podawano RAN w dawce 0,5 mg Q4W do 8 tyg., a następnie interwencję zmieniono na FAR 6,0 mg Q4W;
 - w badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* – FAR w dawce 6 mg podawany Q8W. Zgodnie z zapisami ChPL po podaniu 4 pierwszych dawek Q4W leczenie należy dostosowywać do indywidualnych potrzeb chorego z zastosowaniem podejścia T&E. Odstęp pomiędzy dawkami można wydłużać do 16 tygodni (4 miesięcy), zwiększając go jednorazowo o maksymalnie 4 tygodnie, natomiast w przypadku pogorszenia parametrów anatomicznych i/lub wyników leczenia dotyczących wzroku należy skrócić odstępy pomiędzy podaniem leku. Takie podejście zastosowano w ramieniu FAR PTI, dla którego wyniki przedstawiono w niniejszej analizie, w związku z tym odstąpiono od zaprezentowania wyników FAR Q8W;
 - w badaniu *BOULEVARD* – FAR w dawce 1,5 mg podawany Q4W;
 - w przypadku badania *STAIRWAY* porównanie między FAR Q12W a RAN oraz FAR Q16W a RAN przedstawiono w osobnych tabelach.

¹¹ Zgodnie z zapisami ChPL po 4 dawkach Q4W u chorych na nAMD bez aktywnej choroby należy rozważyć podawanie FAR w odstępach Q16W, a u chorych z aktywną chorobą należy rozważyć leczenie w odstępach Q8W lub Q12W. W badaniu *AVENUE* FAR podawano w dawce 6 mg IVT w odstępach Q8W po 4 pierwszych dawkach podawanych Q4W. Należy zwrócić uwagę, że jednak ze względu na długość badania (36 tygodni) zastosowanie takiego podejścia było niemożliwe

4.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

4.6.1. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR).

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero). Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

W przypadku populacji chorych na nAMD w badaniach *TENAYA*, *LUCERNE* i *STAIRWAY* testowano hipotezę *non-inferiority*, natomiast w badaniu *AVENUE* hipotezę *superiority*. Z kolei w przypadku populacji chorych na DME w badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* testowano hipotezę *non-inferiority* w populacji ogólnej oraz *superiority* w populacji chorych uprzednio nieleczonych anty-VEGF, a w badaniu *BOULEVARD* hipotezę *superiority*. Szczegółowy opis analizy statystycznej każdego z badań włączonych w ramach porównania bezpośredniego przedstawiono w Załączniku 13.8.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 10.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla analizy częstościowej 95% przedział ufności może być często mylnie uważany za przedział, w którym jest 95% prawdopodobieństwo występowania rzeczywistego zdarzenia. Ścisła interpretacja opiera się na koncepcji, że uwzględniane są wyniki, które można by uzyskać, gdyby badanie kliniczne było powtórzone wielokrotnie. Przykładowo więc, jeśli badanie byłoby powtórzone 1 000 razy i za każdym razem obliczono by 95% CI, wtedy rzeczywiste zdarzenie mogłoby występować w jednym z 950 punktów pomiaru.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa FAR w nAMD – porównanie bezpośrednie

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa farycymabu w populacji chorych na nAMD została przeprowadzona na podstawie wysokiej jakości badań randomizowanych.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki porównań dla FAR względem AFL i RAN. Nie zidentyfikowano badań dotyczących bezpośredniego porównania FAR względem BRO.

5.1. Skuteczność FAR vs AFL

Skuteczność FAR została oceniona na podstawie badań *TENAYA* i *LUCERNE* względem następujących punktów końcowych:

- najlepsza skorygowana ostrość wzroku;
- częstość dawkowania FAR;
- zmiany strukturalne;
- wynik w skali Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych (NEI VFQ-25).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

W pierwotnej analizie statystycznej wyników badania wykorzystano *modele mieszane* dla powtarzanych pomiarów (MMRM). Daty odcięcia danych to 26 października 2020 r. w badaniu *TENAYA* oraz 5 października 2020 r. w badaniu *LUCERNE*.

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* ocenę skuteczności przeprowadzono dla trzech punktów czasowych:

- po 48. tygodniu, tj. prezentowana wartość stanowiła średnią z tygodni 40., 44. i 48.;
- po 60 tygodniu, tj. prezentowana wartość stanowiła średnią z tygodni 52., 56. i 60.

- [REDACTED]

5.1.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

Istotnym aspektem niezbędnym do określenia stopnia zaawansowania chorób siatkówki i oceny efektów leczenia jest ocena ostrości wzroku, czyli widzenia dwóch punktów jako odrębne.

Badanie ostrości wzroku może być przeprowadzone z korekcją okularową lub bez niej, przy czym w przypadku badania z korekcją okularową, wynik jest określany jako najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA). W praktyce pomiar ostrości wzroku odbywa się z wykorzystaniem specjalnych tablic, na których litery różnej wielkości ułożone są w rzędach – zmniejszając się od największych liter na górze tablicy do najmniejszych na dole. Istnieje wiele tablic wykorzystywanych do badania ostrości wzroku, najpowszechniejsze są tzw. tablice Snellena i tablice ETDRS. Podczas badania z wykorzystaniem tablicy Snellena, prawidłowa ostrość wzroku opisywana jest, w zależności od odległości tablicy jako np. 5/5 (lub 20/20) albo w postaci ułamka dziesiętnego (1,0).

W przypadku pomiaru ostrości wzroku z wykorzystaniem tablic ETDRS badanie przeprowadza się z odległości 4 m. Wynik może zostać również podany jako liczba prawidłowo odczytanych liter [AOTMiT_Bewacyzumab 2021].

5.1.1.1. Zmiana BCVA

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości początkowej (BL) po 48 tygodniach stanowiła **pierwszorzędowy** punkt końcowy.

Średnia zmiana BCVA po 48 tygodniach była wartością średnią z tygodni 40., 44. i 48., które zdefiniowano jako wizyty kontrolne dla pierwszorzędowego punktu końcowego (ang. *primary endpoint visits*). Dodatkowo przedstawiono wyniki po 60 tygodniach, które stanowiły średnią z tygodni 52., 56. i 60. Wynik został uśredniony dla trzech punktów czasowych, aby uwzględnić zmienność BCVA w czasie oraz różnice między chorymi w przypadku czasu od ostatniego leczenia.

Należy podkreślić, że minimalna różnica istotna klinicznie dla wyniku BCVA została określona jako poprawa o ≥ 2 linie liter na tablicy ETDRS, co odpowiada zyskowi 10 liter w BCVA [Lescrauwaet 2017].

W badaniu *TENAYA* w populacji ITT skorygowana średnia zmiana (AMC) BCVA względem BL wyniosła 5,8 liter ETDRS w grupie FAR w porównaniu z 5,1 literami ETDRS w grupie AFL. W badaniu *LUCERNE* w populacji ITT AMC BCVA względem BL wyniosła zarówno w grupie FAR, jak i w grupie AFL 6,6 liter ETDRS.

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* średnia różnica między interwencjami wyniosła odpowiednio 0,7 i 0,0 liter ETDRS, natomiast dolne granice 95% CI dla AMC były większe niż -4 litery ETDRS, co oznacza że **FAR jest nie mniej skuteczny¹³ pod względem poprawy BCVA w porównaniu z AFL**. Należy zaznaczyć, że margines porównywalności (próg istotności klinicznej), czyli maksymalna różnica między grupami, powyżej której należy uznać badaną terapię za gorszą od interwencji kontrolnej została określona na poziomie 4 liter wg tablicy ETDRS.

Zarówno w badaniu *TENAYA*, jak i *LUCERNE* poprawa w odniesieniu do BCVA w tygodniu 60. względem stanu początkowego była porównywalna w obu grupach terapeutycznych i spójna z wartościami odnotowanymi w tygodniu 48. W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* w populacji ITT średnia zmiana BCVA względem BL (AMC z tygodni 52., 56. i 60.) wyniosła odpowiednio 5,4 i 6,6 liter ETDRS w grupie FAR w porównaniu z odpowiednio 4,6 i 7,1 literami ETDRS w grupie AFL.

Dodatkowe analizy wrażliwości oraz analizy w podgrupach są spójne z wynikami analizy pierwotnej. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Załącznikach 13.1.1.1 oraz 13.1.2.1.

Dane zestawiono w tabeli poniżej.

¹³ W *ChPL Vabysmo®* wskazano, że w badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* u chorych leczonych FAR w odstępach maksymalnie Q16W średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej była co najmniej równoważna w porównaniu do zmiany u chorych leczonych AFL z częstością Q8W.

Tabela 11.
Zmiana BCVA

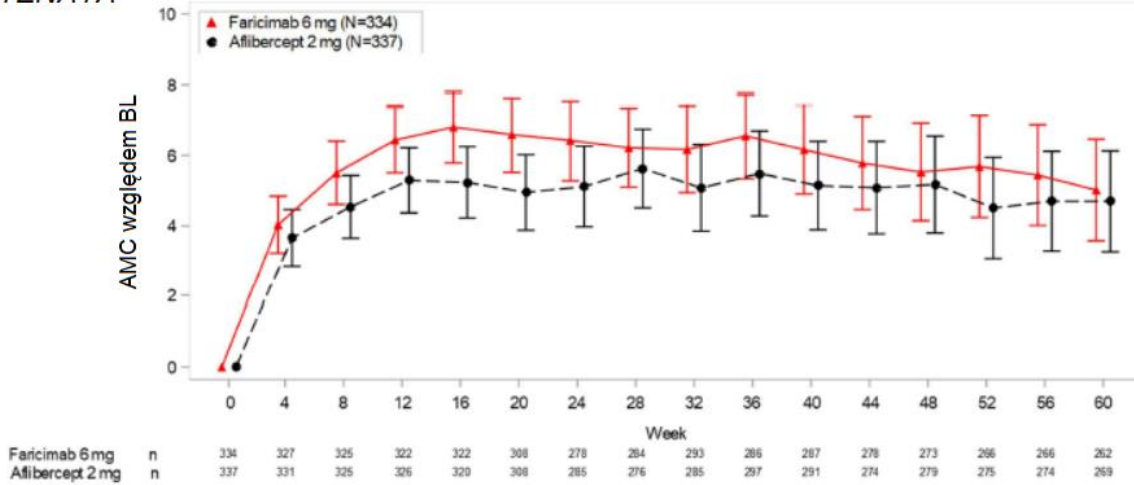
Badanie (publikacja)	OBS	FAR		AFL		Różnica między interwencjami (95% CI)	Non-inferiority
		AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N		
Skorygowana średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej (populacja ITT)							
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	48 tyg.	5,8 (4,6; 7,1)	334	5,1 (3,9; 6,4)	337	0,7 (-1,1; 2,5)	TAK
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>		6,6 (5,3; 7,8)	331	6,6 (5,3; 7,8)	327	0,0 (-1,7; 1,8)	TAK
<i>TENAYA (EMA EPAR 2022)</i>	60 tyg.	5,4 (4,0; 6,8)	334	4,6 (3,3; 6,0)	337	0,7 (-1,2; 2,7)	TAK
<i>LUCERNE (EMA EPAR 2022)</i>		6,6 (5,3; 7,9)	331	7,1 (5,8; 8,4)	327	-0,6 (-2,4; 1,3)	TAK
Skorygowana średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej (populacja PP)							
<i>TENAYA (Heier 2022, EMA EPAR 2022)</i>	48 tyg.	5,9 (4,5; 7,2)	284	5,6 (4,2; 6,9)	295	0,3 (-1,6; 2,2)	TAK
<i>LUCERNE (Heier 2022, EMA EPAR 2022)</i>		6,6 (5,2; 7,9)	286	6,7 (5,3; 8,0)	291	-0,1 (-2,0; 1,8)	TAK
<i>TENAYA (EMA EPAR 2022)</i>	60 tyg.	5,3 (3,8; 6,8)	b/d	5,3 (3,8; 6,7)	b/d	0,0 (-2,0; 2,1)	TAK
<i>LUCERNE (EMA EPAR 2022)</i>		7,0 (5,7; 8,4)	b/d	7,4 (6,0; 8,7)	b/d	-0,4 (-2,3; 1,5)	TAK

Poprawę BCVA obserwowano już od 4. tygodnia terapii i utrzymywała się ona do 60 tygodnia badania.

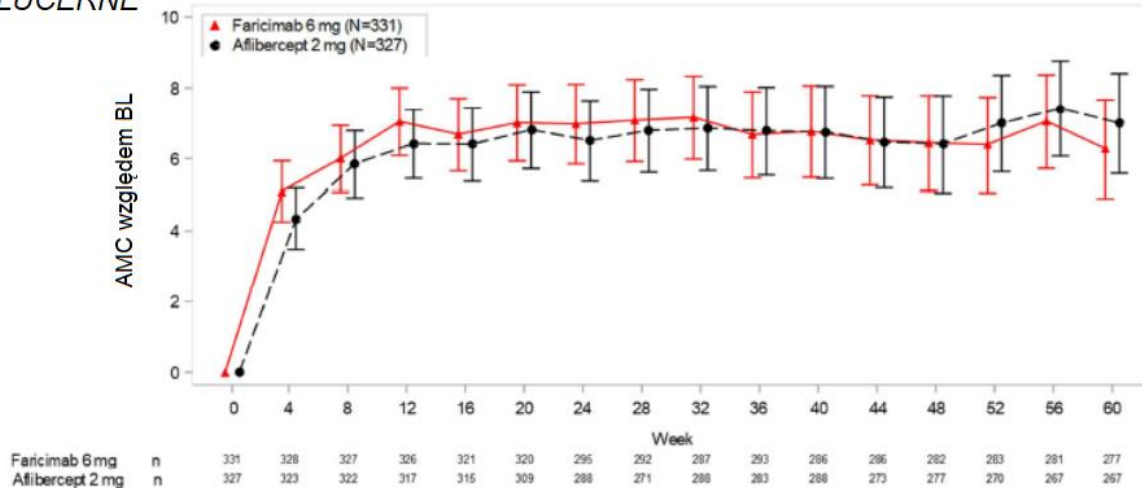
Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 4.
Średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej w badaniach TENAYA i LUCERNE do 60 tygodnia

TENAYA



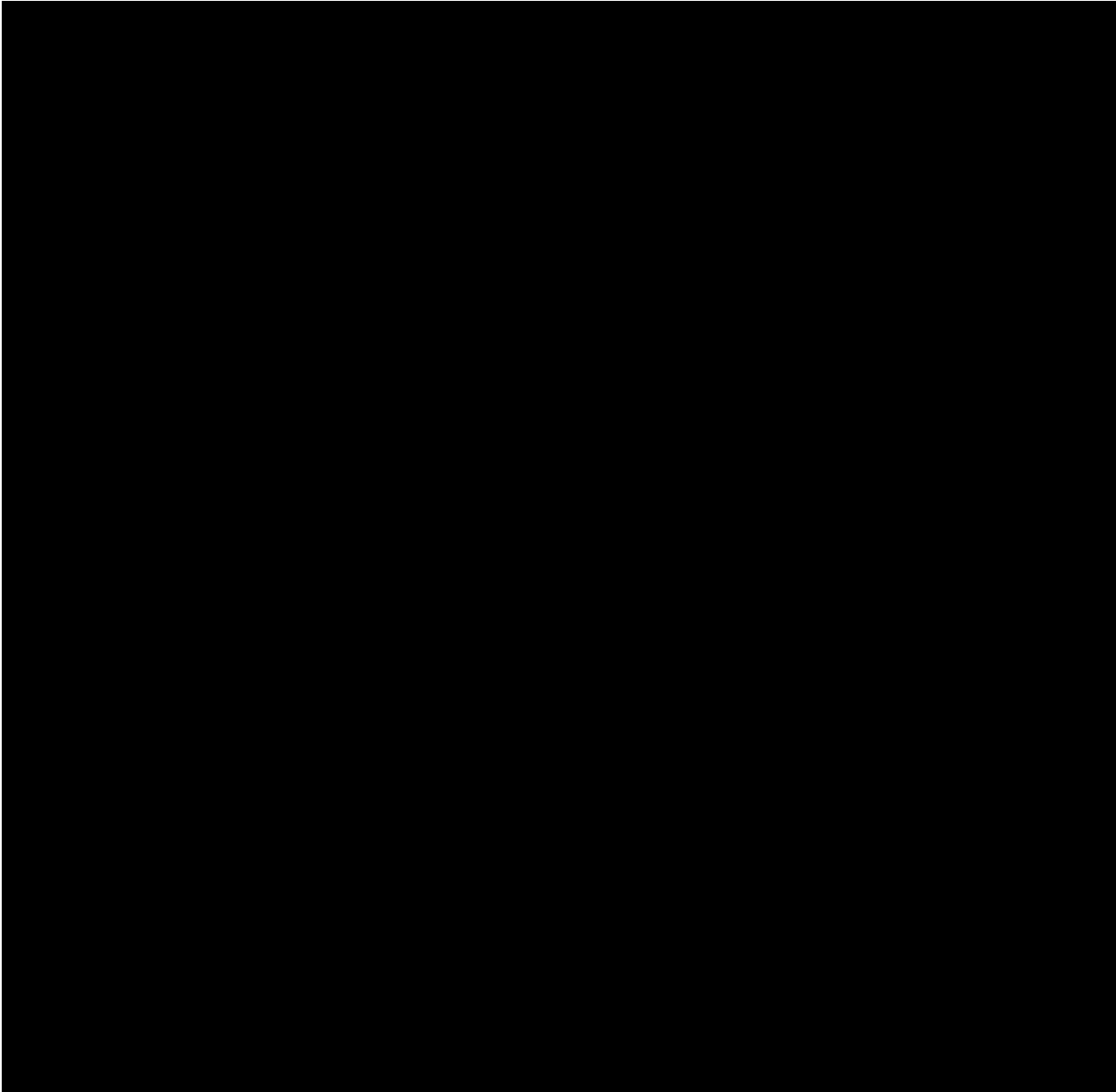
LUCERNE



Źródło: EMA EPAR 2022



Rysunek 5.



5.1.1.2. Częstość zmiany BCVA

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* drugorzędowe punkty końcowe dotyczące BCVA obejmowały także:

- częstość uzyskania poprawy BCVA o ≥ 15 , ≥ 10 , ≥ 5 lub ≥ 0 liter wg tablicy ETDRS;
- częstość uniknięcia utraty ≥ 15 , ≥ 10 , ≥ 5 liter w BCVA wg tablicy ETDRS;

- częstość uzyskania poprawy BCVA o ≥ 15 liter wg tablicy ETDRS lub osiągnięcia wyniku BCVA ≥ 84 litery wg tablicy ETDRS;
- częstość osiągnięcia wyniku BCVA w skali Snellena wynoszącego 20/40 lub więcej;
- częstość osiągnięcia wyniku BCVA w skali Snellena wynoszącego 20/200 lub mniej.

Autorzy publikacji wskazali, że wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych dotyczących BCVA w populacji ITT były porównywalne w obu grupach leczenia i zbliżone w obu badaniach.

Zarówno w badaniu *TENAYA*, jak i *LUCERNE* po 48 tygodniach podobny odsetek chorych w grupie FAR i AFL zyskał ≥ 10 lub ≥ 15 liter ETDRS względem BL podczas wizyty końcowej. Uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 15 liter stwierdzono u 20,0% i 20,2% chorych w grupie FAR oraz u 15,7% i 22,2% w grupie AFL. Z kolei uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 10 liter odnotowano u 37,1% i 39,2% chorych w grupie FAR oraz u 31,7% i 35,8% w grupie AFL.

Około 95% chorych w obu grupach terapeutycznych w każdym z badań uniknęło utraty ostrości wzroku o 15 lub więcej liter. Jest to klinicznie istotny punkt końcowy oznaczający stabilne utrzymywanie się ostrości wzroku. Należy równocześnie podkreślić, że w grupie badanej, stabilna ostrość wzroku utrzymywała się mimo stosowania FAR w odstępach między dawkami wynoszących 12 tygodni lub więcej [Heier 2022].

Zarówno w badaniu *TENAYA*, jak i *LUCERNE* w obu grupach terapeutycznych uniknięcie utraty ≥ 15 , ≥ 10 lub ≥ 5 liter ETDRS po 48 tygodniach stwierdzono w przypadku co najmniej 86% chorych.

Z kolei analiza drugorzędowych punktów końcowych dotyczących BCVA po 60 tygodniach (średnia z tygodni 52., 56. i 60.) wykazała, że w badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* w grupie leczonej FAR odpowiednio 19,2% i 22,6% chorych uzyskało poprawę BCVA o ≥ 15 liter, w porównaniu z odpowiednio 16,6% i 23,7% chorych leczonych AFL. Ponadto w badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* odpowiednio 93,9% i 96,5% chorych w grupie FAR uniknęło utraty ≥ 15 liter w BCVA w porównaniu z 94,1% i 96,1% chorych leczonych AFL.



Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Częstość zmiany BCVA

Badanie (publikacja)	OBS	FAR		AFL		Różnica między interwencjami* (95% CI)
		Odsetek CMH (95% CI) [%]	N	Odsetek CMH (95% CI) [%]	N	
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥15 liter						
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	20,0 (15,6; 24,4)	334	15,7 (11,9; 19,6)	337	4,3 (-1,6; 10,1)
LUCERNE (Heier 2022)		20,2 (15,9; 24,6)	331	22,2 (17,7; 26,8)	327	-2,0 (-8,3; 4,3)
TENAYA (EMA EPAR 2022)	60 tyg.	19,2 (15,0; 23,5)	334	16,6 (12,5; 20,6)	337	2,7 (-3,2; 8,5)
LUCERNE (EMA EPAR 2022)		22,6 (18,1; 27,1)	331	23,7 (19,1; 28,4)	327	-1,2 (-7,7; 5,3)
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥10 liter						
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	37,1 (31,7; 42,4)	334	31,7 (26,7; 36,8)	337	5,4 (-2,0; 12,7)
LUCERNE (Heier 2022)		39,2 (34,1; 44,4)	331	35,8 (30,6; 40,9)	327	3,4 (-3,9; 10,7)
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥5 liter						
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	59,2 (53,7; 64,7)	334	58,0 (52,6; 63,5)	337	1,2 (-6,6; 8,9)
LUCERNE (Heier 2022)		60,5 (55,2; 65,7)	331	59,4 (53,9; 64,9)	327	1,0 (-6,6; 8,6)
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥0 liter						
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	75,6 (70,8; 80,3)	334	76,8 (72,1; 81,4)	337	-1,2 (-7,9; 5,4)
LUCERNE (Heier 2022)		82,2 (77,9; 86,4)	331	79,1 (74,5; 83,6)	327	3,1 (-3,1; 9,3)
Uniknięcie utraty ≥15 liter w BCVA						
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	95,4 (93,0; 97,7)	334	94,1 (91,5; 96,7)	337	1,3 (-2,2; 4,8)
LUCERNE (Heier 2022)		95,8 (93,6; 98,0)	331	97,3 (95,5; 99,1)	327	-1,5 (-4,4; 1,3)
TENAYA (EMA EPAR 2022)	60 tyg.	93,9 (91,3; 96,5)	334	94,1 (91,4; 96,8)	337	-0,2 (-3,9; 3,6)
LUCERNE (EMA EPAR 2022)		96,5 (94,4; 98,6)	331	96,1 (94,0; 98,3)	327	0,4 (-2,6; 3,3)

Badanie (publikacja)	OBS	FAR		AFL		Różnica między interwencjami* (95% CI)
		Odsetek CMH (95% CI) [%]	N	Odsetek CMH (95% CI) [%]	N	
Uniknięcie utraty ≥10 liter w BCVA						
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	91,6 (88,6; 94,7)	334	92,0 (89,1; 95,0)	337	-0,4 (-4,6; 3,9)
LUCERNE (Heier 2022)		93,8 (91,1; 96,4)	331	94,6 (92,2; 97,1)	327	-0,9 (-4,5; 2,8)
Uniknięcie utraty ≥5 liter w BCVA						
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	88,0 (84,3; 91,6)	334	86,8 (83,0; 90,5)	337	1,2 (-4,0; 6,4)
LUCERNE (Heier 2022)		91,2 (88,0; 94,3)	331	88,5 (85,0; 92,0)	327	2,6 (-2,1; 7,3)
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥15 liter lub wynik BCVA ≥84 litery wg tablicy ETDRS						
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	24,3 (19,5; 29,1)	334	21,3 (16,8; 25,7)	337	3,0 (-3,6; 9,5)
LUCERNE (Heier 2022)		24,5 (19,8; 29,2)	331	26,2 (21,2; 31,1)	327	-1,7 (-8,5; 5,1)
Wynik 20/40 lub więcej w skali Snellena						
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	56,4 (51,5; 61,4)	334	57,0 (51,9; 62,1)	337	-0,5 (-7,7; 6,6)
LUCERNE (Heier 2022)		55,2 (50,1; 60,2)	331	49,4 (44,4; 54,4)	327	5,7 (-1,4; 12,9)
Wynik 20/200 lub mniej w skali Snellena						
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	6,4 (3,7; 9,1)	334	6,9 (4,2; 9,5)	337	-0,5 (-4,2; 3,3)
LUCERNE (Heier 2022)		7,9 (5,0; 10,8)	331	7,5 (4,7; 10,3)	327	0,4 (-3,6; 4,4)

*w przypadku drugorzędowych punktów końcowych skuteczności, odsetki chorych w każdej grupie oraz różnice między grupami zostały oszacowane i przedstawione jako odpowiednio odsetki ważone i różnice w odsetku ważonym metodą Cochran-Mantel-Haenszela (CMH), czyli testu statystycznego, który pozwala uzyskać szacunkowe asocjacje o wyniku binarnym, który jest stosowany do oceny zmiennych kategoryjnych. Zgodnie z protokołem badania drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe podsumowano jedynie przy użyciu statystyk opisowych, nie analizowano czy różnice między ramionami są istotne statystycznie, w związku z tym odstąpiono od samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

5.1.2. Częstość dawkowania

Zgodnie ze współczesnym podejściem do leczenia nAMD należy dążyć do redukcji częstości dawkowania, ponieważ częste iniekcje mogą być pod wieloma względami uciążliwe zarówno dla chorych, jak i ich opiekunów. W związku z powyższym jednym z parametrów w badaniach włączonych do analizy była ocena częstości dawkowania.

W badaniu *TENAYA* i *LUCERNE* ocena częstości dawkowania FAR stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. W badaniach analizowano odsetek chorych, u których FAR podawano co 8 tygodni, co 12 tygodni lub co 16 tygodni w 48. tygodniu i w czasie trwania badania.

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* stwierdzono, że FAR wykazał dużą trwałość uzyskiwanego efektu zdrowotnego. Ponad 77% chorych leczonych FAR stosowało dawkowanie co 12 tygodni lub rzadziej po 48 tygodniach leczenia. Na wizycie w 48. tygodniu 45,7% chorych w badaniu *TENAYA* i 44,9% chorych w badaniu *LUCERNE* stosowało dawkowanie co 16 tygodni, a kolejne 34,0% chorych (*TENAYA*) i 32,9% chorych (*LUCERNE*) – dawkowanie co 12 tygodni.

Zarówno w badaniu *TENAYA*, jak i *LUCERNE*, odsetek chorych leczonych FAR w schemacie dawkowania co 12 tyg. lub co 16 tyg. w tygodniu 60. był zgodny z odsetkami obserwowanymi w tygodniu 48. W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* w tygodniu 60., odpowiednio 79,8% i 78,4% chorych leczonych FAR otrzymywało stały schemat dawkowania Q12W lub Q16W.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

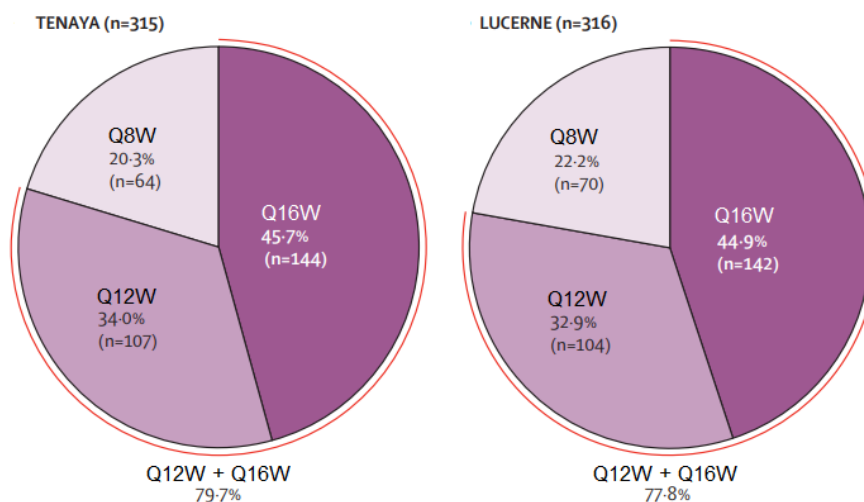
Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 13.
Częstość dawkowania FAR

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR	
			n (%)	N
Dawkowanie				
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	Tydz. 48.	Q8W	64 (20,3)	315
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			70 (22,2)	316
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Q12W	107 (34,0)	315
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			104 (32,9)	316
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Q16W	144 (45,7)	315
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			142 (44,9)	316
<i>TENAYA (EMA EPAR 2022)</i>	Tydz. 60	Q8W	61 (20,2)	302
<i>LUCERNE (EMA EPAR 2022)</i>			66 (21,6)	305
<i>TENAYA (EMA EPAR 2022)</i>		Q12W	101 (33,4)	302
<i>LUCERNE (EMA EPAR 2022)</i>			100 (32,8)	305
<i>TENAYA (EMA EPAR 2022)</i>		Q16W	140 (46,4)	302
<i>LUCERNE (EMA EPAR 2022)</i>			139 (45,6)	305
Dawkowanie Q12W lub Q16W bez zwiększenia częstości dawkowania				
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	Tydz. 48.	Q12W lub Q16W	251 (79,7)	315
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			246 (77,8)	316
<i>TENAYA (EMA EPAR 2022)</i>	Tydz. 60		241 (79,8)	302
<i>LUCERNE (EMA EPAR 2022)</i>			239 (78,4)	305

Rysunek 6.

Odsetek chorych leczonych FAR, którzy osiągnęli dawkowanie co 8 tygodni, co 12 tygodni lub co 16 tygodni w 48. tygodniu badaniach *TENAYA* i *LUCERNE*



Źródło: Heier 2022

5.1.3. Zmiany strukturalne

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* strukturalne punkty końcowe obejmowały zmianę grubości siatkówki w polu centralnym (CST) względem BL mierzoną metodą SD-OCT (spektralna optyczna koherentna tomografia komputerowa).

Dodatkowo oceniano zmianę całkowitego obszaru przecieku naczyniowego i neowaskularyzacji plamki (CNV; neowaskularyzacja naczyniówkowa) oraz całkowitego obszaru przecieku CNV w 48. tygodniu względem wartości początkowej.

5.1.3.1. Zmiana CST

Zmiana grubości siatkówki w polu centralnym jest markerem w ocenie odpowiedzi na leczenie. Większa redukcja świadczy o większej skuteczności leczenia.

W grupie FAR odnotowano redukcję CST o 136,8 μm względem BL w badaniu *TENAYA* oraz o 137,1 μm w badaniu *LUCERNE*. Z kolei w grupie AFL odnotowano redukcję CST o 129,4 μm względem BL w badaniu *TENAYA* oraz o 130,8 μm w badaniu *LUCERNE*.

Zmniejszenie średniej grubości centralnej części siatkówki obserwowano od punktu początkowego do tygodnia 48. włącznie, u chorych otrzymujących FAR. Było ono porównywalne do zmniejszenia CST obserwowanego po podaniu AFL [ChPL Vabysmo®].

Zarówno w badaniu *TENAYA*, jak i *LUCERNE* poprawa w odniesieniu do CST w tygodniu 60. względem stanu początkowego była porównywalna w obu grupach terapeutycznych i spójna z wartościami odnotowanymi w tygodniu 48. [ChPL Vabysmo®]. W grupie FAR odnotowano redukcję CST o 134,5 µm względem BL w badaniu *TENAYA* oraz o 135,7 µm w badaniu *LUCERNE*. Z kolei w grupie AFL odnotowano redukcję CST o 135,5 µm względem BL w badaniu *TENAYA* oraz o 137,0 µm w badaniu *LUCERNE*.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Zmiana CST

Badanie (publikacja)	OBS	FAR		AFL		Różnica między interwencjami* (95% CI) [µm]
		AMC (95% CI) [µm]	N	AMC (95% CI) [µm]	N	
Skorygowana średnia zmiana CST względem wartości początkowej (populacja ITT)						
<i>TENAYA</i> (Heier 2022)	48 tyg.	-136,8 (-142,6; -131,0)	334	-129,4 (-135,2; -123,5)	337	-7,4 (-15,7; 0,8)
<i>LUCERNE</i> (Heier 2022)		-137,1 (-143,1; -131,2)	331	-130,8 (-136,8; -124,8)	327	-6,4 (-14,8; 2,1)
<i>TENAYA</i> (EMA EPAR 2022)	60 tyg.	-134,5 (-140,5; 128,6)	334	-135,5 (-141,5; -129,6)	337	1,0 (-7,4; 9,4)
<i>LUCERNE</i> (EMA EPAR 2022)		-135,7 (-141,2; -130,1)	331	-137,0 (-142,7; -131,3)	327	1,4 (-6,6; 9,3)

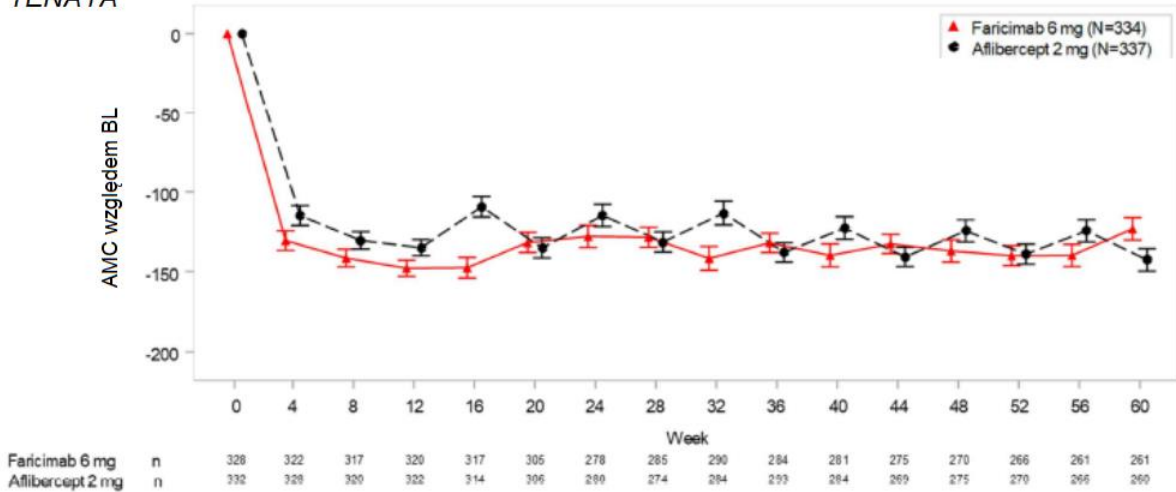
*zgodnie z protokołem badania drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe podsumowano jedynie przy użyciu statystyk opisowych, nie analizowano czy różnice między ramionami są istotne statystycznie, w związku z tym odstąpiono od samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

Redukcję CST stwierdzono już w 4. tygodniu terapii, utrzymywała się ona do 60. tygodnia.

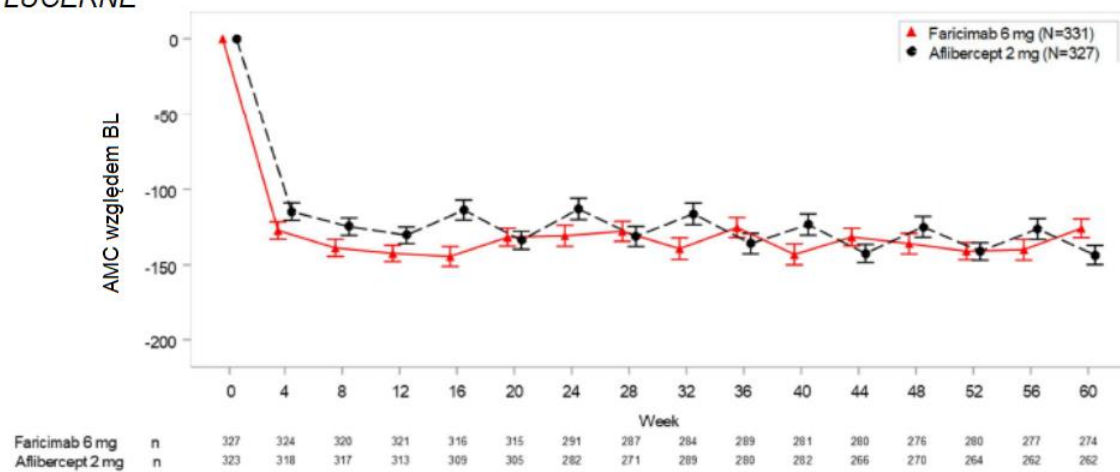
Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 7.
Średnia zmiana CST względem wartości początkowej w badaniach TENAYA i LUCERNE

TENAYA



LUCERNE



Źródło: EMA EPAR 2022



8.



5.1.3.2. Neowaskularyzacja naczyńiówkowa

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* w 48. tygodniu różnica między interwencjami w przypadku zmiany całkowitego obszaru CNV wyniosła odpowiednio -0,4 i -0,7, a w przypadku zmiany całkowitego obszaru przecieku CNV odpowiednio -0,8 i -1,1. Ogólnie obserwowano porównywalne zmiany w całkowitej powierzchni neowaskularyzacji naczyńiówkowej (CNV) oraz zmniejszeniu powierzchni wycieku z CNV względem stanu wyjściowego u chorych z grupy leczonej FAR i u chorych z grupy otrzymującej AFL.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Należy zwrócić uwagę, że w tygodniu 48. w obu badaniach FAR i AFL miały także porównywalny wpływ na zmniejszenie objętości płynu wewnątrzsiatkówkowego (IRF), płynu podsiatkówkowego (SRF) oraz odwarstwienie nabłonka barwnikowego [ChPL Vabysmo®].

Tabela 15.
Zmiana CNV

Badanie (publikacja)	OBS	FAR		AFL		Różnica między interwencjami* (95% CI) [mm ²]
		AMC (95% CI) [mm ²]	N	AMC (95% CI) [mm ²]	N	
Zmiana całkowitego obszaru CNV						
<i>TENAYA</i> (Heier 2022)	48 tyg.	0,0 (-0,6; 0,6)	334	0,4 (-0,2; 0,9)	337	-0,4 (-1,2; 0,4)
<i>LUCERNE</i> (Heier 2022)		0,4 (-0,2; 0,9)	331	1,0 (0,5; -1,6)	327	-0,7 (-1,5; 0,1)
Zmiana całkowitego obszaru przecieku CNV						
<i>TENAYA</i> (Heier 2022)	48 tyg.	-3,8 (-4,6; -3,0)	334	-3,0 (-3,8; -2,2)	337	-0,8 (-1,9; 0,9)
<i>LUCERNE</i> (Heier 2022)		-3,2 (-4,0; -2,5)	331	-2,2 (-2,9; -1,4)	327	-1,1 (-2,1; 0,0)

*zgodnie z protokołem badania drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe podsumowano jedynie przy użyciu statystyk opisowych, nie analizowano czy różnice między ramionami są istotne statystycznie, w związku z tym odstąpiono od samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

5.1.4. Wynik wg kwestionariusza NEI VFQ-25

Funkcjonowanie i jakość życia związane ze wzrokiem, mierzone jako zmiana względem wartości początkowej w złożonym wyniku NEI VFQ-25 w stosunku do wartości w 48. tygodniu, były zgłaszane przez chorych i stanowiło w badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* drugorzędowy punkt końcowy.

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* zmiana wyniku NEI VFQ-25 względem BL wyniosła odpowiednio 4,82 pkt i 4,35 pkt w grupie FAR oraz odpowiednio 2,54 pkt i 5,55 pkt w grupie AFL.

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* u chorych leczonych FAR stwierdzono poprawę średniej zmiany w złożonym wyniku kwestionariusza NEI VFQ-25 w tygodniu 48. w porównaniu z wartością początkową, porównywalną z poprawą obserwowaną u chorych leczonych AFL. Zarówno w badaniu *TENAYA*, jak i *LUCERNE* odnotowano zmianę o ponad 4 punkty, co odpowiada zyskowi 15 liter w BCVA [ChPL Vabysmo®].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Zmiana wyniku wg kwestionariusza NEI VFQ-25

Badanie (publikacja)	OBS	FAR		AFL		Różnica między interwencjami (95% CI)*
		AMC	N	AMC	N	
Zmiana wyniku wg kwestionariusza NEI VFQ-25						
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	4,82 (SD: 10,81)	334	2,54 (SD: 10,93)	337	2,28 (b/d)^
LUCERNE (Heier 2022)		4,35 (SD: 10,65)	331	5,55 (SD: 11,17)	327	-1,20 (b/d)^

użyciu statystyk opisowych, nie analizowano czy różnice między ramionami są istotne statystycznie, w związku z tym odstąpiono od samodzielnej interpretacji istotności statystycznej
^różnica obliczona samodzielnie

5.2. Skuteczność FAR vs RAN

Skuteczność FAR została oceniona na podstawie badań *AVENUE* i *STAIRWAY* względem następujących punktów końcowych:

- najlepsza skorygowana ostrość wzroku;
- zmiany strukturalne;
- częstość dawkowania.

W przypadku badania *AVENUE* w analizie uwzględniono 2 grupy terapeutyczne: ramię A – chorzy leczeni RAN Q4W w dawce 0,5 mg oraz ramię D – chorzy leczeni FAR Q8W w dawce 6 mg.

Z kolei z badania *STAIRWAY* ekstrahowano wyniki zarówno dla FAR Q12W, jak i FAR Q16W w dawce 6 mg i porównano je z RAN Q4W w dawce 0,5 mg.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.2.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

W badaniach *AVENUE* i *STAIRWAY* średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości początkowej (BL) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego wykonano w badaniu *AVENUE* w 36. tygodniu, a w badaniu *STAIRWAY* w 40. tygodniu (ang. *primary end point visit*) i dodatkowo na ostatniej wizycie w 52. tygodniu.

W badaniach *AVENUE* kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały:

- częstość uzyskania poprawy BCVA o ≥ 15 liter wg tablicy ETDRS;
- częstość osiągnięcia wyniku BCVA wynoszącego 20/40 lub więcej;
- częstość osiągnięcia wyniku BCVA wynoszącego 20/200 lub mniej.

W badaniach *STAIRWAY* kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały:

- częstość uzyskania poprawy BCVA o ≥ 15 , ≥ 10 , ≥ 5 lub ≥ 0 liter wg tablicy ETDRS;
- częstość osiągnięcia wyniku BCVA wynoszącego 20/40 lub więcej;
- częstość osiągnięcia wyniku BCVA wynoszącego 20/200 lub mniej.

5.2.1.1. Zmiana BCVA

W badaniu *AVENUE* skorygowana średnia zmiana (AMC) BCVA względem BL po 36 tygodniach wyniosła 6,1 liter ETDRS w grupie FAR Q8W w porównaniu z 7,6 literami ETDRS w grupie RAN. Średnia różnica między interwencjami wyniosła -1,5.

Autorzy badania podkreślili, że w 36. tygodniu badania nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między FAR a RAN pod względem zmiany BCVA. Co więcej zwrócono uwagę, że zmiana BCVA u chorych leczonych FAR nie była ani lepsza, ani gorsza¹⁴ niż u chorych leczonych RAN.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

¹⁴ Należy podkreślić, że badanie *AVENUE* nie zostało zaprojektowane w taki sposób by wykazać niemniejszą skuteczność FAR względem RAN (hipoteza *non-inferiority*) – w badaniu testowano hipotezę *superiority*.

Tabela 17.
Zmiana BCVA – FAR Q8W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q8W		RAN		LSM (80% CI)	IS
		AMC (80% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (80% CI) [litery ETDRS]	N		
Skorygowana średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej							
<i>AVENUE (Sahni 2020)</i>	36 tyg.	6,1 (3,6; 8,6)	44	7,6 (5,4; 9,8)	64	-1,5 (-4,6; 1,6)	NIE p=0,53

W badaniu *STAIRWAY* skorygowana średnia zmiana BCVA względem BL w 40. i 52. tygodniu wyniosła odpowiednio 9,3 i 10,1 liter ETDRS w grupie FAR Q12W w porównaniu z odpowiednio 11,4 i 9,6 literami ETDRS w grupie RAN. Średnia różnica między interwencjami wyniosła -2,1 w 40. tygodniu i 0,5 w 52. tygodniu.

Należy zwrócić uwagę, że wyniki w obu grupach były zbliżone, co więcej, autorzy badania podkreślili, że nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między FAR a RAN.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Zmiana BCVA – FAR Q12W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q12W		RAN		LSM (80% CI)*
		AMC (80% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (80% CI) [litery ETDRS]	N	
Skorygowana średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej						
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	40. tydz.	9,3 (6,4; 12,3)	24	11,4 (7,8; 15,0)	16	-2,1 (-6,8; 2,6)
	52. tydz.	10,1 (7,1; 13,1)	24	9,6 (5,9; 13,3)	16	0,5 (-4,3; 5,3)

*autorzy badania *STAIRWAY* podkreślili, że nie przeprowadzono testowania statystycznego między grupami terapeutycznymi dla żadnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności. W związku z powyższym, zrezygnowano z samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

W badaniu *STAIRWAY* skorygowana średnia zmiana BCVA względem BL w 40. i 52. tygodniu wyniosła odpowiednio 12,5 i 11,4 liter ETDRS w grupie FAR Q16W w porównaniu z odpowiednio 11,4 i 9,6 literami ETDRS w grupie RAN. Średnia różnica między interwencjami wyniosła 1,1 w 40. tygodniu i 1,8 w 52. tygodniu.

Należy zwrócić uwagę, że wyniki w obu grupach były zbliżone, co więcej, autorzy badania podkreślili, że nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między FAR a RAN.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Zmiana BCVA – FAR Q16W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q16W		RAN		LSM (80% CI)*
		AMC (80% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (80% CI) [litery ETDRS]	N	
Skorygowana średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej						
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	40. tydz.	12,5 (9,9; 15,1)	24	11,4 (7,8; 15,0)	16	1,1 (-3,4; 5,5)
	52. tydz.	11,4 (8,8; 14,1)	24	9,6 (5,9; 13,3)	16	1,8 (-2,7; 6,4)

*autorzy badania *STAIRWAY* podkreślili, że nie przeprowadzono testowania statystycznego między grupami terapeutycznymi dla żadnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności. W związku z powyższym, zrezygnowano z samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

5.2.1.2. Częstość zmiany BCVA

W badaniu *AVENUE* podobny odsetek chorych w grupie FAR Q8W i RAN uzyskał poprawę ≥ 15 liter ETDRS względem BL (23,7% w grupie FAR Q8W vs. 31,0% w grupie RAN), a także osiągnął wynik BCVA 20/40 lub więcej (41,8% vs. 59,5%) oraz wynik 20/200 lub mniej (8,8% vs. 7,7%) podczas wizyty końcowej.

Autorzy badania podkreślili, że wyniki w 36. tygodniu badania nie wykazały statystycznie istotnych różnic między FAR a RAN pod względem BCVA, jak i drugorzędowych punktów końcowych (w tym systemowych i anatomicznych).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Częstość zmiany BCVA – FAR Q8W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q8W		RAN		Różnica między interwencjami (80% CI) [%]	IS
		LSM (80% CI) [%]	N	LSM (80% CI) [%]	N		
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 15 liter							
<i>AVENUE (Sahni 2020)</i>	36 tyg.	23,7 (16,5; 32,7)	46	31,0 (24,1; 38,3)	68	-7,3 (-18,3; 3,7)	NIE
Wynik BCVA 20/40 lub więcej							
<i>AVENUE (Sahni 2020)</i>	36 tyg.	41,8 (32,8; 51,4)	46	49,5 (41,6; 57,4)	68	-7,7 (-20,0; 4,6)	NIE
Wynik BCVA 20/200 lub mniej							
<i>AVENUE (Sahni 2020)</i>	36 tyg.	8,8 (4,7; 15,9)	46	7,7 (4,4; 13,2)	68	1,1 (-5,8; 8,0)	NIE

W badaniu *STAIRWAY* podobny odsetek chorych w grupie FAR Q12W i RAN zyskał ≥ 15 , ≥ 10 , ≥ 5 oraz ≥ 0 liter ETDRS względem BL, uniknął utraty ≥ 15 , ≥ 10 , ≥ 5 oraz ≥ 0 liter ETDRS

względem BL, a także osiągnął wynik BCVA 20/40 lub więcej oraz wynik 20/200 lub mniej podczas wizyty końcowej.

Należy zwrócić uwagę, że wyniki w obu grupach były zbliżone, co więcej, autorzy badania podkreślili, że nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między FAR a RAN.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Częstość zmiany BCVA – FAR Q12W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q12W		RAN		Różnica między interwencjami* (80% CI) [%]
		Odsetek (80% CI) [%]	N	Odsetek (80% CI) [%]	N	
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 15 liter						
STAIRWAY (Khanani 2020)	40. tydz.	38,1 (24,5; 51,7)	21	33,3 (17,7; 48,9)	15	1,91 (0,60; 6,08)
	52. tydz.	33,3 (20,2; 46,5)	21	37,5 (22,0; 53,0)	16	-4,2 (-24,5; 16,2)
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 10 liter						
STAIRWAY (Khanani 2020)	40. tydz.	52,4 (b/d)	21	53,3 (b/d)	15	-0,9 [^] (b/d)
	52. tydz.	52,4 (b/d)	21	56,3 (b/d)	16	-3,9 [^] (b/d)
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 5 liter						
STAIRWAY (Khanani 2020)	40. tydz.	71,4 (b/d)	21	66,7 (b/d)	15	4,7 [^] (b/d)
	52. tydz.	66,7 (b/d)	21	56,3 (b/d)	16	10,4 [^] (b/d)
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 0 liter						
STAIRWAY (Khanani 2020)	40. tydz.	81,0 (b/d)	21	86,7 (b/d)	15	-5,7 [^] (b/d)
	52. tydz.	81,0 (b/d)	21	81,3 (b/d)	16	-0,3 [^] (b/d)
Uniknięcie utraty ≥ 15 liter w BCVA						
STAIRWAY (Khanani 2020)	40. tydz.	95,2 (89,3; 100,0)	21	100,0 (100,0; 100,0)	15	-4,76 (-10,72; 1,19)
	52. tydz.	100,0 (100,0; 100,0)	21	100,0 (100,0; 100,0)	16	0,0 (0,0; 0,0)
Uniknięcie utraty ≥ 10 liter w BCVA						
STAIRWAY (Khanani 2020)	40. tydz.	95,2 (b/d)	21	100,0 (b/d)	15	-4,8 [^] (b/d)
	52. tydz.	100,0 (b/d)	21	100,0 (b/d)	16	0,0 [^] (b/d)
Uniknięcie utraty ≥ 5 liter w BCVA						
STAIRWAY (Khanani 2020)	40. tydz.	90,5 (b/d)	21	100,0 (b/d)	15	-9,5 [^] (b/d)
	52. tydz.	95,2 (b/d)	21	93,8 (b/d)	16	1,4 [^] (b/d)
Uniknięcie utraty ≥ 0 liter w BCVA						
STAIRWAY (Khanani 2020)	40. tydz.	81,0 (b/d)	21	80,0 (b/d)	15	1,0 [^] (b/d)
	52. tydz.	76,2 (b/d)	21	68,8 (b/d)	16	7,4 [^] (b/d)
Wynik BCVA 20/40 lub więcej						
STAIRWAY (Khanani 2020)	40. tydz.	61,9 (48,3; 75,5)	24	40,0 (23,8; 56,2)	16	21,9 (0,76; 43,1)
	52. tydz.	57,1 (43,3; 71,0)	24	37,5 (22,0; 53,0)	16	19,6 (-1,1; 40,4)

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q12W		RAN		Różnica między interwencjami* (80% CI) [%]
		Odsetek (80% CI) [%]	N	Odsetek (80% CI) [%]	N	
Wynik BCVA 20/200 lub mniej						
<i>STAIRWAY</i> (Khanani 2020)	40. tydz.	0 (0; 0)	24	0 (0; 0)	16	0,0 [^] (b/d)
	52. tydz.	4,8 (0; 10,7)	24	0 (0; 0)	16	4,8 (-1,2; 10,7)

*autorzy badania *STAIRWAY* podkreślili, że nie przeprowadzono testowania statystycznego między grupami terapeutycznymi dla żadnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności. W związku z powyższym, zrezygnowano z samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

[^]różnica obliczona samodzielnie

W badaniu *STAIRWAY* podobny odsetek chorych w grupie FAR Q16W i RAN zyskał ≥ 15 , ≥ 10 , ≥ 5 oraz ≥ 0 liter ETDRS względem BL, uniknął utraty ≥ 15 , ≥ 10 , ≥ 5 oraz ≥ 0 liter ETDRS względem BL, a także osiągnął wynik BCVA 20/40 lub więcej oraz wynik 20/200 lub mniej podczas wizyty końcowej.

Należy zwrócić uwagę, że wyniki w obu grupach były zbliżone, co więcej, autorzy badania podkreślili, że nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między FAR a RAN.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Częstość zmiany BCVA – FAR Q16W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q16W		RAN		Różnica między interwencjami* (80% CI) [%]
		Odsetek (80% CI) [%]	N	Odsetek (80% CI) [%]	N	
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 15 liter						
<i>STAIRWAY</i> (Khanani 2020)	40. tydz.	39,3 (27,5; 51,1)	28	33,3 (17,7; 48,9)	15	1,89 (0,60; 5,70)
	52. tydz.	46,4 (34,4; 58,5)	28	37,5 (22,0; 53,0)	16	8,9 (-10,7; 28,6)
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 10 liter						
<i>STAIRWAY</i> (Khanani 2020)	40. tydz.	64,3 (b/d)	28	53,3 (b/d)	15	11,0 [^] (b/d)
	52. tydz.	60,7 (b/d)	28	56,3 (b/d)	16	4,4 [^] (b/d)
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 5 liter						
<i>STAIRWAY</i> (Khanani 2020)	40. tydz.	85,7 (b/d)	28	66,7 (b/d)	15	19,0 [^] (b/d)
	52. tydz.	82,1 (b/d)	28	56,3 (b/d)	16	25,8 [^] (b/d)
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 0 liter						
<i>STAIRWAY</i> (Khanani 2020)	40. tydz.	96,4 (b/d)	28	86,7 (b/d)	15	9,7 [^] (b/d)
	52. tydz.	92,9 (b/d)	28	81,3 (b/d)	16	11,6 [^] (b/d)
Uniknięcie utraty ≥ 15 liter w BCVA						
<i>STAIRWAY</i> (Khanani 2020)	40. tydz.	96,4 (91,9; 100,0)	28	100,0 (100,0; 100,0)	15	-3,57 (-8,07; 0,92)
	52. tydz.	96,4 (91,9; 100,0)	28	100,0 (100,0; 100,0)	16	-3,6 (-8,1; 0,9)

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q16W		RAN		Różnica między interwencjami* (80% CI) [%]
		Odsetek (80% CI) [%]	N	Odsetek (80% CI) [%]	N	
Uniknięcie utraty ≥10 liter w BCVA						
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	40. tydz.	96,4 (b/d)	28	100,0 (b/d)	15	-3,6 [^] (b/d)
	52. tydz.	96,4 (b/d)	28	100,0 (b/d)	16	-3,6 [^] (b/d)
Uniknięcie utraty ≥5 liter w BCVA						
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	40. tydz.	96,4 (b/d)	28	100,0 (b/d)	15	-3,6 [^] (b/d)
	52. tydz.	96,4 (b/d)	28	93,8 (b/d)	16	2,6 [^] (b/d)
Uniknięcie utraty ≥0 liter w BCVA						
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	40. tydz.	89,3 (b/d)	28	80,0 (b/d)	15	9,3 [^] (b/d)
	52. tydz.	92,9 (b/d)	28	68,8 (b/d)	16	24,1 [^] (b/d)
Wynik BCVA 20/40 lub więcej						
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	40. tydz.	78,6 (68,6; 88,5)	31	40,0 (23,8; 56,2)	16	38,6 (19,6; 57,6)
	52. tydz.	71,4 (60,5; 82,4)	31	37,5 (22,0; 53,0)	16	33,9 (15,0; 52,9)
Wynik BCVA 20/200 lub mniej						
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	40. tydz.	3,6 (0; 8,1)	31	0 (0; 0)	16	3,57 (-0,92; 8,07)
	52. tydz.	3,6 (0; 8,1)	31	0 (0; 0)	16	3,6 (-0,9; 8,1)

*autorzy badania *STAIRWAY* podkreślili, że nie przeprowadzono testowania statystycznego między grupami terapeutycznymi dla żadnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności. W związku z powyższym, zrezygnowano z samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

[^]różnica obliczona samodzielnie

5.2.2. Zmiany strukturalne

W badaniach *AVENUE* i *STAIRWAY* strukturalne punkty końcowe obejmowały zmianę grubości siatkówki w polu centralnym (CST) względem BL mierzoną metodą SD-OCT (spektralna optyczna koherentna tomografia komputerowa).

Dodatkowo oceniano zmianę całkowitego obszaru przecieku naczyniowego i neowaskularyzacji plamki (CNV; neowaskularyzacja naczyniówkowa) i całkowitego obszaru przecieku CNV względem BL za pomocą angiografii fluoresceinowej.

5.2.2.1. Zmiana CST

W badaniu *AVENUE* odnotowano redukcję CST względem BL o 147,7 µm w grupie FAR oraz o 176,2 µm w grupie RAN.

Autorzy badania *AVENUE* wskazali, że nie stwierdzono różnic między redukcją CST w ramieniu FAR Q8W a RAN, a także podkreślili, że wyniki w 36. tygodniu badania nie

wykazały statystycznie istotnych różnic między FAR a RAN pod względem drugorzędowych punktów końcowych dotyczących zmian strukturalnych (ang. *anatomical outcomes*).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Zmiana CST – FAR Q8W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q8W		RAN		Różnica między interwencjami (80% CI) [μm]	IS
		LSM (80% CI) [μm]	N	LSM (80% CI) [μm]	N		
Skorygowana średnia zmiana CST względem BL							
<i>AVENUE</i> (Sahni 2020)	36 tyg.	-147,7 (-162,3; -133,1)	44	-176,2 (-188,9; -163,4)	64	28,5 (10,9; 46,1)	NIE

W badaniu *STAIRWAY* odnotowano redukcję CST względem BL o 138,6 μm i 138,5 μm w grupie FAR Q12W oraz o 126,3 μm i 129,9 μm w grupie RAN w odpowiednio 40. i 52. tygodniu.

Należy zwrócić uwagę, że wyniki w obu grupach były zbliżone, co więcej, autorzy badania podkreślili, że nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między FAR a RAN.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Zmiana CST – FAR Q12W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q12W		RAN		LSM (80% CI)* [μm]
		AMC (80% CI) [μm]	N	AMC (80% CI) [μm]	N	
Skorygowana średnia zmiana CST względem BL						
<i>STAIRWAY</i> (Khanani 2020)	40. tydz.	-138,6 (-154,0; -123,1)	24	-126,3 (-145,2; -107,4)	16	-16,9 (-42,7; 8,8)
	52. tydz.	-138,5 (-152,4; -124,7)	24	-129,9 (-146,7; -113,0)	16	-8,6 (-30,4; 13,1)

*autorzy badania *STAIRWAY* podkreślili, że nie przeprowadzono testowania statystycznego między grupami terapeutycznymi dla żadnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności. W związku z powyższym, zrezygnowano z samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

W badaniu *STAIRWAY* odnotowano redukcję CST względem BL o 121,3 μm i 122,5 μm w grupie FAR Q16W oraz o 126,3 μm i 129,9 μm w grupie RAN w odpowiednio 40. i 52. tygodniu.

Należy zwrócić uwagę, że wyniki w obu grupach były zbliżone, co więcej, autorzy badania podkreślili, że nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między FAR a RAN.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Zmiana CST – FAR Q16W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q16W		RAN		LSM (80% CI)* [µm]
		AMC (80% CI) [µm]	N	AMC (80% CI) [µm]	N	
Skorygowana średnia zmiana CST względem BL						
STAIRWAY (Khanani 2020)	40. tydz.	-121,3 (-135,1; -107,6)	31	-126,3 (-145,2; -107,4)	16	11,0 (-14,3; 36,3)
	52. tydz.	-122,5 (-134,8; -110,3)	31	-129,9 (-146,7; -113,0)	16	7,36 (-13,7; 28,4)

*autorzy badania STAIRWAY podkreślili, że nie przeprowadzono testowania statystycznego między grupami terapeutycznymi dla żadnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności. W związku z powyższym, zrezygnowano z samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

5.2.2.2. Zmiana CFT

W badaniu STAIRWAY w 52. tygodniu średnia redukcja centralnej grubości siatkówki w dołku (CFT) względem BL wyniosła -141,0 µm w grupie FAR Q12W oraz -136,1 µm w grupie RAN.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Zmiana CFT – FAR Q12W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q12W		RAN		LSM (80% CI)* [µm]
		AMC (80% CI) [µm]	N [^]	AMC (80% CI) [µm]	N [^]	
Skorygowana średnia zmiana CFT względem BL						
STAIRWAY (EMA EPAR 2022)	52. tydz.	-141,0 (-157,1; -124,9)	24	-136,1 (-156,0; -116,2)	16	-4,9 (-30,6; 20,9)

*autorzy badania STAIRWAY podkreślili, że nie przeprowadzono testowania statystycznego między grupami terapeutycznymi dla żadnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności. W związku z powyższym, zrezygnowano z samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

[^]dane przedstawione dla wszystkich zrandomizowanych chorych i wygenerowane z wykorzystaniem modelu MMRM

W badaniu STAIRWAY w 52. tygodniu średnia redukcja centralnej grubości siatkówki w dołku (CFT) względem BL wyniosła -135,0 µm w grupie FAR Q16W oraz -136,1 µm w grupie RAN.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Zmiana CFT – FAR Q16W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q16W		RAN		LSM (80% CI)* [µm]
		AMC (80% CI) [µm]	N [^]	AMC (80% CI) [µm]	N [^]	
Skorygowana średnia zmiana CFT względem BL						
<i>STAIRWAY</i> (EMA EPAR 2022)	52. tydz.	-135,0 (-149,2; -120,8)	31	-136,1 (-156,0; -116,2)	16	1,1 (-23,6; 25,8)

*autorzy badania *STAIRWAY* podkreślili, że nie przeprowadzono testowania statystycznego między grupami terapeutycznymi dla żadnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności. W związku z powyższym, zrezygnowano z samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

[^]dane przedstawione dla wszystkich zrandomizowanych chorych i wygenerowane z wykorzystaniem modelu MMRM

5.2.2.3. Neowaskularyzacja naczyńkowa

W badaniu *AVENUE* w 36. tygodniu różnica między interwencjami w przypadku zmiany całkowitego obszaru CNV wyniosła 0,1, a w przypadku zmiany całkowitego obszaru przecieku CNV 0,5. Ogólnie zmiany wyników CNV względem BL były porównywalne w obu grupach terapeutycznych.

Autorzy badania *AVENUE* wskazali, że nie stwierdzono różnic między redukcją CNV w ramieniu FAR Q8W a RAN, a także podkreślili, że wyniki w 36. tygodniu badania nie wykazały statystycznie istotnych różnic między FAR a RAN pod względem drugorzędowych punktów końcowych dotyczących zmian strukturalnych (ang. *anatomical outcomes*).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Zmiana CNV – FAR Q8W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q8W		RAN		Różnica między interwencjami (80% CI) [mm ²]	IS
		LSM (80% CI) [mm ²]	N	LSM (80% CI) [mm ²]	N		
Zmiana całkowitego obszaru CNV							
<i>AVENUE</i> (Sahni 2020)	36 tyg.	-3,3 (-4,3; -2,3)	28	-3,4 (-4,3; -2,5)	40	0,1 (-1,1; 1,3)	NIE
Zmiana całkowitego obszaru przecieku CNV							
<i>AVENUE</i> (Sahni 2020)	36 tyg.	-4,7 (-5,7; -3,6)	28	-5,2 (n/o*; -4,2)	40	0,5 (-0,8; 1,8)	NIE

*niemożliwe do określenia; w suplemencie wskazano, że górna wartość przedziału ufności wynosi -56,1 mm², ze względu na podaną wartość SD = 6,1 należy uznać, że wartość ta jest błędna jednak nie ma możliwości wskazania poprawnej

W badaniu *STAIRWAY* zarówno w 40., jak i w 52. tygodniu różnica między FAR Q12W i RAN w przypadku zmiany całkowitego obszaru CNV oraz zmiany całkowitego obszaru przecieku CNV względem BL była porównywalna w obu grupach terapeutycznych. Autorzy publikacji podkreślili, że nie stwierdzono klinicznie istotnej różnicy między ramionami FAR i RAN pod względem wielkości zmiany całkowitego obszaru CNV i całkowitego obszaru przecieku CNV.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Zmiana CNV – FAR Q12W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q12W		RAN		Różnica między interwencjami* (80% CI) [mm ²]
		Średnia (SD) [mm ²]	N	Średnia (SD) [mm ²]	N	
Zmiana całkowitego obszaru CNV						
<i>STAIRWAY</i> (Khanani 2020)	40. tydz.	-4,7 (4,3)	19	-4,6 (3,5)	14	-0,1 [^] (b/d)
	52. tydz.	-5,4 (4,0)	19	-4,5 (3,2)	16	-0,9 [^] (b/d)
Zmiana całkowitego obszaru przecieku CNV						
<i>STAIRWAY</i> (Khanani 2020)	40. tydz.	-5,0 (4,2)	19	-5,3 (3,7)	14	0,3 [^] (b/d)
	52. tydz.	-5,6 (4,0)	19	-5,3 (3,5)	16	-0,3 [^] (b/d)
Zmiana obszaru komponentu CNV						
<i>STAIRWAY</i> (ab. konf. Danzig 2020)	52. tydz.	-5,6 (b/d)	19	-4,8 (b/d)	16	-0,8 [^] (b/d)

*autorzy badania *STAIRWAY* podkreślili, że nie przeprowadzono testowania statystycznego między grupami terapeutycznymi dla żadnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności. W związku z powyższym, zrezygnowano z samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

[^]różnica obliczona samodzielnie

W badaniu *STAIRWAY* zarówno w 40., jak i w 52. tygodniu różnica między FAR Q16W i RAN w przypadku zmiany całkowitego obszaru CNV oraz zmiany całkowitego obszaru przecieku CNV względem BL była porównywalna w obu grupach terapeutycznych.

Autorzy publikacji podkreślili, że nie stwierdzono klinicznie istotnej różnicy między ramionami FAR i RAN pod względem wielkości zmiany całkowitego obszaru CNV i całkowitego obszaru przecieku CNV.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Zmiana CNV – FAR Q16W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q16W		RAN		Różnica między interwencjami* (80% CI) [mm ²]
		Średnia (SD) [mm ²]	N	Średnia (SD) [mm ²]	N	
Zmiana całkowitego obszaru CNV						
STAIRWAY (Khanani 2020)	40. tydz.	-3,9 (3,7)	26	-4,6 (3,5)	14	0,7 [^] (b/d)
	52. tydz.	-4,2 (3,4)	28	-4,5 (3,2)	16	0,3 [^] (b/d)
Zmiana całkowitego obszaru przecieku CNV						
STAIRWAY (Khanani 2020)	40. tydz.	-4,3 (3,9)	26	-5,3 (3,7)	14	1,0 [^] (b/d)
	52. tydz.	-4,6 (3,5)	28	-5,3 (3,5)	16	0,7 [^] (b/d)
Zmiana obszaru komponentu CNV						
STAIRWAY (ab. konf. Danzig 2020)	52. tydz.	-4,3 (b/d)	19	-4,8 (b/d)	16	0,5 [^] (b/d)

*autorzy badania STAIRWAY podkreślili, że nie przeprowadzono testowania statystycznego między grupami terapeutycznymi dla żadnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności. W związku z powyższym, zrezygnowano z samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

[^]różnica obliczona samodzielnie

5.2.3. Częstość dawkowania

W badaniu STAIRWAY przez 52 tygodnie, wliczając początkowe 4 comiesięczne wstrzyknięcia inicjujące u chorych w grupie FAR, uczestnicy otrzymali średnio 12,9 wstrzyknięć w ramieniu ranibizumabu z dawkowaniem co 4 tygodnie oraz 6,7 i 6,2 wstrzyknięć odpowiednio w ramieniu FAR Q12W i FAR Q16W.

Częstość dawkowania u chorych leczonych FAR była tym samym około 2-krotnie mniejsza niż w grupie RAN.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 31.
Częstość dawkowania – FAR Q12W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q12W		RAN		Różnica między interwencjami*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Częstość dawkowania						
STAIRWAY (Khanani 2020)	52. tydz.	6,7 (0,91)	21	12,9 (0,25)	16	-6,2 [^]

*autorzy badania STAIRWAY podkreślili, że nie przeprowadzono testowania statystycznego między grupami terapeutycznymi dla żadnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności. W związku z powyższym, zrezygnowano z samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

[^]różnica obliczona samodzielnie

Tabela 32.
Częstość dawkowania – FAR Q16W

Badanie (publikacja)	OBS	FAR Q16W		RAN		Różnica między interwencjami*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Częstość dawkowania						
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52. tydz.	6,2 (0,93)	21	12,9 (0,25)	16	-6,7 [^]

*autorzy badania *STAIRWAY* podkreślili, że nie przeprowadzono testowania statystycznego między grupami terapeutycznymi dla żadnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności. W związku z powyższym, zrezygnowano z samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

[^]różnica obliczona samodzielnie

5.3. Bezpieczeństwo FAR vs AFL

Analizę bezpieczeństwa FAR w porównaniu z AFL w populacji chorych na nAMD przeprowadzono na podstawie randomizowanych badań *TENAYA* i *LUCERNE*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony
- ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym:
 - ciężkie oczne zdarzenia niepożądane (OSAE);
 - ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż oczne (non-OSAE);
 - ciężkie oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TROSAE);
- oczne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (OAESI);
- zdarzenia niepożądane, w tym:
 - oczne zdarzenia niepożądane (OAE);
 - zdarzenia niepożądane inne niż oczne (non-OAE);
 - oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TROAE);
 - zdarzenia niepożądane związane z zapaleniem wewnątrzgałkowym (IOI);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane określone zgodnie z *Anti Platelet Trialists' Collaboration* (zdarzenia APTC), obejmujące zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nie prowadzący do zgonu oraz udar nie prowadzący do zgonu.

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* zdarzenia niepożądane zgłaszano w oparciu o klasyfikację układów i narządów MedDRA¹⁵ wersja 23.1.

Bezpieczeństwo oceniano do 48. tygodnia [REDACTED]

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Dodatkowo w ramach analizy zaprezentowano zbiorcze dane (analiza *pooled*) dotyczące bezpieczeństwa FAR w porównaniu do AFL w dłuższym okresie obserwacji. Profil bezpieczeństwa farycymabu do 60. tygodnia jest zgodny z profilem bezpieczeństwa do 48. tygodnia. Nie odnotowano nowych lub nieoczekiwanych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa FAR zidentyfikowanych w badaniach *TENAYA* i *LUCERNE*. Szczegóły przedstawiono w załączniku 13.2.

5.3.1. Zgony

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

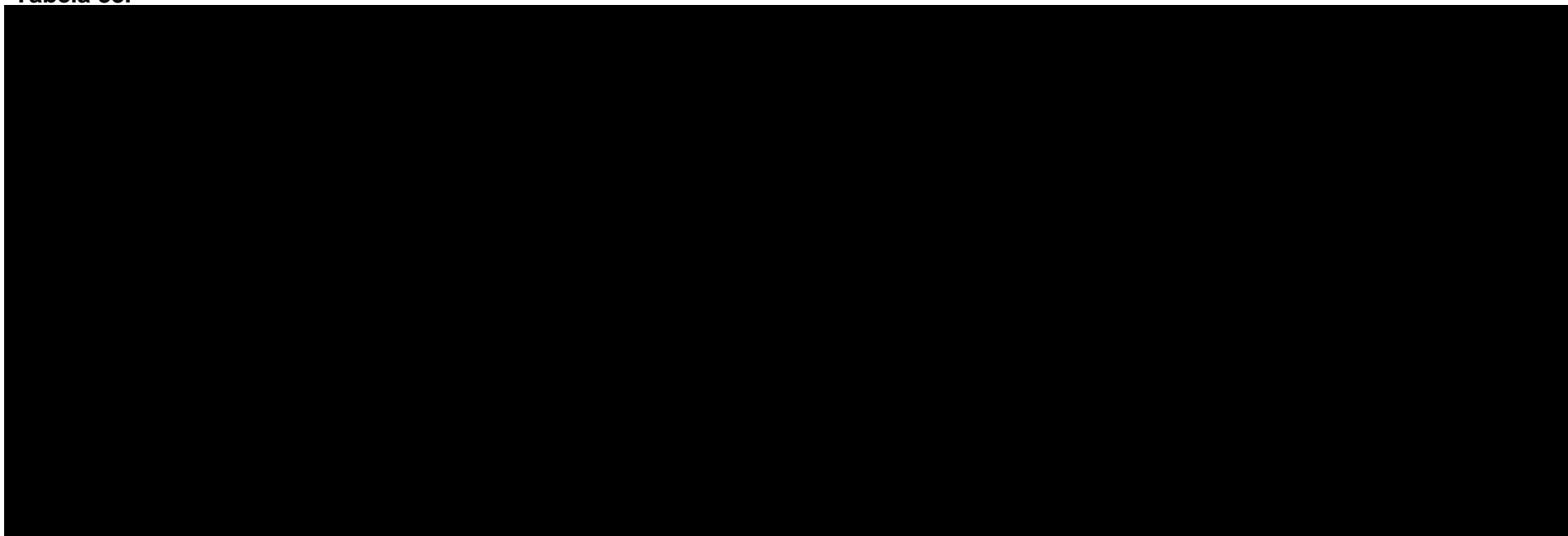
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹⁵ ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

Tabela 33.



5.3.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

5.3.2.1. OSAE

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* analizowano częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym częstość występowania OSAE obejmujące zdarzenia wyłącznie w oku badanym. Częstość występowania OSAE w przypadku badanego oka była niska i porównywalna w grupach FAR i AFL, zarówno w badaniu *TENAYA*, jak i *LUCERNE*.

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* ≥ 1 OSAE wystąpiły odpowiednio u 1,2% i 2,1% chorych w grupie FAR oraz odpowiednio u 1,8% i 2,1% chorych w grupie AFL. Z kolei ≥ 1 non-OSAE wystąpiły odpowiednio u 9,0% i 11,5% chorych w grupie FAR oraz odpowiednio u 10,1% i 14,7% chorych w grupie AFL. Natomiast ≥ 1 TROSAE wystąpiły odpowiednio u 0,9% i 1,5% chorych w grupie FAR oraz odpowiednio u żadnego chorego i u 0,3% chorych w grupie AFL. We wszystkich analizowanych punktach końcowych Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Ciężki wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego obserwowany u jednego chorego w grupie FAR w badaniu *LUCERNE* był przemijający i uznano, że jest wtórny do wirusowego zapalenia błony naczyniowej oka. Częstość występowania innych zdarzeń w obu badaniach i grupach terapeutycznych, dotyczącym często występującego ryzyka związanego z doszkliskową terapią anti-VEGF, była niska (nie przekroczyła 1%) lub nie występowała (nie zgłoszono żadnego przypadku przedarciowego odwarstwienia siatkówki, rozdarcia siatkówki, zaćmy pourazowej, zapalenia naczyń siatkówki, niedrożności żyły siatkówki i niedrożności tętnicy siatkówki). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.



Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.

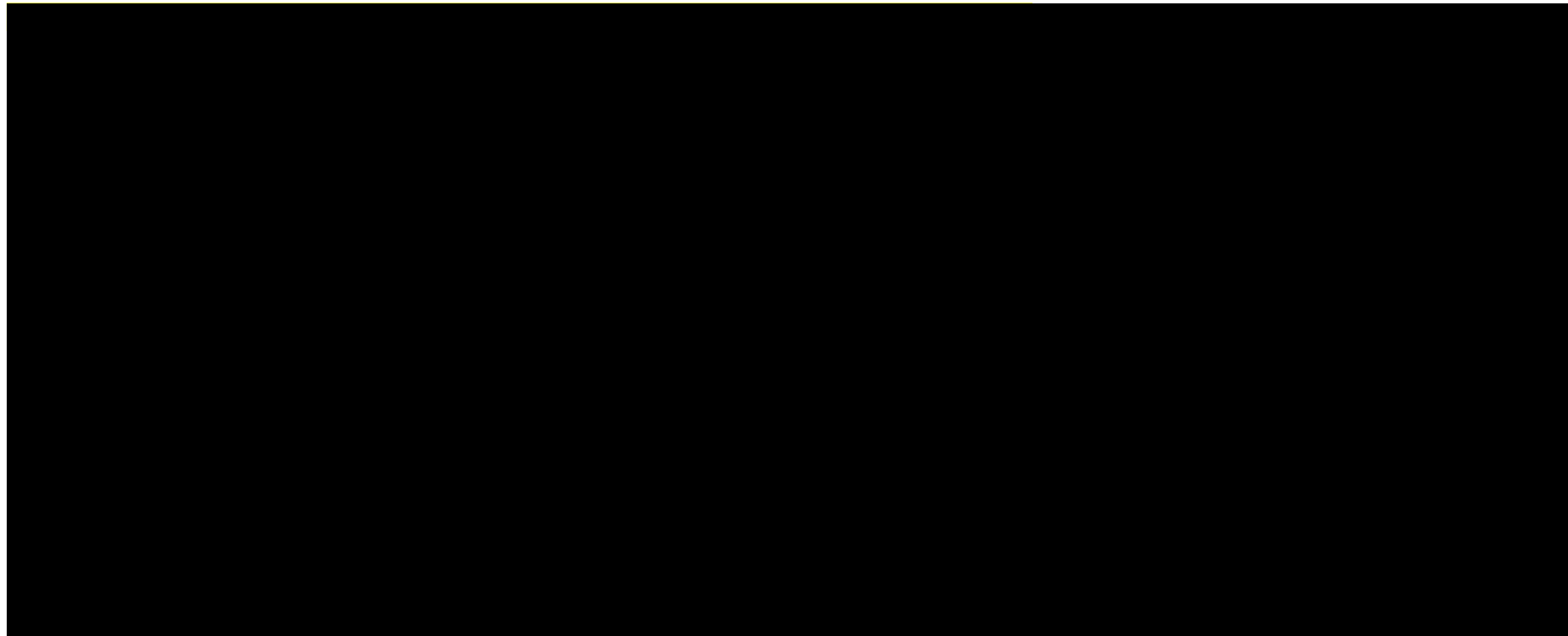
Częstość występowania ocznych ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 48 tygodni

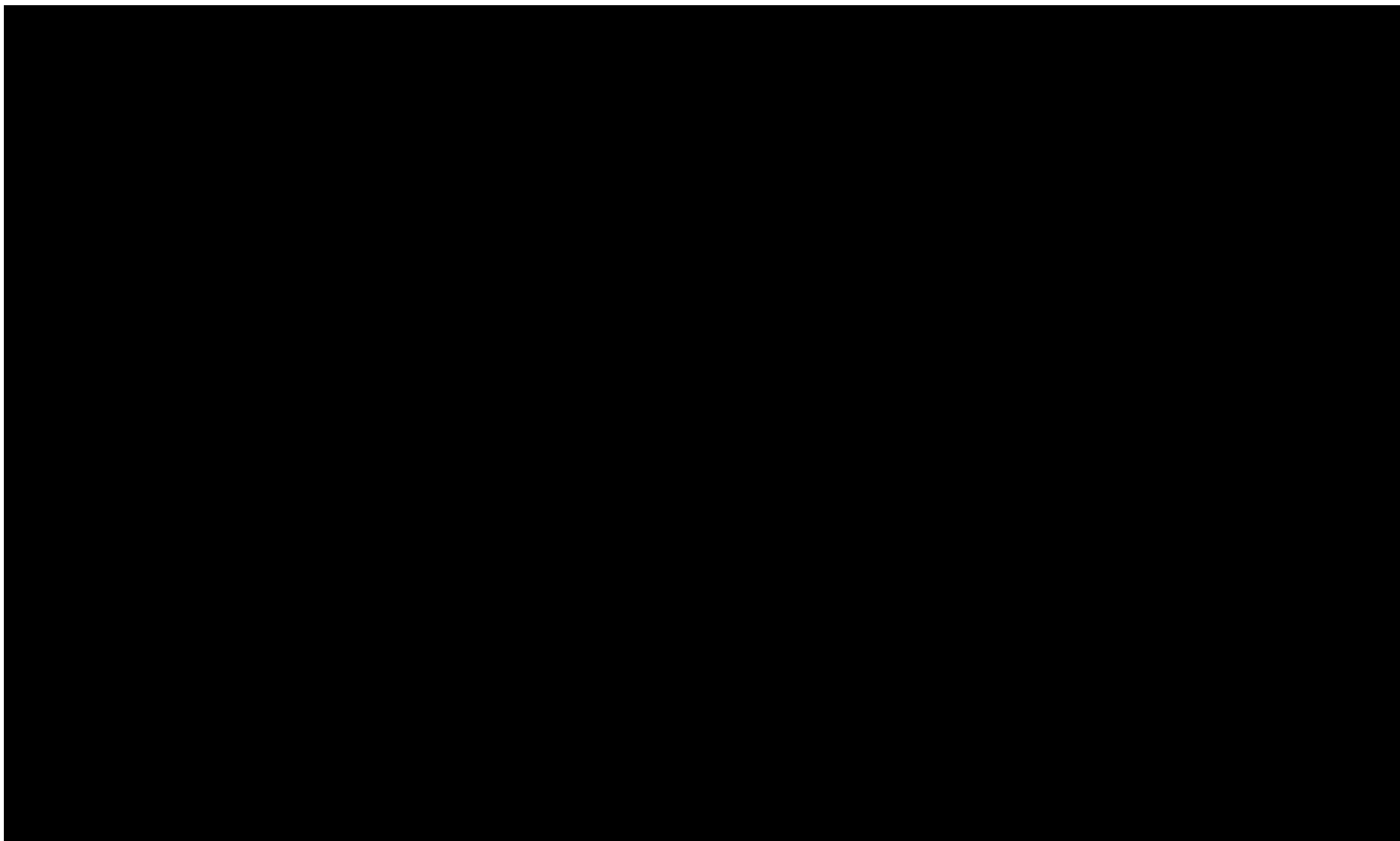
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane oczne									
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	48 tyg.	≥1 OSAE	4 (1,2)	333	6 (1,8)	336	0,67 (0,19; 2,39)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			7 (2,1)	331	7 (2,1)	326	0,98 (0,34; 2,84)	-0,0003 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		≥1 TROSAE	3 (0,9)	333	0 (0,0)	336	7,50 (0,78; 72,36)	0,01 (-0,0027; 0,02)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			5 (1,5)	331	1 (0,3)	326	4,98 (0,58; 42,90)	0,01 (-0,0024; 0,03)	NIE
Zaburzenia w obrębie oka (OSAE)									
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	48 tyg.	Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki	2 (0,6)	333	0 (0,0)	336	7,48 (0,47; 119,81)	0,01 (-0,0041; 0,02)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			2 (0,6)	331	0 (0,0)	326	7,30 (0,46; 116,97)	0,01 (-0,0042; 0,02)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Zapalenie ciała szklistego	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			2 (0,6)	331	0 (0,0)	326	7,30 (0,46; 116,97)	0,01 (-0,0042; 0,02)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Progresja nAMD	1 (0,3)	333	3 (0,9)	336	0,33 (0,03; 3,23)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Zapalenie błony naczyniowej oka	1 (0,3)	333	0 (0,0)	336	7,46 (0,15; 375,77)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			1 (0,3)	331	1 (0,3)	326	0,98 (0,06; 15,81)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Wirusowe zapalenie błony naczyniowej oka	1 (0,3)	333	0 (0,0)	336	7,46 (0,15; 375,77)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Zaćma	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Wirusowe zapalenie naczyńki	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE

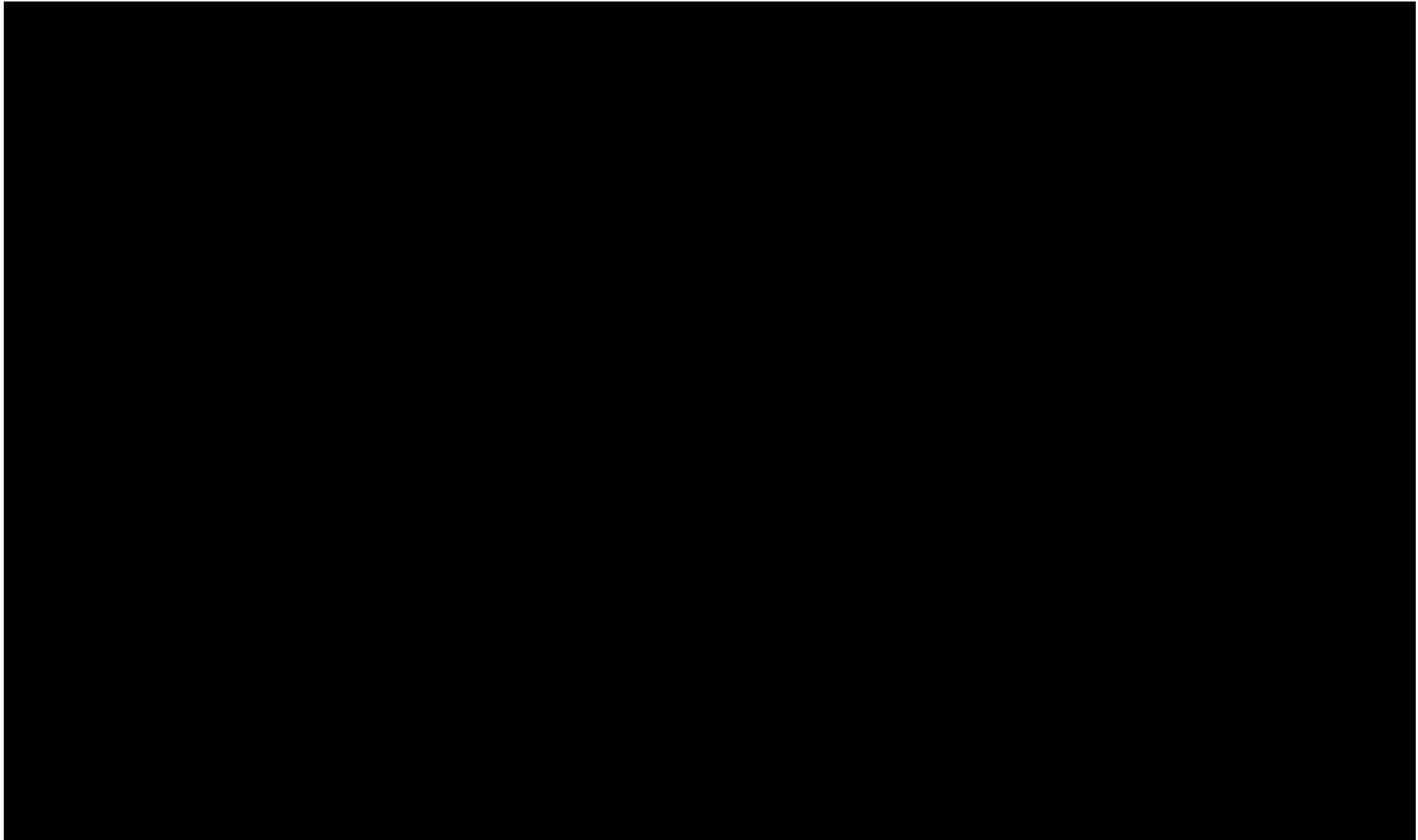
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TENAYA (Heier 2022)		Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Rozwój AMD	0 (0,0)	333	1 (0,3)	336	0,14 (0,0027; 6,88)	-0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	0 (0,0)	326	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Otarcie rogówki	0 (0,0)	333	1 (0,3)	336	0,14 (0,0027; 6,88)	-0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	0 (0,0)	326	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Zwłóknienie podsiatkówkowe	0 (0,0)	333	1 (0,3)	336	0,14 (0,0027; 6,88)	-0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	0 (0,0)	326	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Zaćma korowa	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	1 (0,3)	326	0,13 (0,0026; 6,72)	-0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Obrzęk rogówki	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	1 (0,3)	326	0,13 (0,0026; 6,72)	-0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Zapalenie wnętrza gałki ocznej	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	1 (0,3)	326	0,13 (0,0026; 6,72)	-0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Alergia oczu (alergiczne zapalenie spojówek)	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	1 (0,3)	326	0,13 (0,0026; 6,72)	-0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Krwotok do ciała szklistego	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	1 (0,3)	326	0,13 (0,0026; 6,72)	-0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Złamanie kości twarzy	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	1 (0,3)	326	0,13 (0,0026; 6,72)	-0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE
OSAE związane z doszkliskową terapią anti-VEGF									
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	Zapalenie wnętrza gałki ocznej	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	1 (0,3)	326	0,13 (0,0026; 6,72)	-0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki	2 (0,6)	333	0 (0,0)	336	7,48 (0,47; 119,81)	0,01 (-0,0041; 0,02)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			2 (0,6)	331	0 (0,0)	326	7,30 (0,46; 116,97)	0,01 (-0,0042; 0,02)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE

Tabela 35.









5.3.2.2. Non-OSAE

Tabela 36.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych innych niż oczne

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż oczne										
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	48 tyg.	≥1 non-OSAE	30 (9,0)	333	34 (10,1)	336	0,88 (0,52; 1,47)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			38 (11,5)	331	48 (14,7)	326	0,75 (0,48; 1,19)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				

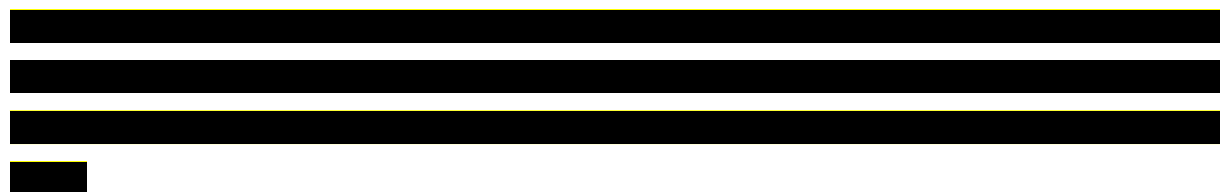
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				

5.3.3. Oczne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Oczne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania obejmują zdarzenia związane z ciężkim IOI, zdarzenia powodujące spadek BCVA o 30 liter lub więcej przez ponad 1 godzinę lub zdarzenia wymagające interwencji lub operacji w celu zapobieżenia trwałej utracie wzroku. W przypadku wielokrotnego wystąpienia tego samego zdarzenia niepożądanego (określonego wg klasyfikacji układów i narządów oraz terminologii MedDRA) u jednego chorego, zdarzenie to zostało zgłoszone tylko 1 raz.

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* ≥ 1 OAESI wystąpiły odpowiednio u 0,9% i 1,5% chorych w grupie FAR oraz odpowiednio u 1,8% i 1,8% chorych w grupie AFL. Z kolei OAESI związane z utratą BCVA o ≥ 30 liter wg ETDRS przez >1 h wystąpiło odpowiednio u 0,9% i 1,2% chorych w grupie FAR oraz odpowiednio u 1,2% i 1,5% chorych w grupie AFL. OAESI związane z zapaleniem wewnątrzgałkowym (IOI) o ciężkim stopniu nasilenia wystąpiło jedynie u 0,3% chorych w grupie FAR w badaniu *LUCERNE* oraz u 0,3% chorych w grupie AFL w obu badaniach. Natomiast OAESI wymagające interwencji chirurgicznej lub medycznej, aby zapobiec trwałej utracie wzroku wystąpiło jedynie u jednego chorego w grupie AFL w badaniu *TENAYA*. We wszystkich analizowanych punktach końcowych Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Ponadto w obu badaniach i grupach terapeutycznych częstość występowania była niska (nie przekroczyła 0,6%).



Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

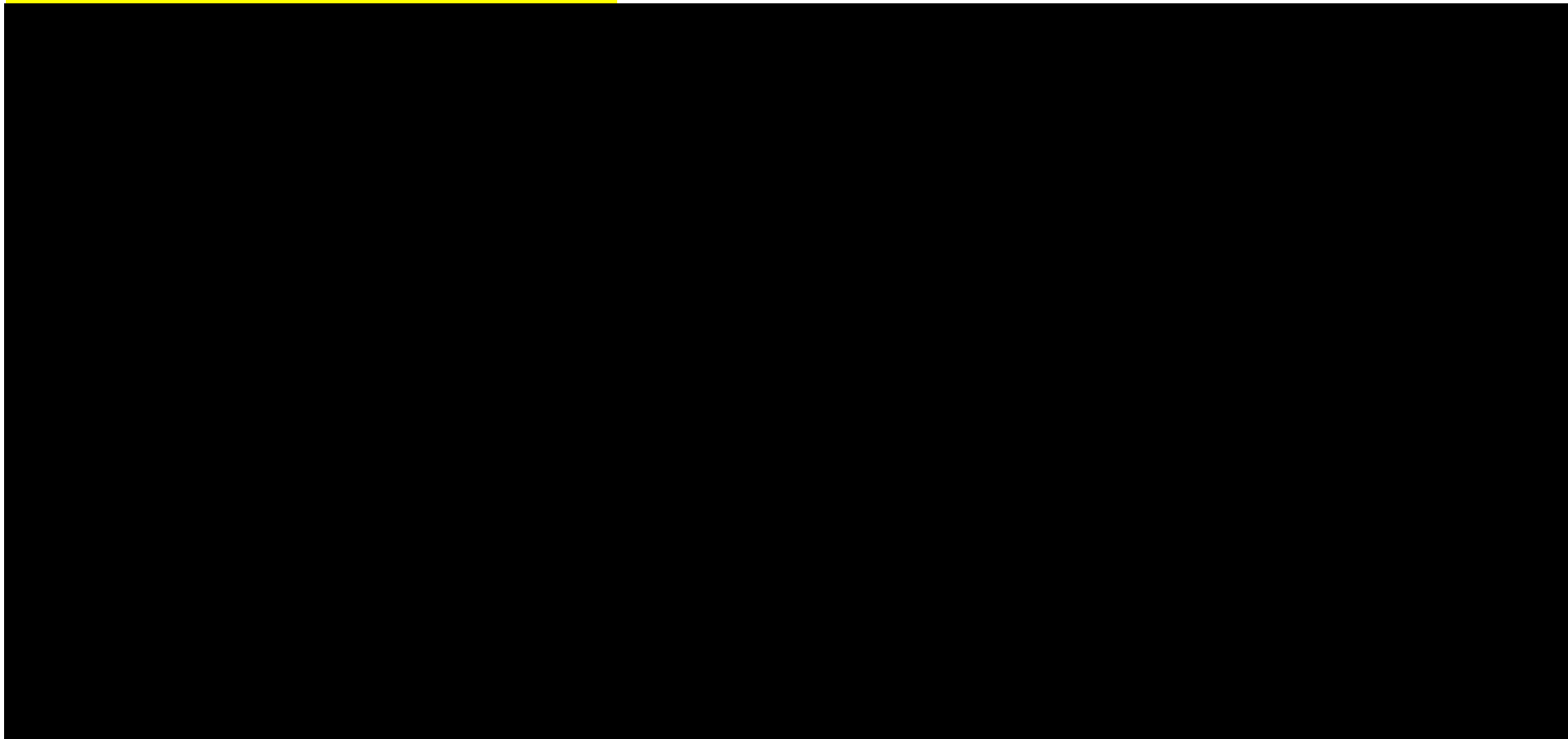
Tabela 37.
Częstość występowania OAESI w czasie 48 tygodni

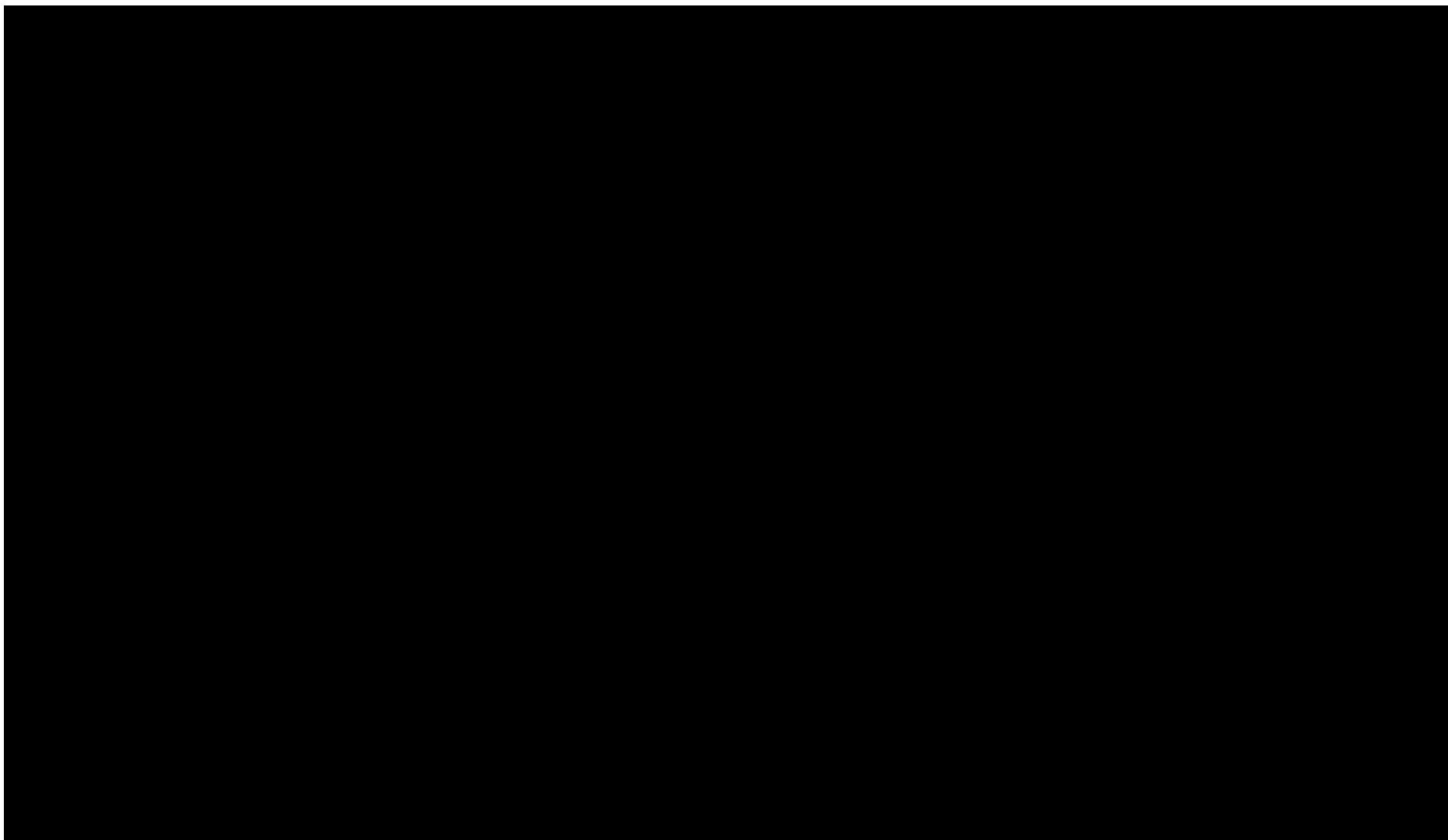
Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
OAESI									
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	48 tyg.	≥1 OAESI	3 (0,9)	333	6 (1,8)	336	0,50 (0,12; 2,02)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			5 (1,5)	331	6 (1,8)	326	0,82 (0,25; 2,71)	-0,0033 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		OAESI związane z utratą BCVA o ≥30 liter wg ETDRS przez >1 h	3 (0,9)	333	4 (1,2)	336	0,75 (0,17; 3,40)	-0,0029 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			4 (1,2)	331	5 (1,5)	326	0,79 (0,21; 2,95)	-0,0033 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		OAESI związane z IOI o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	333	1 (0,3)	336	0,14 (0,0027; 6,88)	-0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			1 (0,3)	331	1 (0,3)	326	0,98 (0,06; 15,81)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		OAESI wymagający interwencji chirurgicznej lub medycznej, aby zapobiec trwałej utracie wzroku	0 (0,0)	333	1 (0,3)	336	0,14 (0,0027; 6,88)	-0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			0 (0,0)	331	0 (0,0)	326	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
OAESI związane z utratą BCVA o ≥30 liter wg ETDRS przez >1 godzinę									
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	48 tyg.	Progresja nAMD	1 (0,3)	333	2 (0,6)	336	0,50 (0,05; 5,57)	-0,0029 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Rozwój AMD	0 (0,0)	333	1 (0,3)	336	0,14 (0,0027; 6,88)	-0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			0 (0,0)	331	0 (0,0)	326	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki	1 (0,3)	333	0 (0,0)	336	7,46 (0,15; 375,77)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Zwłóknienie podsiatkówkowe	0 (0,0)	333	1 (0,3)	336	0,14 (0,0027; 6,88)	-0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			0 (0,0)	331	0 (0,0)	326	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Zapalenie błony naczyniowej oka	1 (0,3)	333	0 (0,0)	336	7,46 (0,15; 375,77)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			0 (0,0)	331	1 (0,3)	326	0,13 (0,0026; 6,72)	-0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE

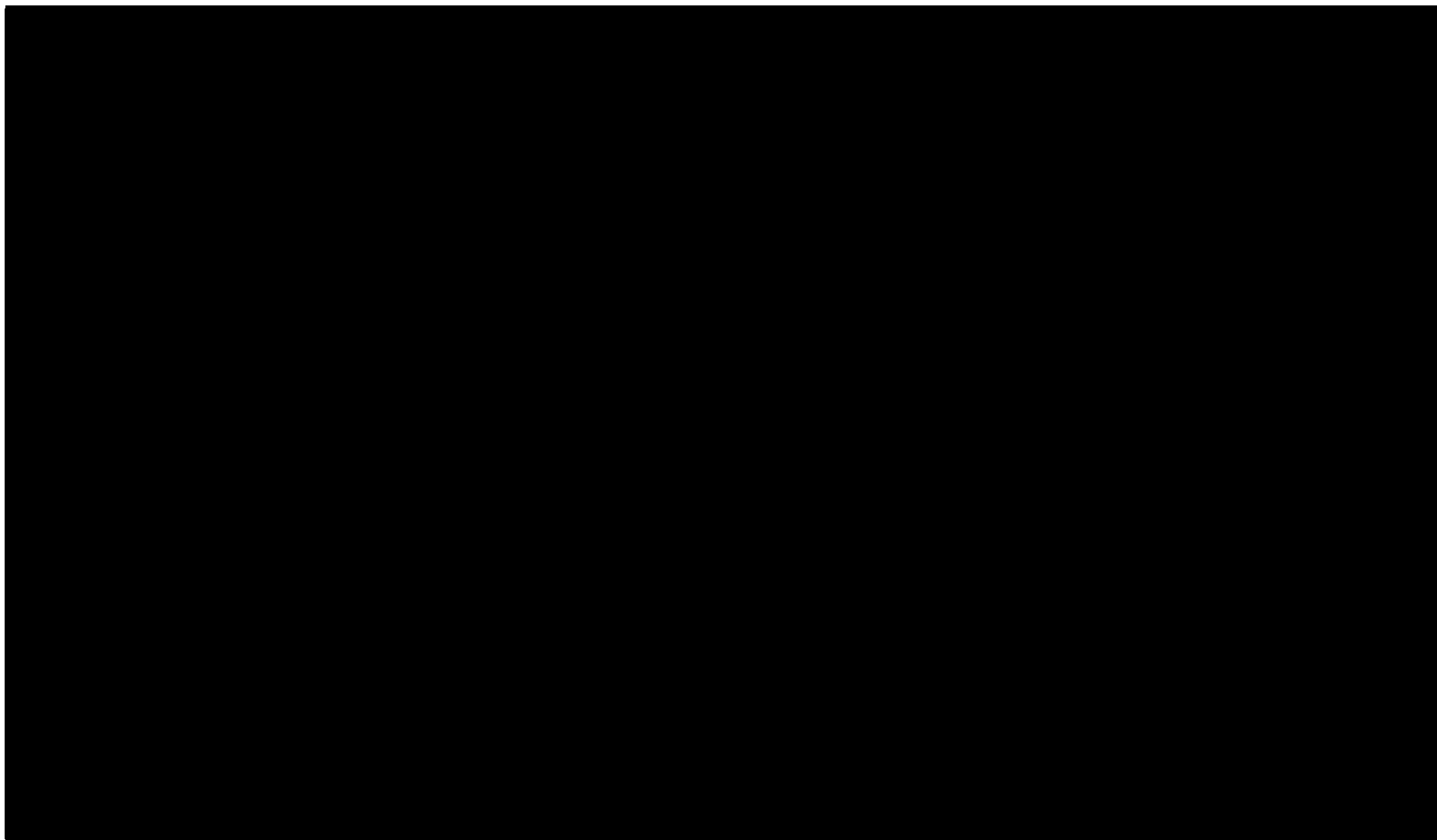
Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
TENAYA (Heier 2022)		Wirusowe zapalenie błony naczyniowej oka	1 (0,3)	333	0 (0,0)	336	7,46 (0,15; 375,77)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE	
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	0 (0,0)	326	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
TENAYA (Heier 2022)		Zaćma	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
LUCERNE (Heier 2022)			1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE	
TENAYA (Heier 2022)		Zaćma korowa	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	1 (0,3)	326	0,13 (0,0026; 6,72)	-0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE	
TENAYA (Heier 2022)		Obrzęk rogówki	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	1 (0,3)	326	0,13 (0,0026; 6,72)	-0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE	
TENAYA (Heier 2022)		Alergia oczu (alergiczne zapalenie spojówek)	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	1 (0,3)	326	0,13 (0,0026; 6,72)	-0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE	
TENAYA (Heier 2022)		Krwotok do ciała szklistego	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	1 (0,3)	326	0,13 (0,0026; 6,72)	-0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE	
TENAYA (Heier 2022)		Zapalenie ciała szklistego	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
LUCERNE (Heier 2022)			1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE	
OAESI związane z IOI o ciężkim stopniu nasilenia										
TENAYA (Heier 2022)		48 tyg.	Otarcie rogówki	0 (0,0)	333	1 (0,3)	336	0,14 (0,0027; 6,88)	-0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)				0 (0,0)	331	0 (0,0)	326	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)			Wirusowe zapalenie naczyniówki	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)				1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)			Zapalenie wnętrza gałki ocznej	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)	0 (0,0)			331	1 (0,3)	326	0,13 (0,0026; 6,72)	-0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE	
OAESI wymagający interwencji chirurgicznej lub medycznej, aby zapobiec trwałej utracie wzroku										
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	Progresja nAMD	0 (0,0)	333	1 (0,3)	336	0,14 (0,0027; 6,88)	-0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE	

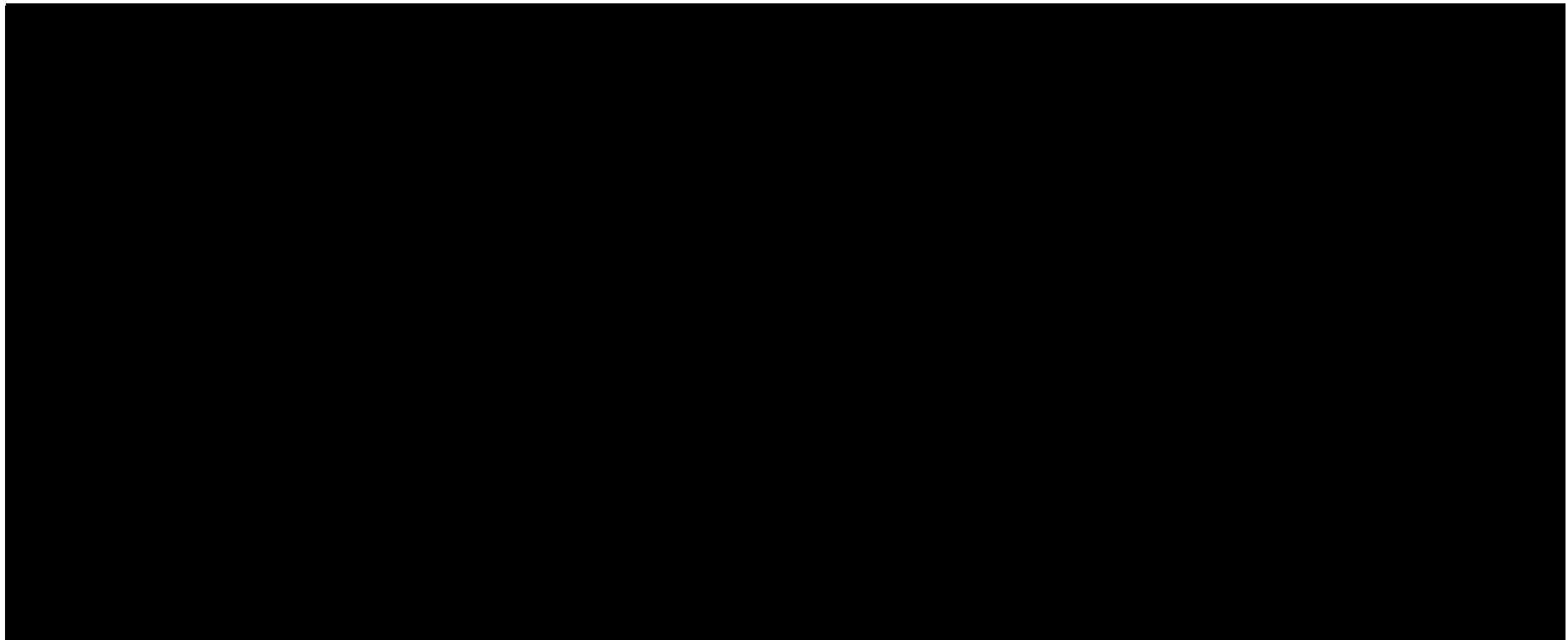
Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	0 (0,0)	326	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Tabela 38.









5.3.4. Zdarzenia niepożądane

5.3.4.1. OAE

Często występujące oczne zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku badanego oka były zgodne ze zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi u chorych z nAMD, którzy otrzymali terapię doszkliskową.

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* ≥ 1 OAE wystąpiły odpowiednio u 36,3% i 40,2% chorych w grupie FAR oraz odpowiednio u 38,1% i 36,2% chorych w grupie AFL. Częstość występowania OAE była zbliżona w obu grupach. Częstość występowania poszczególnych ocznych zdarzeń niepożądanych w obu badaniach i grupach terapeutycznych nie przekroczyła 9%. Z kolei ≥ 1 TROAE wystąpiło odpowiednio u 2,7% i 3,0% chorych w grupie FAR oraz u 2,7% i 2,5% chorych w grupie AFL. Natomiast częstość występowania zdarzeń IOI wyniosła odpowiednio 1,5% i 2,4% chorych w grupie FAR oraz 0,6% i 1,8% chorych w grupie AFL. We wszystkich analizowanych punktach końcowych Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* w żadnej z badanych grup nie zgłoszono takich zdarzeń niepożądanych jak zapalenie naczyń siatkówki, niedrożność żyły siatkówki i niedrożność tętnicy siatkówki.



Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 39.
Częstość występowania OAE w czasie 48 tygodni

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane									
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	48 tyg.	≥1 OAE	121 (36,3)	333	128 (38,1)	336	0,93 (0,68; 1,27)	-0,02 (-0,09; 0,06)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			133 (40,2)	331	118 (36,2)	326	1,18 (0,86; 1,62)	0,04 (-0,03; 0,11)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		≥1 TROAE	9 (2,7)	333	9 (2,7)	336	1,01 (0,40; 2,57)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			10 (3,0)	331	8 (2,5)	326	1,24 (0,48; 3,18)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		≥1 zdarzenie IOI ¹⁷	5 (1,5)	333	2 (0,6)	336	2,55 (0,49; 13,21)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			8 (2,4)	331	6 (1,8)	326	1,32 (0,45; 3,85)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
Zaburzenia w obrębie oka (OAE)									
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	48 tyg.	Krwotok spojówkowy	19 (5,7)	333	22 (6,5)	336	0,86 (0,46; 1,63)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			26 (7,9)	331	29 (8,9)	326	0,87 (0,50; 1,52)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Progresja nAMD	14 (4,2)	333	18 (5,4)	336	0,78 (0,38; 1,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			24 (7,3)	331	20 (6,1)	326	1,20 (0,65; 2,21)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Odlączenie ciała szklстого	11 (3,3)	333	10 (3,0)	336	1,11 (0,47; 2,66)	0,0033 (-0,02; 0,03)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			11 (3,3)	331	10 (3,1)	326	1,09 (0,45; 2,59)	0,0026 (-0,02; 0,03)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Męty w ciele szklстым	13 (3,9)	333	7 (2,1)	336	1,91 (0,75; 4,85)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			7 (2,1)	331	4 (1,2)	326	1,74 (0,50; 6,00)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Ból oka	7 (2,1)	333	11 (3,3)	336	0,63 (0,24; 1,66)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			10 (3,0)	331	9 (2,8)	326	1,10 (0,44; 2,74)	0,0026 (-0,02; 0,03)	NIE

¹⁷ Obejmuje ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TENAYA (Heier 2022)		Suchość oka	7 (2,1)	333	14 (4,2)	336	0,49 (0,20; 1,24)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			6 (1,8)	331	8 (2,5)	326	0,73 (0,25; 2,14)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Zaćma	10 (3,0)	333	7 (2,1)	336	1,46 (0,55; 3,87)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			10 (3,0)	331	7 (2,1)	326	1,42 (0,53; 3,78)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego	8 (2,4)	333	8 (2,4)	336	1,01 (0,37; 2,72)	0,0002 (-0,02; 0,02)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			9 (2,7)	331	7 (2,1)	326	1,27 (0,47; 3,46)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki	9 (2,7)	333	6 (1,8)	336	1,53 (0,54; 4,34)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			10 (3,0)	331	3 (0,9)	326	3,35 (0,91; 12,30)	0,02 (-0,0001; 0,04)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Postać sucha AMD ¹⁸	5 (1,5)	333	7 (2,1)	336	0,72 (0,23; 2,28)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			3 (0,9)	331	1 (0,3)	326	2,97 (0,31; 28,73)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Uczucie obecności ciała obcego w oczach	5 (1,5)	333	6 (1,8)	336	0,84 (0,25; 2,77)	-0,0028 (-0,02; 0,02)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			5 (1,5)	331	7 (2,1)	326	0,70 (0,22; 2,23)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Zapalenie rogówki punkcikowate	5 (1,5)	333	5 (1,5)	336	1,01 (0,29; 3,52)	0,0001 (-0,02; 0,02)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			4 (1,2)	331	8 (2,5)	326	0,49 (0,14; 1,63)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Zator tętnicy siatkówki	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			1 (0,3) ¹⁹	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE

¹⁸ Zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz terminologii MedDRA postać sucha AMD obejmuje zgłaszane przez badaczy pogorszenia suchej postaci AMD

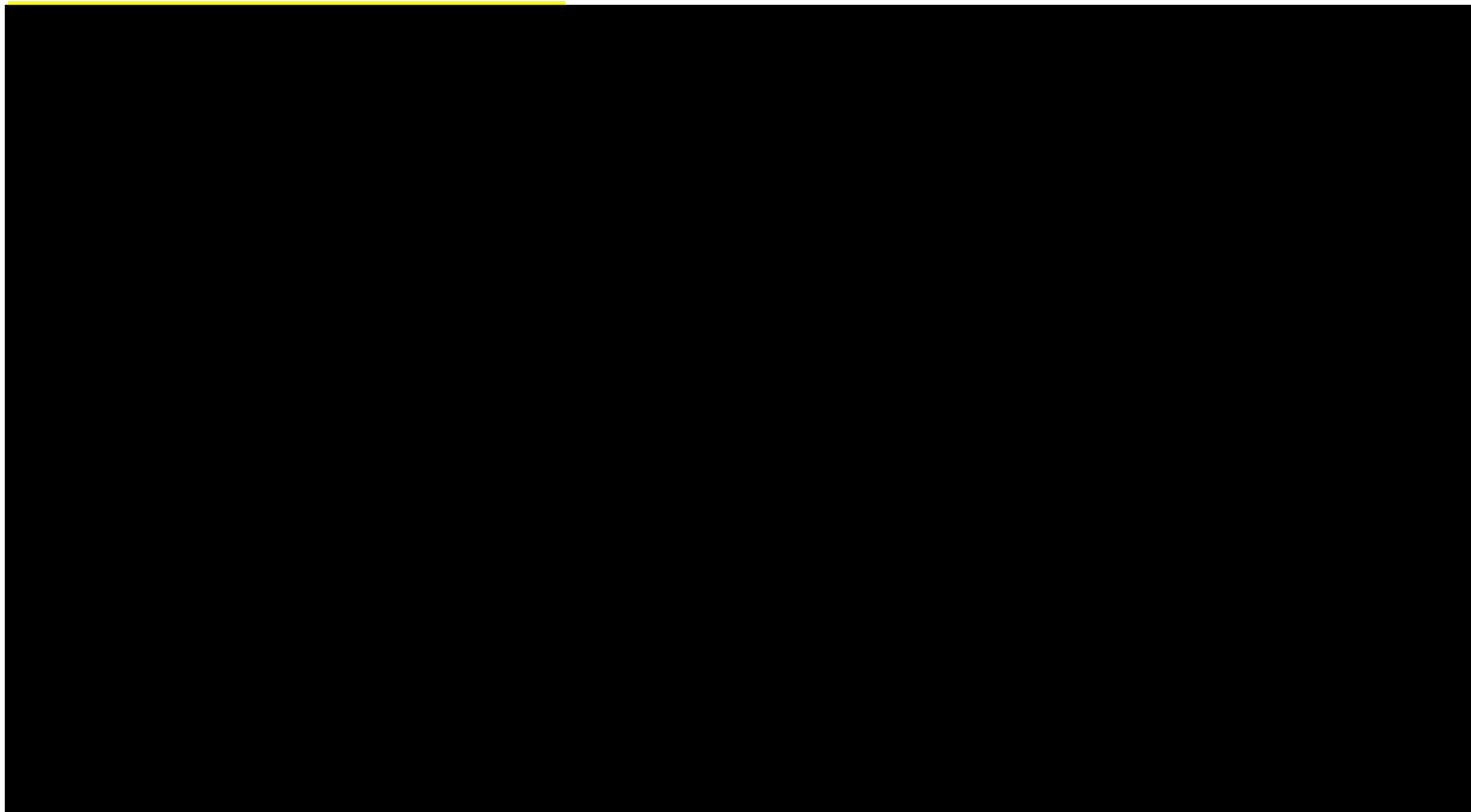
¹⁹ Płytką Hollenhorsta

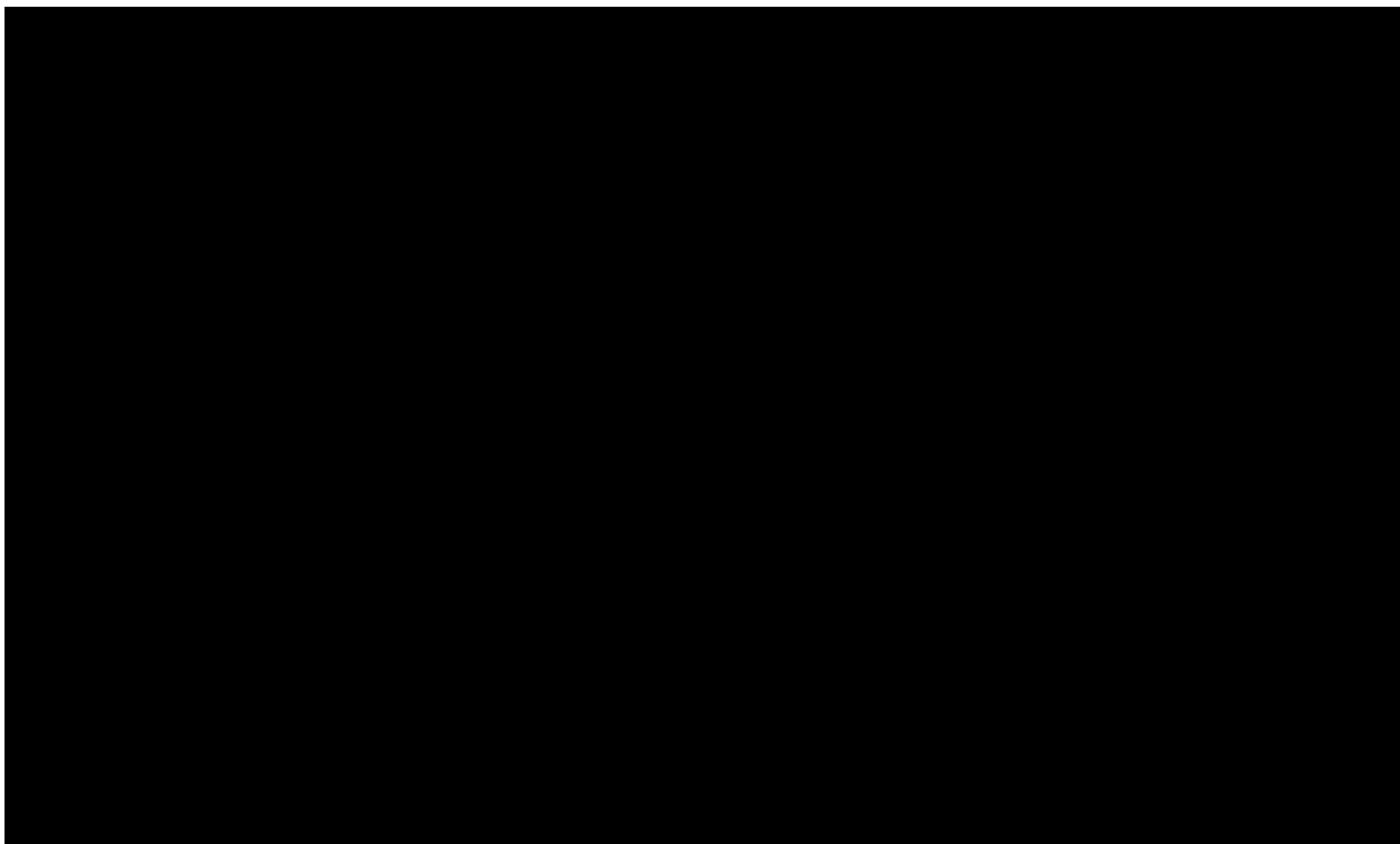
Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TENAYA (Heier 2022)	Zdarzenie IOI	Zapalenie tęczówki	2 (0,6)	333	1 (0,3)	336	2,02 (0,18; 22,43)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			1 (0,3)	331	1 (0,3)	326	0,98 (0,06; 15,81)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Zapalenie błony naczyniowej oka ²⁰	1 (0,3) ²¹	333	1 (0,3)	336	1,01 (0,06; 16,20)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			1 (0,3) ²¹	331	1 (0,3) ²¹	326	0,98 (0,06; 15,81)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Osady na rogówce	1 (0,3)	333	0 (0,0)	336	7,46 (0,15; 375,77)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	0 (0,0)	326	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Zapalenie ciała szklistego	1 (0,3)	333	0 (0,0)	336	7,46 (0,15; 375,77)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			2 (0,6)	331	1 (0,3)	326	1,98 (0,18; 21,90)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			3 (0,9)	331	2 (0,6)	326	1,48 (0,25; 8,93)	0,0029 (-0,01; 0,02)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Wirusowe zapalenie naczyń i siatkówki	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			1 (0,3) ²¹	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Zapalenie po wykonaniu zabiegu	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	1 (0,3)	326	0,13 (0,0026; 6,72)	-0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE

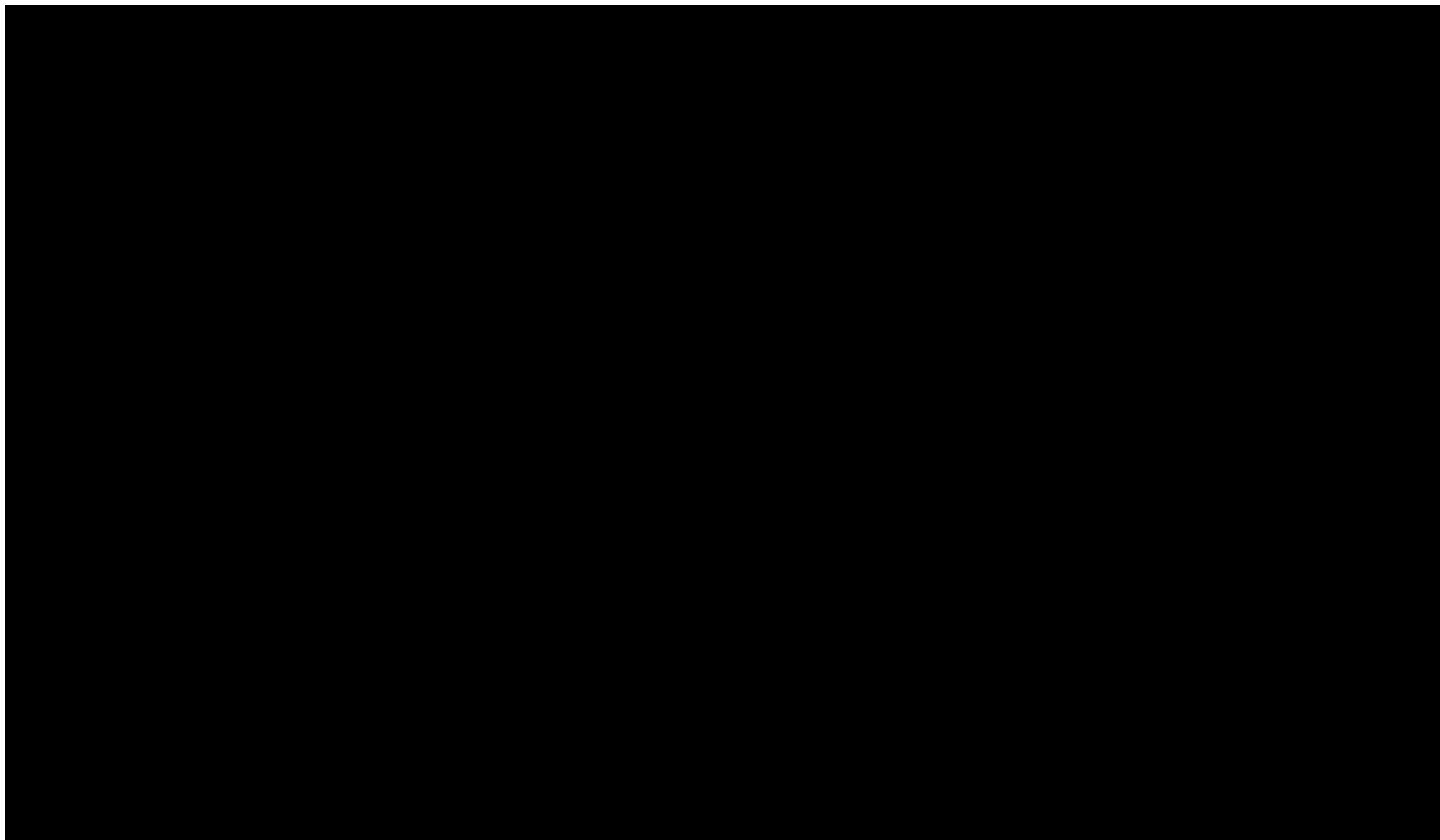
²⁰ Zgłaszano zdarzenia IOI o ciężkim stopniu nasilenia, pozostałe miały nasilenie łagodne lub umiarkowane

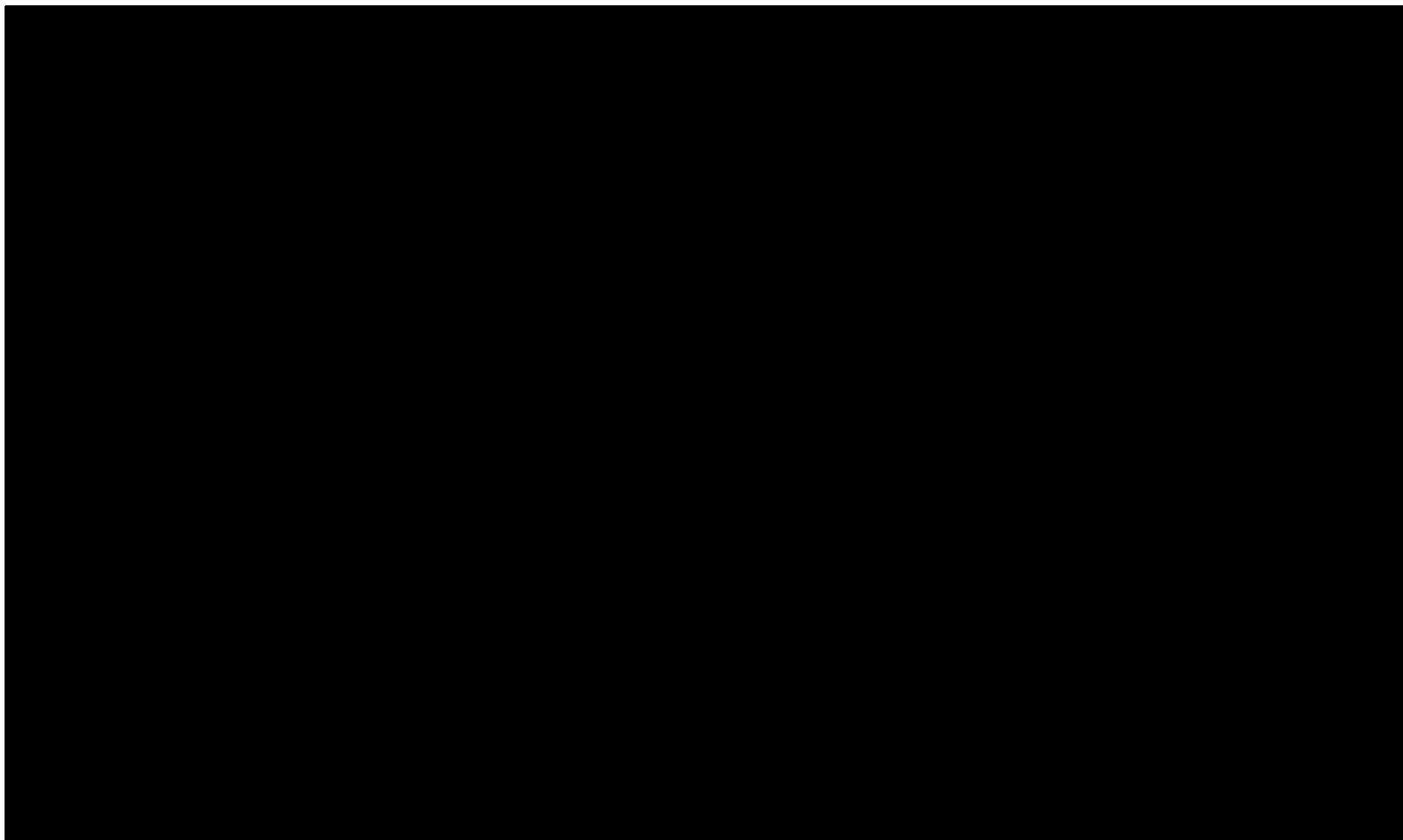
²¹ Zdarzenie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia

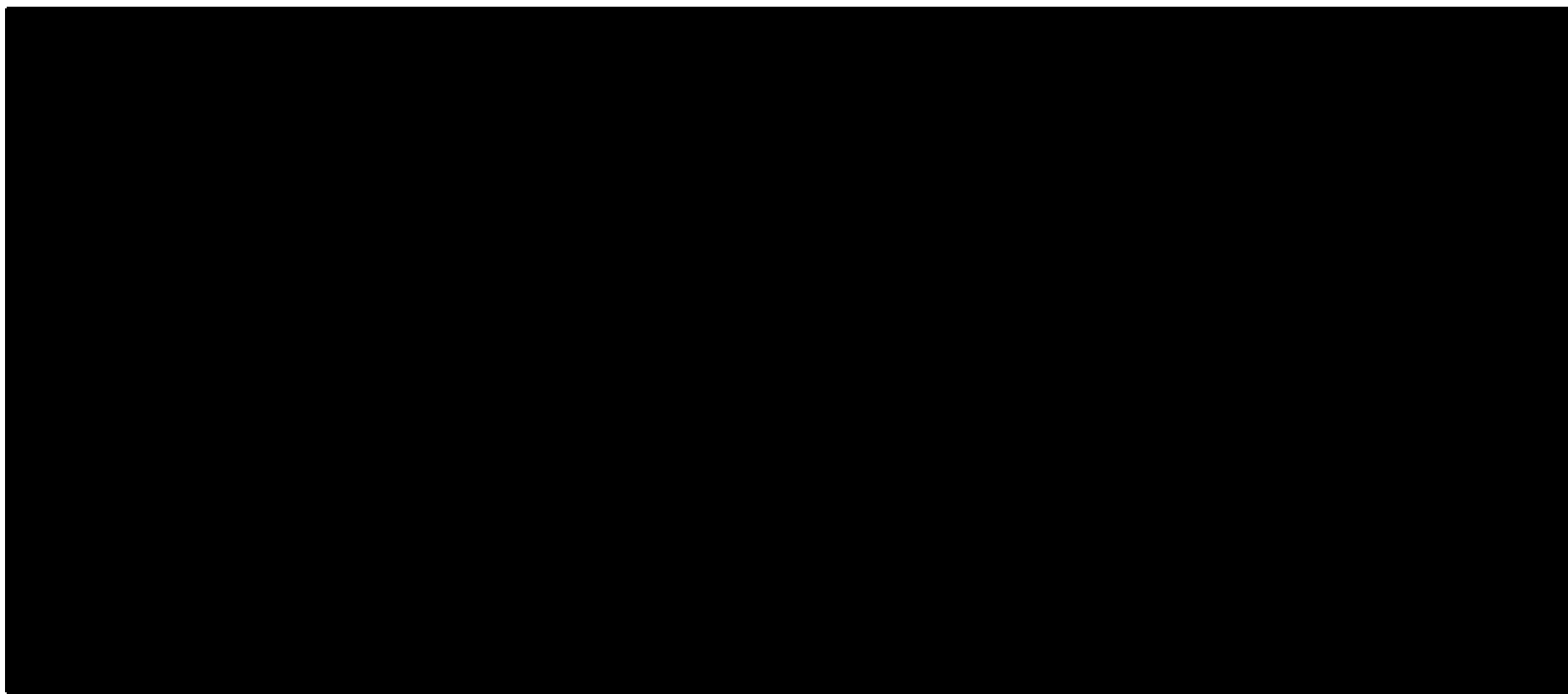
Tabela 40.











5.3.4.2. Non-OAE

Często występujące non-OAE były podobne i występowały z podobną częstością w obu grupach terapeutycznych w obu badaniach. Nie zgłoszono obaw dotyczących bezpieczeństwa interwencji badanej.

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* ≥ 1 non-OAE wystąpiły odpowiednio u 52,3% i 52,0% chorych w grupie FAR oraz odpowiednio u 51,8% i 58,0% chorych w grupie AFL. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Częstość występowania poszczególnych innych niż oczne zdarzeń niepożądanych w obu badaniach i grupach terapeutycznych nie przekroczyła 9%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w większości przypadków. W grupie AFL istotnie statystycznie częściej raportowano duszność (jedynie w badaniu *LUCERNE*, 1 chory w grupie FAR vs. 7 chorych w grupie AFL) oraz biegunkę (jedynie w badaniu *TENAYA*, 2 chorych w grupie FAR vs. 9 chorych w grupie AFL).



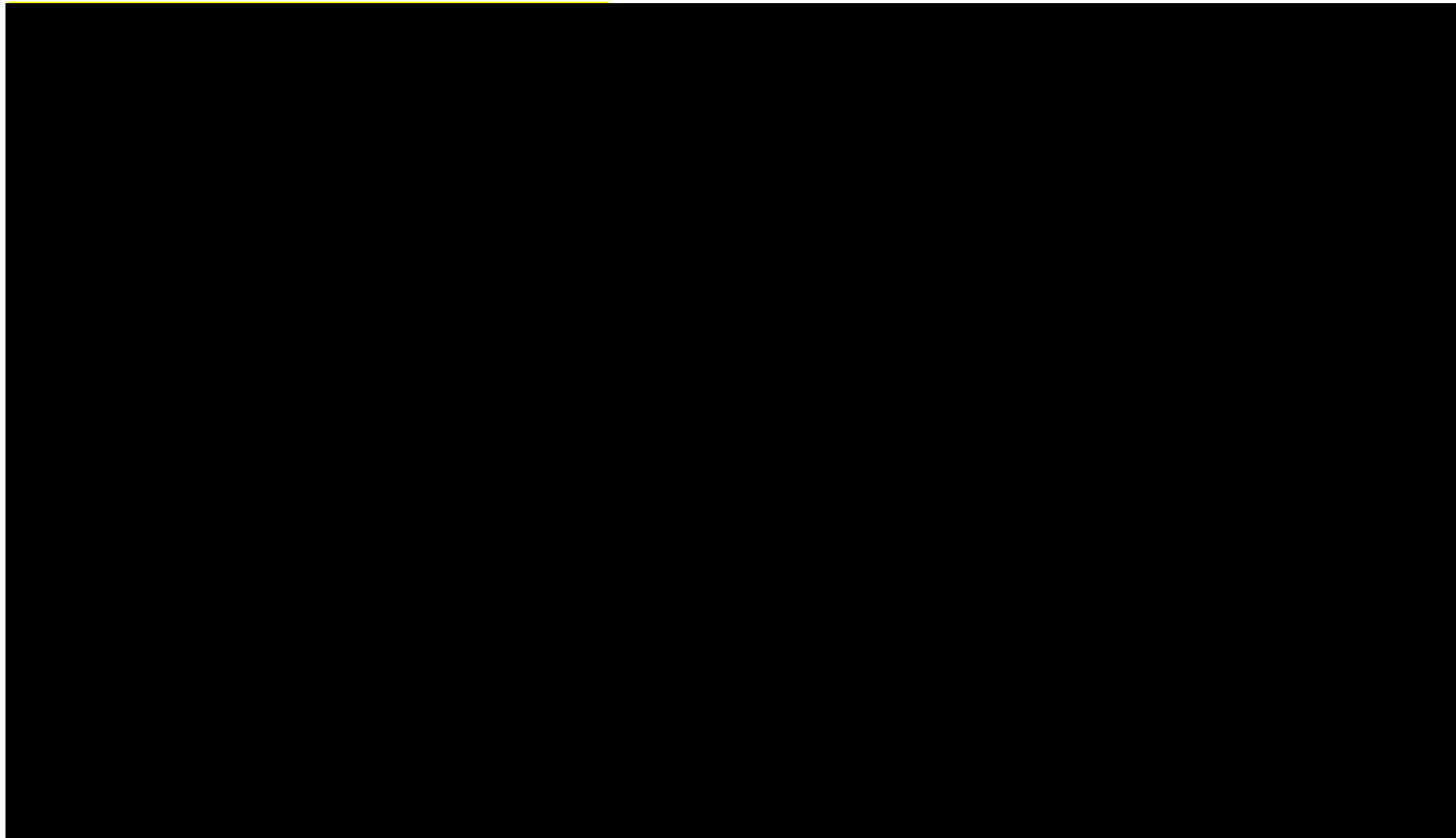
Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

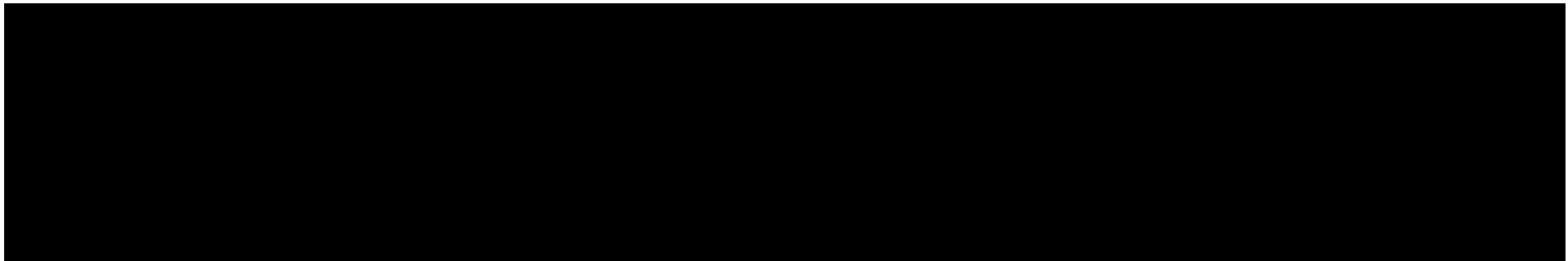
Tabela 41.
Częstość występowania non-OAE w czasie 48 tygodni

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zdarzenia niepożądane											
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	48 tyg.	≥1 non-OAE	174 (52,3)	333	174 (51,8)	336	1,02 (0,75; 1,38)	0,00 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE	
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			172 (52,0)	331	189 (58,0)	326	0,78 (0,58; 1,07)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	48 tyg.	Zapalenie błony śluzowej nosa, zatok i gardła	18 (5,4)	333	28 (8,3)	336	0,63 (0,34; 1,16)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE	
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			24 (7,3)	331	16 (4,9)	326	1,51 (0,79; 2,91)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE	
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Zakażenie dróg moczowych	17 (5,1)	333	10 (3,0)	336	1,75 (0,79; 3,89)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE	
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			10 (3,0)	331	11 (3,4)	326	0,89 (0,37; 2,13)	-0,0035 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Zapalenie oskrzeli	9 (2,7)	333	4 (1,2)	336	2,31 (0,70; 7,56)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			8 (2,4)	331	5 (1,5)	326	1,59 (0,51; 4,91)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (1,8)	333	6 (1,8)	336	1,01 (0,32; 3,16)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			9 (2,7)	331	11 (3,4)	326	0,80 (0,33; 1,96)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Grypa	3 (0,9)	333	5 (1,5)	336	0,60 (0,14; 2,54)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			8 (2,4)	331	4 (1,2)	326	1,99 (0,59; 6,69)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Zapalenie zatok	6 (1,8)	333	5 (1,5)	336	1,21 (0,37; 4,02)	0,0031 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			7 (2,1)	331	6 (1,8)	326	1,15 (0,38; 3,47)	0,0027 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
Zaburzenia układu nerwowego											
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		48 tyg.	Zawroty głowy	8 (2,4)	333	4 (1,2)	336	2,04 (0,61; 6,85)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>	3 (0,9)			331	4 (1,2)	326	0,74 (0,16; 3,32)	-0,0032 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	Ból głowy		7 (2,1)	333	5 (1,5)	336	1,42 (0,45; 4,52)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
LUCERNE (Heier 2022)			8 (2,4)	331	6 (1,8)	326	1,32 (0,45; 3,85)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	Nadciśnienie	16 (4,8)	333	7 (2,1)	336	2,37 (0,96; 5,84)	0,03 (-0,0004; 0,05)	n/d	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			8 (2,4)	331	9 (2,8)	326	0,87 (0,33; 2,29)	-0,0034 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	Duszność	0 (0,0)	333	1 (0,3)	336	0,14 (0,0027; 6,88)	-0,0030 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			1 (0,3)	331	7 (2,1)	326	0,14 (0,02; 1,13)	-0,02 (-0,04; -0,0016)	50 (25; 625)	TAK
Zaburzenia żołądka i jelit										
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	Biegunka	2 (0,6)	333	9 (2,7)	336	0,22 (0,05; 1,02)	-0,02 (-0,04; -0,0016)	50 (25; 625)	TAK
LUCERNE (Heier 2022)			4 (1,2)	331	2 (0,6)	326	1,98 (0,36; 10,89)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	Ból stawów	11 (3,3)	333	6 (1,8)	336	1,88 (0,69; 5,14)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			9 (2,7)	331	5 (1,5)	326	1,79 (0,59; 5,41)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Ból pleców	7 (2,1)	333	10 (3,0)	336	0,70 (0,26; 1,86)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			5 (1,5)	331	1 (0,3)	326	4,98 (0,58; 42,90)	0,01 (-0,0024; 0,03)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	Upadek	4 (1,2)	333	10 (3,0)	336	0,40 (0,12; 1,28)	-0,02 (-0,04; 0,0039)	n/d	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			8 (2,4)	331	9 (2,8)	326	0,87 (0,33; 2,29)	-0,0034 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

Tabela 42.





5.3.5. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Ogólnie FAR był dobrze tolerowany, o czym świadczy mała częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w ramach obu badań do 48. tygodnia.

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* ≥ 1 AE prowadzące do przerwania leczenia wystąpiło odpowiednio u 0,9% i 2,4% chorych w grupie FAR oraz odpowiednio u 0,9% i 0,3% chorych w grupie AFL. Częstość występowania poszczególnych kategorii AE prowadzących do przerwania leczenia nie różniła się istotnie statystycznie między grupą badaną a grupą kontrolną. Nie stwierdzono także rozbieżności między badaniami *TENAYA* i *LUCERNE*.



Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

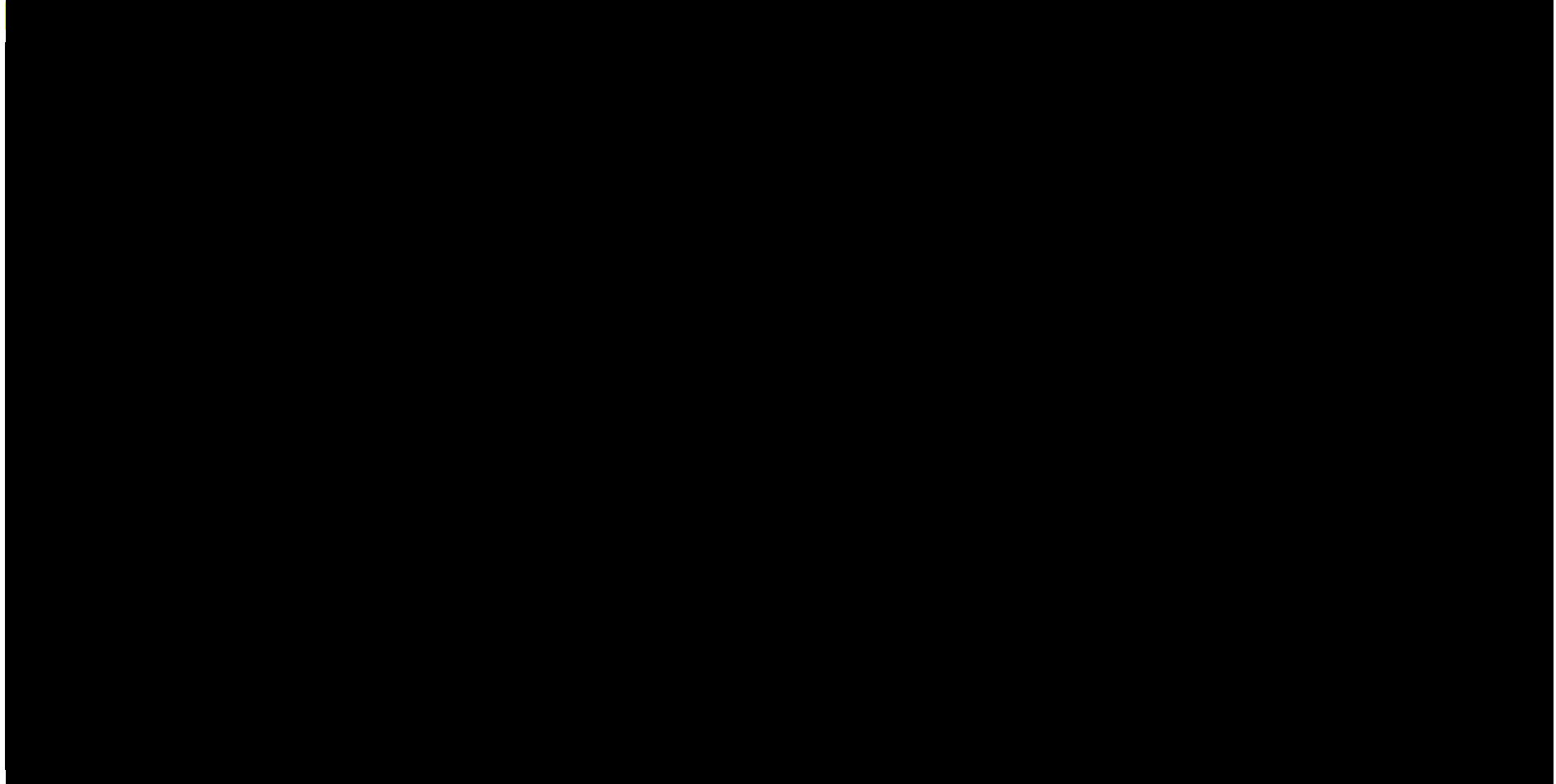
Tabela 43.

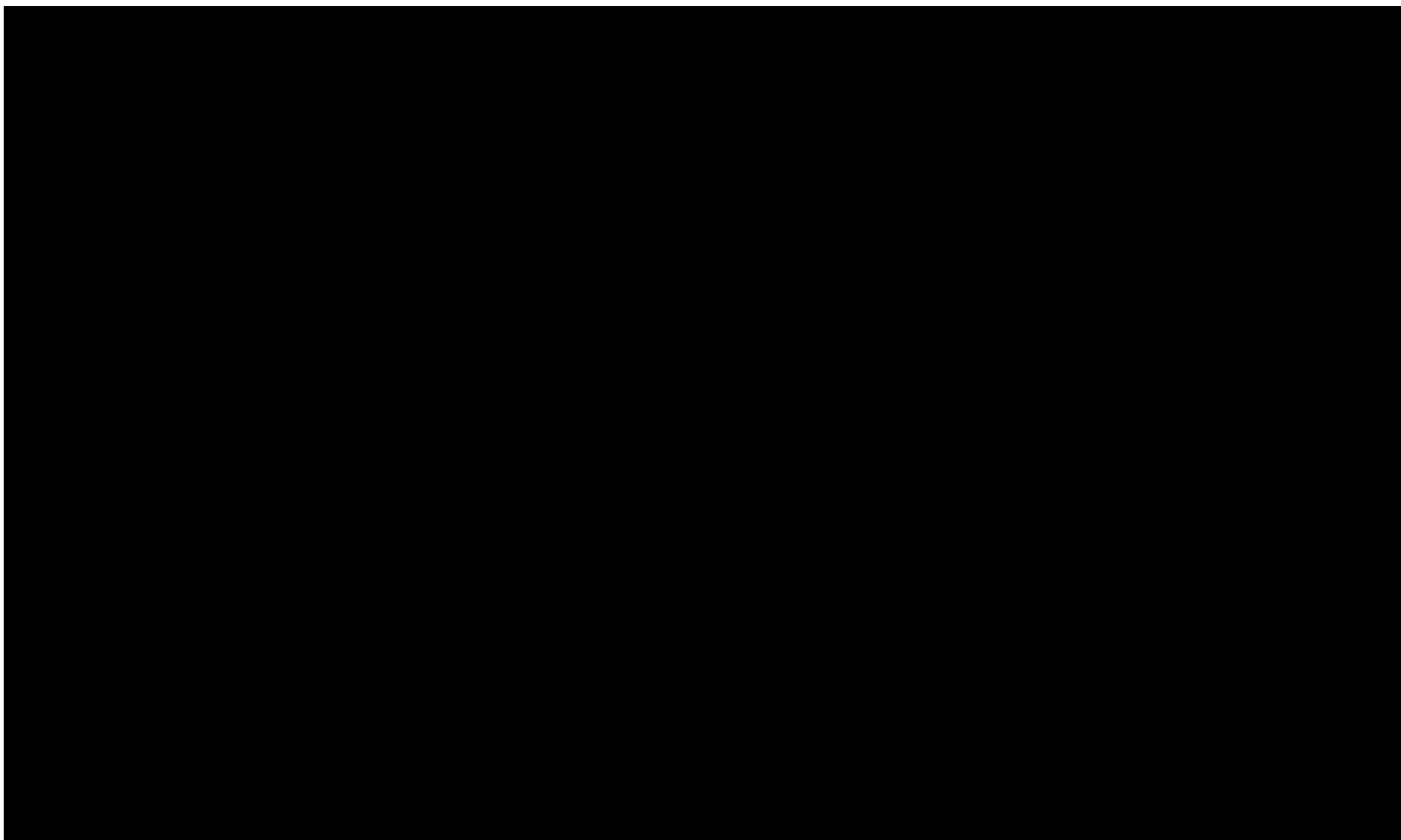
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w czasie 48 tygodni

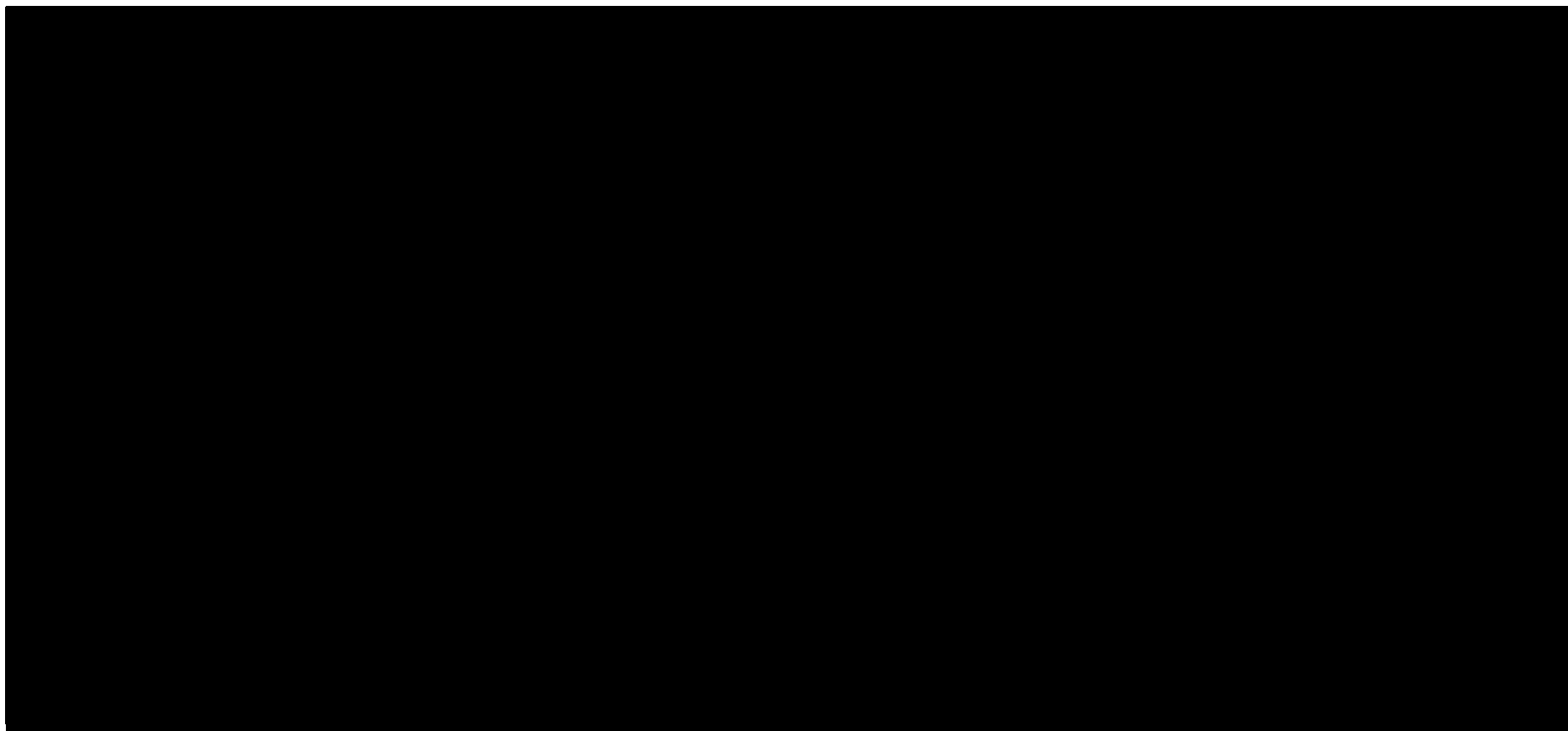
Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia										
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	48 tyg.	≥1 AE prowadzące do przerwania leczenia	3 (0,9)	333	3 (0,9)	336	1,01 (0,20; 5,04)	0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			8 (2,4)	331	1 (0,3)	326	8,05 (1,00; 64,73)	0,02 (0,0035; 0,04)	50 (25; 285)	TAK
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	48 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	333	3 (0,9)	336	0,14 (0,01; 1,31)	-0,01 (-0,02; 0,0027)	n/d	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			0 (0,0)	331	0 (0,0)	326	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	48 tyg.	Ogółem	1 (0,3)	333	0 (0,0)	336	7,46 (0,15; 375,77)	0,0030 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			2 (0,6)	331	0 (0,0)	326	7,30 (0,46; 116,97)	0,01 (-0,0042; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	48 tyg.	Ogółem	1 (0,3)	333	0 (0,0)	336	7,46 (0,15; 375,77)	0,0030 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			5 (1,5)	331	1 (0,3)	326	4,98 (0,58; 42,90)	0,01 (-0,0024; 0,03)	n/d	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Progresja nAMD	1 (0,3)	333	0 (0,0)	336	7,46 (0,15; 375,77)	0,0030 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			0 (0,0)	331	0 (0,0)	326	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>				0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
LUCERNE (Heier 2022)		Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki	1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Zapalenie błony naczyniowej oka	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			1 (0,3)	331	1 (0,3)	326	0,98 (0,06; 15,81)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Zapalenie ciała szklistego	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
TENAYA (Heier 2022)		Odłączenie ciała szklistego	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	333	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			1 (0,3)	331	0 (0,0)	326	7,28 (0,14; 366,84)	0,0030 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	Ogółem	1 (0,3)	333	0 (0,0)	336	7,46 (0,15; 375,77)	0,0030 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
LUCERNE (Heier 2022)			0 (0,0)	331	0 (0,0)	326	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Tabela 44.







5.3.6. Zdarzenia APTC

Częstość występowania zdarzeń APTC była niska i zasadniczo podobna w badaniach i grupach terapeutycznych. W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* ≥ 1 zdarzenie APTC wystąpiły odpowiednio u 0,9% i 1,2% chorych w grupie FAR oraz odpowiednio u 0,9% i 0,9% chorych w grupie AFL.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w żadnym z ocenianych zdarzeń APTC (zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nie prowadzący do zgonu oraz udar nie prowadzący do zgonu), a ich częstość występowania nie przekroczyła 1%.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 45.
Częstość występowania zdarzeń APTC w czasie 48 tygodni

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR		AFL		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia APTC²³									
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>	48 tyg.	≥1 zdarzenie APTC	3 (0,9)	333	3 (0,9)	336	1,01 (0,20; 5,04)	0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			4 (1,2)	331	3 (0,9)	326	1,32 (0,29; 5,93)	0,0029 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Udar nie prowadzący do zgonu	0 (0,0)	333	1 (0,3)	336	0,14 (0,0027; 6,88)	-0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			2 (0,6)	331	0 (0,0)	326	7,30 (0,46; 116,97)	0,01 (-0,0042; 0,02)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Zawał serca nie prowadzący do zgonu	1 (0,3)	333	1 (0,3)	336	1,01 (0,06; 16,20)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			2 (0,6)	331	1 (0,3)	326	1,98 (0,18; 21,90)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>TENAYA (Heier 2022)</i>		Zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych	2 (0,6)	333	1 (0,3)	336	2,02 (0,18; 22,43)	0,0030 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>LUCERNE (Heier 2022)</i>			0 (0,0)	331	2 (0,6)	326	0,13 (0,01; 2,13)	-0,01 (-0,02; 0,0042)	NIE

²³ Zdarzenia APTC były rozstrzygane przez komisję zewnętrzną, wszystkie inne zdarzenia zostały zgłoszone przez badacza

5.4. Bezpieczeństwo FAR vs RAN

Analizę bezpieczeństwa FAR w porównaniu z RAN w populacji chorych na nAMD przeprowadzono na podstawie randomizowanych badań *AVENUE* i *STAIRWAY*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym:
 - ciężkie oczne zdarzenia niepożądane (OSAE);
 - ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż oczne (non-OSAE);
- zdarzenia niepożądane, w tym:
 - oczne zdarzenia niepożądane (OAE);
 - zdarzenia niepożądane inne niż oczne (non-OAE);
- sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane określone zgodnie z *Anti Platelet Trialists' Collaboration* (zdarzenia APTC), obejmujące zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nie prowadzący do zgonu oraz udar nie prowadzący do zgonu.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.4.1. Zgony

W badaniu *AVENUE* zarówno w grupie FAR Q8W, jak i w grupie RAN nie odnotowano żadnego zgonu, w tym zgonu w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznaney przyczyny.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46.
Częstość występowania zgonów – FAR Q8W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q8W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgon									
<i>AVENUE</i> (Sahni 2020)	36 tyg.	Zgon	0 (0,0)	46	0 (0,0)	67	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q8W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Zgon w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznannej przyczyny	0 (0,0)	46	0 (0,0)	67	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE

W badaniu *STAIRWAY* zgon w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznannej przyczyny zgłoszono u jednego chorego w grupie FAR Q12W (udar niedokrwienny) i u żadnego chorego w grupie RAN. W żadnej z grup nie zgłoszono zgonu z przyczyny innej niż w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznannej przyczyny.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Częstość występowania zgonów – FAR Q12W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q12W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgon									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	Zgon*	0 (0,0)	24	0 (0,0)	16	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
		Zgon w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznannej przyczyny	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE

*zgon z przyczyny innej niż w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznannej przyczyny

W badaniu *STAIRWAY*, zarówno w grupie FAR Q16W, jak i w grupie RAN nie odnotowano żadnego zgonu w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznannej przyczyny. Z kolei w przypadku zgonu z przyczyny innej niż w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznannej przyczyny 2 zgony z powodu posocznicy i nowotworu przerzutowego zgłoszono w grupie FAR Q16W i żadnego w grupie RAN.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48.
Częstość występowania zgonów – FAR Q16W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q16W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgon									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Zgon*	2 (6,5)	31	0 (0,0)	16	4,71 (0,24; 90,64)	0,06 (-0,06; 0,19)	NIE
		Zgon w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznanego przyczyny	0 (0,0)	31	0 (0,0)	16	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE

*zgon z przyczyny innej niż w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznanego przyczyny

5.4.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

5.4.2.1. OSAE

Zarówno w badaniu *AVENUE*, jak i w badaniu *STAIRWAY* nie zgłoszono występowania OSAE zarówno w grupie badanej (FAR Q8W, FAR Q12W, FAR Q16W) ani w grupie kontrolnej (RAN).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Częstość występowania OSAE – FAR Q8W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q8W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>AVENUE</i> (Sahni 2020)	36 tyg.	≥1 OSAE	0 (0,0)	46	0 (0,0)	67	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE

Tabela 50.
Częstość występowania OSAE – FAR Q12W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q12W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>STAIRWAY</i> (Khanani 2020)	52 tyg.	≥1 OSAE	0 (0,0)	24	0 (0,0)	16	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE

Tabela 51.
Częstość występowania OSAE – FAR Q16W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q16W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	≥1 OSAE	0 (0,0)	31	0 (0,0)	16	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE

5.4.2.2. Non-OSAE

W badaniu *AVENUE* ≥1 non-OSAE wystąpiło u 8,7% chorych w grupie FAR Q8W oraz u 13,4% chorych w grupie RAN. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52.
Częstość występowania non-OSAE – FAR Q8W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q8W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>AVENUE (Sahni 2020)</i>	36 tyg.	≥1 non-OSAE	4 (8,7)	46	9 (13,4)	67	0,61 (0,18; 2,13)	-0,05 (-0,16; 0,07)	NIE

W badaniu *STAIRWAY* w grupie RAN nie zgłoszono żadnego non-OSAE, natomiast w grupie FAR Q8W zgłoszono 7 non-OSAE u 4 chorych: ostrą niewydolność lewej komory, chorobę wieńcową, upadek, ból głowy, udar niedokrwienny, zmiany stanu psychicznego i zawroty głowy. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53.
Częstość występowania non-OSAE – FAR Q12W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q12W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	≥1 non-OSAE	4 (16,7)	24	0 (0,0)	16	6,08 (0,76; 48,79)	0,17 (-0,0040; 0,34)	NIE
Zaburzenia psychiczne									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	Zmiany stanu psychicznego	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q12W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu nerwowego									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Ból głowy	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Zawroty głowy	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Udar niedokrwienny	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
Zaburzenia serca									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Ostra niewydolność lewej komory	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Choroba wieńcowa	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Upadek	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE

W badaniu STAIRWAY w grupie RAN nie zgłoszono żadnego non-OSAE, natomiast w grupie FAR Q8W zgłoszono 3 non-OSAE u 3 chorych: migotanie przedsionków, posocnicę oraz nowotwór przerzutowy. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.
Częstość występowania non-OSAE – FAR Q16W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q16W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	≥1 non-OSAE	3 (9,7)	31	0 (0,0)	16	4,88 (0,42; 56,08)	0,10 (-0,04; 0,23)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Posocznica	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Nowotwór przerzutowy	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
Zaburzenia serca									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Migotanie przedsionków	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE

5.4.3. Zdarzenia niepożądane

5.4.3.1. OAE

W badaniu *AVENUE* ≥ 1 OAE wystąpiło u 58,7% chorych w grupie FAR Q8W oraz u 41,8% chorych w grupie RAN. Częstość występowania OAE była zbliżona w obu grupach, a Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Najczęściej zgłaszanym OAE w obu grupach był krwotok spojówkowy (13,0% w grupie FAR Q8W vs. 19,4% w grupie RAN). Inne OAE zgłaszane u $\geq 10\%$ chorych obejmowały ból oka, który zgłoszono u 10,9% chorych w grupie FAR Q8W. Jedynie w przypadku podrażnienia oka stwierdzono istotną statystycznie różnicę między grupami (8,7% chorych w grupie FAR vs. żadnego w grupie RAN).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 55.
Częstość występowania OAE – FAR Q8W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q8W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
AVENUE (Sahni 2020)	36 tyg.	≥1 OAE	27 (58,7)	46	28 (41,8)	67	1,98 (0,92; 4,24)	0,17 (-0,02; 0,35)	n/d	NIE
		≥1 zdarzenie IOI ²⁴	0 (0,0)	46	3 (4,5)	67	0,18 (0,02; 1,83)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
AVENUE (Sahni 2020)	36 tyg.	Krwotok spojówkowy	6 (13,0)	46	13 (19,4)	67	0,62 (0,22; 1,78)	-0,06 (-0,20; 0,07)	n/d	NIE
		Ból oka	5 (10,9)	46	2 (3,0)	67	3,96 (0,73; 21,39)	0,08 (-0,02; 0,18)	n/d	NIE
		Podrażnienie oka	4 (8,7)	46	0 (0,0)	67	12,48 (1,65; 94,26)	0,09 (0,0004; 0,17)	11 (5; 2500)	TAK
		Odlączenie ciała szklistego	3 (6,5)	46	2 (3,0)	67	2,27 (0,36; 14,14)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
		Nasilone łzawienie	3 (6,5)	46	1 (1,5)	67	4,60 (0,46; 45,72)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE
		Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki	2 (4,3)	46	3 (4,5)	67	0,97 (0,16; 6,04)	-0,0013 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
		Męty w ciele szklistym	2 (4,3)	46	2 (3,0)	67	1,48 (0,20; 10,88)	0,01 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE

²⁴ Obejmuje wszystkie zdarzenia niepożądane, które mogą wskazywać na zapalenie wewnątrzgałkowe zgłoszone przez badacza, w tym obecność stanu zapalnego i obecność komórek w komorze przedniej o dowolnym nasileniu

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q8W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Niewyraźne widzenie	2 (4,3)	46	2 (3,0)	67	1,48 (0,20; 10,88)	0,01 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
		Zaćma	2 (4,3)	46	2 (3,0)	67	1,48 (0,20; 10,88)	0,01 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
		Zmniejszona ostrość wzroku	2 (4,3)	46	1 (1,5)	67	3,00 (0,26; 34,10)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
		Suchość oka	2 (4,3)	46	0 (0,0)	67	11,93 (0,70; 202,81)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
		Chroniczne zapalenie powiek	1 (2,2)	46	0 (0,0)	67	11,66 (0,22; 630,14)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		Stan zapalny w komorze przedniej	0 (0,0)	46	3 (4,5)	67	0,18 (0,02; 1,83)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
		Obecność komórek w komorze przedniej	0 (0,0)	46	2 (3,0)	67	0,18 (0,01; 3,10)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
		Zmętnienie torebki tylnej	0 (0,0)	46	2 (3,0)	67	0,18 (0,01; 3,10)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>AVENUE (Sahni 2020)</i>	36 tyg.	Nadciśnienie	3 (6,5)	46	2 (3,0)	67	2,27 (0,36; 14,14)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE

W badaniu *STAIRWAY* ≥ 1 OAE wystąpiło u 37,5% chorych w grupie FAR Q12W oraz u 50,0% chorych w grupie RAN. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Najczęściej zgłaszanym OAE w obu grupach był krwotok spojówkowy (20,8% w grupie FAR Q12W vs. 25,0% w grupie RAN). Inne OAE zgłaszane u $\geq 10\%$ chorych obejmowały ból oka, który zgłoszono u 12,5% chorych w grupie RAN. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego ze zgłoszonych OAE.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki

Tabela 56.
Częstość występowania OAE – FAR Q12W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q12W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	≥ 1 OAE	9 (37,5)	24	8 (50,0)	16	0,60 (0,17; 2,16)	-0,13 (-0,44; 0,19)	NIE
		≥ 1 zdarzenie IOI ²⁵	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
Zaburzenia w obrębie oka									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	Krwotok spojówkowy	5 (20,8)	24	4 (25,0)	16	0,79 (0,18; 3,54)	-0,04 (-0,31; 0,23)	NIE
		Ból oka	2 (8,3)	24	2 (12,5)	16	0,64 (0,08; 5,05)	-0,04 (-0,24; 0,15)	NIE
		Krwotok siatkówkowy	2 (8,3)	24	0 (0,0)	16	5,53 (0,31; 97,17)	0,08 (-0,06; 0,23)	NIE
		Neowaskularyzacja naczyń	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Podrażnienie oka	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Przewlekłe zapalenie gruczołu tarczowego	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Stan zapalny w komorze przedniej	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Świąd oka	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Zaćma	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE

²⁵ Obejmuje wszystkie zdarzenia niepożądane, które mogą wskazywać na zapalenie wewnątrzgałkowe zgłoszone przez badacza, w tym obecność stanu zapalnego i obecność komórek w komorze przedniej o dowolnym nasileniu

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q12W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Zmniejszona ostrość wzroku	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Dyskomfort w oku	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
		Krwotok do tarczy nerwu wzrokowego	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
		Krwotok w oku	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
		Nadciśnienie oczne	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
		Niewyraźne widzenie	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
		Męty w ciele szklistym	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
		Suchość oka	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	Otarcie spojówki	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
Badania diagnostyczne									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	Nieprawidłowości w badaniu okulistycznym	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
		Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE

W badaniu *STAIRWAY* ≥1 OAE wystąpiło u 35,5% chorych w grupie FAR Q16W oraz u 50,0% chorych w grupie RAN. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Najczęściej zgłaszanym OAE w obu grupach był krwotok spojówkowy (12,9% w grupie FAR Q16W vs. 25,0% w grupie RAN). Inne OAE zgłaszane u ≥10% chorych obejmowały ból oka, który zgłoszono u 12,5% chorych w grupie RAN. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego ze zgłoszonych OAE.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki

Tabela 57.
Częstość występowania OAE – FAR Q16W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q16W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	≥1 OAE	11 (35,5)	31	8 (50,0)	16	0,55 (0,16; 1,87)	-0,15 (-0,44; 0,15)	NIE
		≥1 zdarzenie IOI ²⁶	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
Zaburzenia w obrębie oka									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Krwotok spojówkowy	4 (12,9)	31	4 (25,0)	16	0,44 (0,09; 2,08)	-0,12 (-0,36; 0,12)	NIE
		Dyskomfort w oku	1 (3,2)	31	1 (6,3)	16	0,50 (0,03; 8,56)	-0,03 (-0,16; 0,10)	NIE
		Suchość oka	1 (3,2)	31	1 (6,3)	16	0,50 (0,03; 8,56)	-0,03 (-0,16; 0,10)	NIE
		Krwotok do ciała szklanego	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Uczucie obecności ciała obcego w oku	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Włóknienie podsiatkówkowe	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Zaćma	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Zapalenie tęczówki	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Zwyrodnienie plamki	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Zapalenie rogówki punkcikowate	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Ból oka	0 (0,0)	31	2 (12,5)	16	0,05 (0,0026; 0,96)	-0,13 (-0,30; 0,05)	NIE
		Krwotok w oku	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
		Krwotok do tarczy nerwu wzrokowego	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
		Nadciśnienie oczne	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
Niewyraźne widzenie	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE		

²⁶ Obejmuje wszystkie zdarzenia niepożądane, które mogą wskazywać na zapalenie wewnątrzgałkowe zgłoszone przez badacza, w tym obecność stanu zapalnego i obecność komórek w komorze przedniej o dowolnym nasileniu

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q16W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Męty w ciele szklistym	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
Zaburzenia naczyniowe									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	Tętniak	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	Otarcie spojówki	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
Badania diagnostyczne									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	Nieprawidłowości w badaniu okulistycznym	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
		Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE

5.4.3.2. Non-OAE

W badaniu *AVENUE* ≥ 1 non-OAE wystąpiło u 65,2% chorych w grupie FAR Q8W oraz u 55,2% chorych w grupie RAN. Częstość występowania non-OAE była zbliżona w obu grupach, a różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W przypadku większości zgłoszonych non-OAE różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Przypadki zapalenia błony śluzowej nosa, zatok i gardła oraz zakażenia dróg moczowych zgłaszano istotnie statystycznie częściej w grupie RAN (odpowiednio u 13,4% i 9,0% chorych) niż w grupie FAR Q8W (odpowiednio u 2,2% chorych i u żadnego chorego).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 58.
Częstość występowania non-OAE – FAR Q8W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q8W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>AVENUE (Sahni 2020)</i>	36 tyg.	≥1 non-OAE	30 (65,2)	46	37 (55,2)	67	1,52 (0,70; 3,30)	0,10 (-0,08; 0,28)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>AVENUE (Sahni 2020)</i>	36 tyg.	Zapalenie płuc	3 (6,5)	46	0 (0,0)	67	12,20 (1,19; 124,63)	0,07 (-0,01; 0,14)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (4,3)	46	1 (1,5)	67	3,00 (0,26; 34,10)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
		Zapalenie krtani	2 (4,3)	46	0 (0,0)	67	11,93 (0,70; 202,81)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
		Zapalenie błony śluzowej nosa, zatok i gardła	1 (2,2)	46	9 (13,4)	67	0,14 (0,02; 1,17)	-0,11 (-0,20; -0,02)	9 (5; 50)	TAK
		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (2,2)	46	3 (4,5)	67	0,47 (0,05; 4,71)	-0,02 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		Zapalenie zatok	1 (2,2)	46	2 (3,0)	67	0,72 (0,06; 8,21)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	46	6 (9,0)	67	0,17 (0,03; 0,91)	-0,09 (-0,17; -0,01)	11 (5; 100)	TAK
		Grypa	0 (0,0)	46	3 (4,5)	67	0,18 (0,02; 1,83)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie pęcherza	0 (0,0)	46	1 (1,5)	67	0,19 (0,0034; 10,00)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
		Ropień zęba	0 (0,0)	46	1 (1,5)	67	0,19 (0,0034; 10,00)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q8W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia psychiczne										
AVENUE (Sahni 2020)	36 tyg.	Niepokój	1 (2,2)	46	2 (3,0)	67	0,72 (0,06; 8,21)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
		Depresja	1 (2,2)	46	0 (0,0)	67	11,66 (0,22; 630,14)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		Bezsennaść	0 (0,0)	46	1 (1,5)	67	0,19 (0,0034; 10,00)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
AVENUE (Sahni 2020)	36 tyg.	Zawroty głowy	2 (4,3)	46	1 (1,5)	67	3,00 (0,26; 34,10)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
		Ból głowy	2 (4,3)	46	0 (0,0)	67	11,93 (0,70; 202,81)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia ucha i błędnika										
AVENUE (Sahni 2020)	36 tyg.	Zawrót głowy	1 (2,2)	46	0 (0,0)	67	11,66 (0,22; 630,14)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
AVENUE (Sahni 2020)	36 tyg.	Nadciśnienie	3 (6,5)	46	2 (3,0)	67	2,27 (0,36; 14,14)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
AVENUE (Sahni 2020)	36 tyg.	Zatkanie zatoki	2 (4,3)	46	2 (3,0)	67	1,48 (0,20; 10,88)	0,01 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
AVENUE (Sahni 2020)	36 tyg.	Biegunka	2 (4,3)	46	1 (1,5)	67	3,00 (0,26; 34,10)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q8W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>AVENUE (Sahni 2020)</i>	36 tyg.	Ból kończyny	2 (4,3)	46	2 (3,0)	67	1,48 (0,20; 10,88)	0,01 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
		Ból mięśniowo-szkieletowy	1 (2,2)	46	0 (0,0)	67	11,66 (0,22; 630,14)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		Ból pleców	0 (0,0)	46	1 (1,5)	67	0,19 (0,0034; 10,00)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
		Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa	0 (0,0)	46	1 (1,5)	67	0,19 (0,0034; 10,00)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>AVENUE (Sahni 2020)</i>	36 tyg.	Uczucie obecności ciała obcego	2 (4,3)	46	0 (0,0)	67	11,93 (0,70; 202,81)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
<i>AVENUE (Sahni 2020)</i>	36 tyg.	Zmniejszenie masy ciała	2 (4,3)	46	0 (0,0)	67	11,93 (0,70; 202,81)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>AVENUE (Sahni 2020)</i>	36 tyg.	Upadek	3 (6,5)	46	2 (3,0)	67	2,27 (0,36; 14,14)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE

W badaniu *STAIRWAY* ≥ 1 non-OAE wystąpiło u 58,3% chorych w grupie FAR Q12W oraz u 65,3% chorych w grupie RAN. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Nie stwierdzono ponadto istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego ze zgłoszonych non-OAE.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 59.
Częstość występowania non-OAE – FAR Q12W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q12W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	≥ 1 non-OAE	14 (58,3)	24	9 (65,3)	16	1,09 (0,30; 3,91)	0,02 (-0,29; 0,33)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	Zapalenie błony śluzowej nosa, zatok i gardła	4 (16,7)	24	1 (6,3)	16	3,00 (0,30; 29,66)	0,10 (-0,09; 0,29)	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	1 (4,2)	24	1 (6,3)	16	0,65 (0,04; 11,24)	-0,02 (-0,16; 0,12)	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (4,2)	24	1 (6,3)	16	0,65 (0,04; 11,24)	-0,02 (-0,16; 0,12)	NIE
		Grypa	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Zapalenie zatok	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Zakażenie odcewnikowe	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Zapalenie śluzówki nosa	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Grzybica skóry	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
		Zakażenie zęba	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
		Zakażenie pochwy	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	Rak podstawnokomórkowy	2 (8,3)	24	0 (0,0)	16	5,53 (0,31; 97,17)	0,08 (-0,06; 0,23)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q12W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Rak płaskonabłonkowy skóry	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Nadwrażliwość	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
Zaburzenia psychiczne									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Niepokój	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Udar niedokrwienny mózgu	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Choroba niedokrwienna małych naczyń mózgowych	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Ból głowy	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
Zaburzenia serca									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Arytmia	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Zastoinowa niewydolność serca	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
Zaburzenia naczyniowe									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Niedociśnienie	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Nadciśnienie	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Astma	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Niedotlenienie	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Obrzęk płuc	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Katar	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Przewlekła obturacyjna choroba płuc	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q12W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Przepuklina rozworu przełykowego przepony	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Ból brzucha	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
		Zaparcie	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Zwężenie kanału rdzeniowego kręgowego w odcinku szyjnym	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Kamica nerkowa	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Torbiel	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
Badania diagnostyczne									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Cewnikowanie serca	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
		Biopsja podniebienia	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Upadek	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE
		Stłuczenie oka	0 (0,0)	24	1 (6,3)	16	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)	NIE

W badaniu STAIRWAY ≥ 1 non-OAE wystąpiło u 58,3% chorych w grupie FAR Q16W oraz u 65,3% chorych w grupie RAN. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Nie stwierdzono ponadto istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego ze zgłoszonych non-OAE.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 60.
Częstość występowania non-OAE – FAR Q16W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q16W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	≥1 non-OAE	20 (64,5)	31	9 (56,3)	16	1,41 (0,41; 4,85)	0,08 (-0,21; 0,38)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>STAIRWAY (Khanani 2020)</i>	52 tyg.	Zapalenie błony śluzowej nosa, zatok i gardła	2 (6,5)	31	1 (6,3)	16	1,03 (0,09; 12,35)	0,0020 (-0,14; 0,15)	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	2 (6,5)	31	1 (6,3)	16	1,03 (0,09; 12,35)	0,0020 (-0,14; 0,15)	NIE
		Grypa	2 (6,5)	31	0 (0,0)	16	4,71 (0,24; 90,64)	0,06 (-0,06; 0,19)	NIE
		Zapalenie zatok	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Ropień kończyny	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Zapalenie tkanki łącznej	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Zakażenie ucha	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Zapalenie żołądka i jelit	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Ropień stawu	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Ropień podskórny	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Zapalenie cewki moczowej	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Grzybica skóry	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
		Zakażenie zęba	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
		Zakażenie pochwy	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
	52 tyg.	Rak kolczystokomórkowy	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q16W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
STAIRWAY (Khanani 2020)		Rak płaskonabłonkowy skóry	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
Zaburzenia endokrynologiczne									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Niedoczynność tarczycy	2 (6,5)	31	0 (0,0)	16	4,71 (0,24; 90,64)	0,06 (-0,06; 0,19)	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Cukrzyca	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Niedobór żelaza	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
Zaburzenia psychiczne									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Niepokój	2 (6,5)	31	0 (0,0)	16	4,71 (0,24; 90,64)	0,06 (-0,06; 0,19)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Neuropatia obwodowa	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Ból głowy	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
Zaburzenia naczyniowe									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Nadciśnienie	1 (3,2)	31	1 (6,3)	16	0,50 (0,03; 8,56)	-0,03 (-0,16; 0,10)	NIE
		Niedociśnienie	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Zwężenie aorty	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Nieżyt alergiczny nosa	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Rozedma płuc	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Przewlekła obturacyjna choroba płuc	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Choroba refluksowa przełyku	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Przepuklina pachwinowa	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Zaparcie	1 (3,2)	31	1 (6,3)	16	0,50 (0,03; 8,56)	-0,03 (-0,16; 0,10)	NIE
		Ból brzucha	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q16W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Ból stawów	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Ból pleców	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Choroba zwyrodnieniowa stawów	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Osteopenia	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Zwężenie kanału rdzeniowego kręgowego w odcinku szyjnym	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Ból pęcherza	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Kamica nerkowa	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Ból zapalny	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Ból	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Zmęczenie	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Torbiel	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
Badania diagnostyczne									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Zmniejszenie stężenia sodu we krwi	1 (3,2)	31	0 (0,0)	16	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Biopsja podniebienia	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	Upadek	5 (16,1)	31	1 (6,3)	16	2,88 (0,31; 27,07)	0,10 (-0,08; 0,27)	NIE
		Napięcie mięśni	2 (6,5)	31	0 (0,0)	16	4,71 (0,24; 90,64)	0,06 (-0,06; 0,19)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q16W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Złamanie żebra	2 (6,5)	31	0 (0,0)	16	4,71 (0,24; 90,64)	0,06 (-0,06; 0,19)	NIE
		Słuczenie oka	0 (0,0)	31	1 (6,3)	16	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE

5.4.4. Zdarzenia APTC

Częstość występowania zdarzeń APTC była niska i zasadniczo podobna w badaniach i grupach terapeutycznych. Ogółem ≥ 1 zdarzenie APTC wystąpiło odpowiednio u 2,2% w grupie FAR Q8W w badaniu *AVENUE* oraz u 8,3% w grupie FAR Q8W i u żadnego w grupie FAR Q16W w badaniu *STAIRWAY*. Natomiast żadnego chorego w grupie RAN, zarówno w badaniu *AVENUE*, jak i *STAIRWAY*.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w żadnym z ocenianych zdarzeń APTC (zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nie prowadzący do zgonu oraz udar nie prowadzący do zgonu), a ich częstość występowania nie przekroczyła 4,2%.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 61.
Częstość występowania zdarzeń APTC – FAR Q8W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q8W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia APTC									
<i>AVENUE</i> (<i>Sahni 2020</i>)	36 tyg.	≥ 1 zdarzenie APTC	1 (2,2)	46	0 (0,0)	67	11,66 (0,22; 630,14)	0,02 (-0,03; 0,08)	NIE
		Udar nie prowadzący do zgonu	1 (2,2)	46	0 (0,0)	67	11,66 (0,22; 630,14)	0,02 (-0,03; 0,08)	NIE
		Zawał serca nie prowadzący do zgonu	0 (0,0)	46	0 (0,0)	67	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE

Tabela 62.
Częstość występowania zdarzeń APTC – FAR Q12W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q12W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia APTC									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	≥1 zdarzenie APTC	2 (8,3)*	24	0 (0,0)	16	5,53 (0,31; 97,17)	0,08 (-0,06; 0,23)	NIE
		Udar nie prowadzący do zgonu	0 (0,0)	24	0 (0,0)	16	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
		Zawał serca nie prowadzący do zgonu	1 (4,2)	24	0 (0,0)	16	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE

*u jednego chorego stwierdzono zgon w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznaney przyczyny – udar niedokrwienny, u drugiego wystąpił zawał serca nie prowadzący do zgonu

Tabela 63.
Częstość występowania zdarzeń APTC – FAR Q16W

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR Q16W		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia APTC									
STAIRWAY (Khanani 2020)	52 tyg.	≥1 zdarzenie APTC	0 (0,0)	31	0 (0,0)	16	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE
		Udar nie prowadzący do zgonu	0 (0,0)	31	0 (0,0)	16	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE
		Zawał serca nie prowadzący do zgonu	0 (0,0)	31	0 (0,0)	16	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE

6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa FAR w DME – porównanie bezpośrednie

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa farycymabu w populacji chorych na DME została przeprowadzona na podstawie wysokiej jakości badań randomizowanych.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki porównań dla FAR względem AFL oraz względem RAN.

6.1. Skuteczność FAR vs AFL

Skuteczność FAR PTI została oceniona na podstawie badań *YOSEMITE* i *RHINE* względem następujących punktów końcowych:

- najlepsza skorygowana ostrość wzroku;
- częstość dawkowania FAR PTI;
- zmiany strukturalne;
- wynik w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej;
- wynik kwestionariusza NEI VFQ-25.

W badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* ocenę skuteczności przeprowadzono dla dwóch punktów czasowych:

- po 1. roku, tj. prezentowana wartość stanowiła średnią z tygodni 48., 52. i 56.;
- po 2. roku, tj. prezentowana wartość stanowiła średnią z tygodni 92., 96. i 100.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

Istotnym aspektem niezbędnym do określenia stopnia zaawansowania chorób siatkówki i oceny efektów leczenia jest ocena ostrości wzroku, czyli widzenia dwóch punktów jako odrębne.

Badanie ostrości wzroku może być przeprowadzone z korekcją okularową lub bez niej, przy czym w przypadku badania z korekcją okularową, wynik jest określany jako najlepsza

skorygowana ostrość wzroku (BCVA). W praktyce pomiar ostrości wzroku odbywa się z wykorzystaniem specjalnych tablic, na których litery różnej wielkości ułożone są w rzędach – zmniejszając się od największych liter na górze tablicy do najmniejszych na dole. Istnieje wiele tablic wykorzystywanych do badania ostrości wzroku, najpowszechniejsze są tzw. tablice Snellena i tablice ETDRS. Podczas badania z wykorzystaniem tablicy Snellena, prawidłowa ostrość wzroku opisywana jest, w zależności od odległości tablicy jako np. 5/5 (lub 20/20) albo w postaci ułamka dziesiętnego (1,0). W przypadku pomiaru ostrości wzroku z wykorzystaniem tablic ETDRS badanie przeprowadza się z odległości 4 m. Wynik może zostać również podany jako liczba prawidłowo odczytanych liter [AOTMiT_Bewacyzumab 2021]. Należy podkreślić, że minimalna różnica istotna klinicznie dla wyniku BCVA została określona jako poprawa o ≥ 2 linie liter na tablicy ETDRS, co odpowiada zyskowi 10 liter w BCVA [Lescrauwaet 2017].

6.1.1.1. Zmiana BCVA

W badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* testowano osobno 3 hipotezy statystyczne, w tym hipotezę:

- *non-inferiority* dla porównania FAR PTI vs AFL Q8W w populacji ITT (dodatkowo przedstawiono wynik dla populacji PP);
- *superiority* dla porównania FAR PTI vs AFL Q8W w populacji chorych wcześniej nieleczonych anty-VEGF;
- *superiority* dla porównania FAR PTI vs AFL Q8W w populacji ITT.

W badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości początkowej (BL) w 1. roku stanowiła **pierwszorzędowy** punkt końcowy. Średnia zmiana BCVA w 1. roku była wartością średnią z tygodni 48., 52. i 56., które zdefiniowano jako wizyty kontrolne dla pierwszorzędowego punktu końcowego (ang. *primary endpoint visits*). Z kolei średnia zmiana BCVA w 2. roku była wartością średnią z tygodni 92., 96. i 100. Wynik został uśredniony dla trzech punktów czasowych, aby uwzględnić zmienność BCVA w czasie oraz różnice między chorymi w przypadku czasu od ostatniego leczenia.

W badaniu *YOSEMITE* w populacji ITT skorygowana średnia zmiana (AMC) BCVA względem BL wyniosła 11,6 liter ETDRS w grupie FAR PTI w porównaniu z 10,9 literami ETDRS w grupie AFL Q8W. W badaniu *RHINE* w populacji ITT średnia zmiana (AMC) BCVA względem BL wyniosła 10,8 liter ETDRS w grupie FAR PTI w porównaniu z 10,3 literami ETDRS w grupie AFL Q8W.

W badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* średnia różnica między interwencjami (FAR PTI vs AFL Q8W) wyniosła odpowiednio 0,7 i 0,5 liter ETDRS, natomiast dolne granice 97,52% CI dla AMC były większe niż -4 litery ETDRS, co oznacza że FAR PTI jest nie mniej skuteczny pod względem poprawy BCVA w porównaniu z AFL Q8W (**potwierdzono hipotezę *non-inferiority***). Należy zaznaczyć, że margines porównywalności (próg istotności klinicznej), czyli maksymalna różnica między grupami, powyżej której należy uznać badaną terapię za gorszą od interwencji kontrolnej została określona na poziomie -4 liter wg tablicy ETDRS.²⁷ Z kolei dla porównania FAR PTI vs AFL Q8W w populacji ITT hipoteza *superiority* została odrzucona.

Co istotne, wyniki długookresowe wskazują, że średnia zmiana BCVA w populacji ITT utrzymywała się do 2 roku. Wyniki dla 2 lat z badań *YOSEMITE* i *RHINE* potwierdzają hipotezę *non-inferiority* (zmianę BCVA do 100. tygodnia w badaniu *YOSEMITE* i *RHINE* zaprezentowano dodatkowo na rysunkach (Rysunek 8 i Rysunek 10)).

Dodatkowe analizy wrażliwości oraz analizy w podgrupach są spójne z wynikami analizy pierwotnej. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Załącznikach 13.1.1.2 oraz 13.1.2.2.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

²⁷ Badanie *non-inferiority* ma na celu wykazanie, że badana interwencja nie jest gorsza od interwencji kontrolnej o z góry określoną wartość, która nazywana jest marginesem *non-inferiority* (NIM)

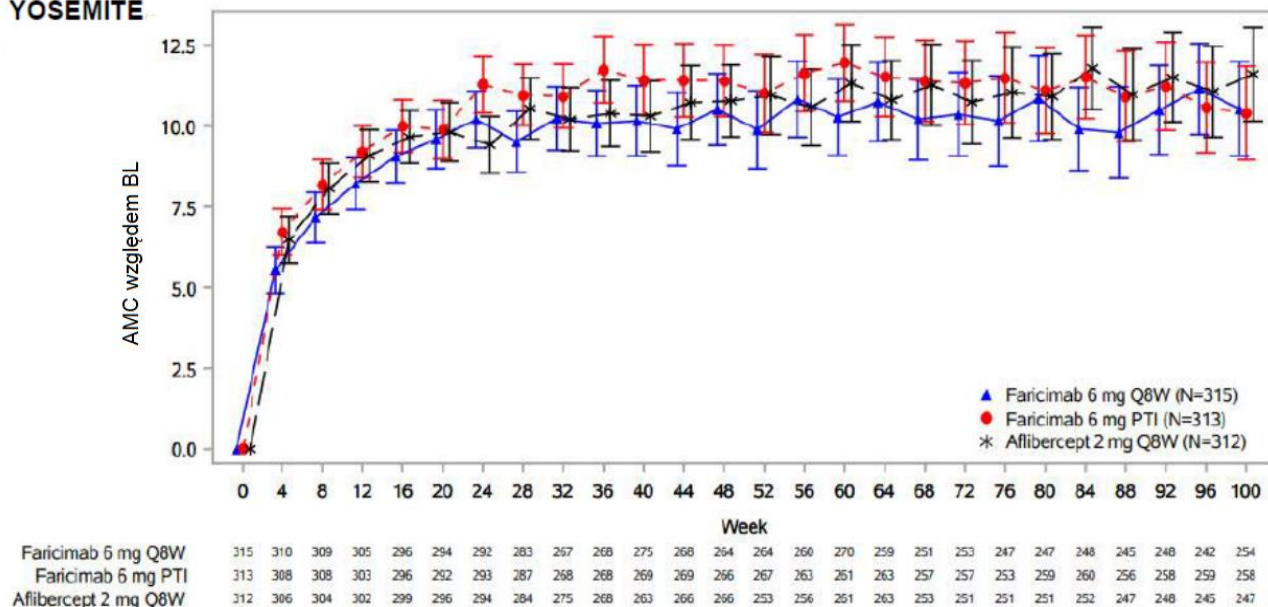
Tabela 64.
Zmiana BCVA w 1. roku

Badanie (publikacja)	OBS	FAR PTI		AFL Q8W		Różnica między interwencjami LS [litery ETDRS]	Non-inferiority	Superiority
		AMC [litery ETDRS]	N	AMC [litery ETDRS]	N			
Skorygowana średnia zmiana BCVA względem BL (populacja ITT)								
YOSEMITE (Wykoff 2022)	1 rok	11,6 (97,52% CI: 10,3; 12,9)	313	10,9 (97,52% CI: 9,6; 12,2)	312	0,7 (97,52% CI: -1,1; 2,5)	TAK	NIE; p=0,3772
RHINE (Wykoff 2022)	1 rok	10,8 (97,52% CI: 9,6; 11,9)	319	10,3 (97,52% CI: 9,1; 11,4)	315	0,5 (97,52% CI: -1,1; 2,1)	TAK	NIE; p=0,4930
YOSEMITE (ChPL Vabysmo®)	2 rok	10,7 (95% CI: 9,4; 12,1)	270	11,4 (95% CI: 10,0; 12,7)	259	-0,7 (95% CI: -2,5; 1,2)	TAK	b/d
RHINE (ChPL Vabysmo®)	2 rok	10,1 (95% CI: 8,7; 11,5)	282	9,4 (95% CI: 7,9; 10,8)	254	0,7 (95% CI: -1,3; 2,7)	TAK	b/d
Skorygowana średnia zmiana BCVA względem BL (populacja PP)								
YOSEMITE (Wykoff 2022)	1 rok	11,8 (97,52% CI: 10,5; 13,2)	275	11,2 (97,52% CI: 9,9; 12,5)	274	0,7 (97,52% CI: -1,2; 2,5)	TAK	b/d
RHINE (Wykoff 2022)	1 rok	10,7 (97,52% CI: 9,5; 12,0)	271	10,4 (97,52% CI: 9,1; 11,6)	273	0,3 (97,52% CI: -1,4; 2,1)	TAK	b/d
Skorygowana średnia zmiana BCVA względem BL u chorych nieleczonych wcześniej anty-VEGF								
YOSEMITE (Wykoff 2022)	1 rok	11,4 (97,52% CI: 9,9; 12,8)	245	11,3 (97,52% CI: 9,8; 12,8)	242	0,0 (97,52% CI: -2,1; 2,2)	Nie testowano	NIE; p=0,9650
RHINE (Wykoff 2022)	1 rok	11,2 (97,52% CI: 9,9; 12,4)	255	10,5 (97,52% CI: 9,2; 11,9)	248	0,6 (97,52% CI: -1,2; 2,4)	Nie testowano	NIE; p=0,4602

Rysunek 9.

Średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej w badaniu YOSEMITE

YOSEMITE



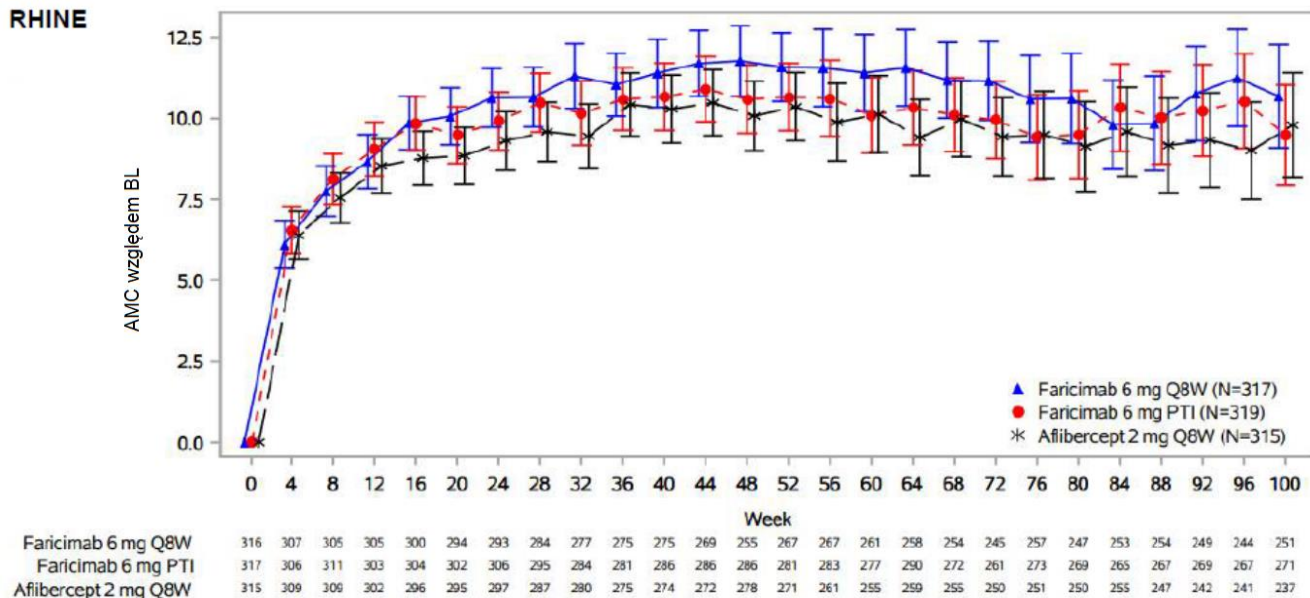
Źródło: EMA EPAR 2022

AMC – skorygowana średnia zmiana; BL – wartości początkowe

Rysunek 10.

Średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej w badaniu RHINE

RHINE



Źródło: EMA EPAR 2022

AMC – skorygowana średnia zmiana; BL – wartości początkowe

6.1.1.2. Częstość zmiany BCVA

W badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* drugorzędowe punkty końcowe dotyczące BCVA obejmowały także:

- częstość uzyskania poprawy BCVA o ≥ 15 , ≥ 10 , ≥ 5 lub ≥ 0 liter wg tablicy ETDRS;
- częstość uniknięcia utraty ≥ 15 , ≥ 10 , ≥ 5 liter w BCVA wg tablicy ETDRS;
- częstość uzyskania poprawy BCVA o ≥ 15 liter wg tablicy ETDRS lub osiągnięcia wyniku BCVA w skali Snellena wynoszącego 20/20 lub więcej (≥ 84 litery wg tablicy ETDRS);
- częstość osiągnięcia wyniku BCVA w skali Snellena wynoszącego 20/40 lub więcej (≥ 69 liter wg tablicy ETDRS).

Autorzy publikacji wskazali, że wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych dotyczących BCVA w populacji ITT były porównywalne w obu grupach leczenia i zbliżone w obu badaniach.

Zarówno w badaniu *YOSEMITE*, jak i *RHINE* podobny odsetek chorych w grupie FAR PTI i AFL Q8W zyskał ≥ 10 lub ≥ 15 liter ETDRS względem BL podczas wizyty końcowej (56 tydzień). Uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 15 liter stwierdzono u 35,5% i 28,5% chorych w grupie FAR PTI oraz u 31,8% i 30,3% w grupie AFL Q8W. Z kolei uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 10 liter odnotowano u 58,3% i 53,0% chorych w grupie FAR PTI oraz u 57,6% i 53,9% w grupie AFL Q8W.

Z kolei 2. roku (średnia z tygodni 92., 96. i 100.) w badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* w grupie leczonej FAR PTI odpowiednio 38,2% i 31,1% chorych uzyskało poprawę BCVA o ≥ 15 liter, w porównaniu z odpowiednio 37,4% i 39,0% chorych leczonych AFL Q8W.

Zarówno w badaniu *YOSEMITE*, jak i *RHINE* w obydwu grupach terapeutycznych uniknięcie utraty ≥ 10 lub ≥ 5 liter ETDRS stwierdzono w przypadku co najmniej 95% chorych.

Ponad 98% chorych w 1. roku oraz ponad 96% chorych w 2. roku w obu grupach terapeutycznych w obu badaniach uniknęło utraty wzroku o 15 lub więcej liter. Należy zwrócić uwagę, że jest to klinicznie istotny punkt końcowy oznaczający stabilne utrzymanie się ostrości wzroku [Heier 2022].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65.
Częstość zmian w BCVA

Badanie (publikacja)	OBS	FAR PTI		AFL Q8W		Różnica między interwencjami (95% CI) ²⁸ [%]
		Odsetek (95,04% CI) [%]	N	Odsetek (95,04% CI) [%]	N	
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥15 liter (populacja ITT)						
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022, ChPL Vabysmo®)	1 rok	35,5 (30,1; 40,9)	313	31,8 (26,6; 37,0)	312	3,5 (-4,0; 11,1)
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022, ChPL Vabysmo®)	1 rok	28,5 (23,6; 33,3)	319	30,3 (25,0; 35,5)	315	-2,0 (-9,1; 5,2)
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022, ChPL Vabysmo®)	2 rok	38,2 (32,8; 43,7)	313	37,4 (31,7; 43,0)	312	0,2 (-7,6; 8,1)
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022, ChPL Vabysmo®)	2 rok	31,1 (26,1; 36,1)	319	39,0 (33,2; 44,8)	315	-8 (-15,7; -0,3)
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥10 liter*						
<i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022)	1 rok	58,3 (52,6; 64,0)	276	57,6 (51,8; 63,4)	276	0,7 [^] (b/d)
<i>RHINE</i> (Wykoff 2022)	1 rok	53,0 (47,5; 58,5)	293	53,9 (48,3; 59,5)	279	-0,9 [^] (b/d)
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥5 liter*						
<i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022)	1 rok	79,6 (74,9; 84,3)	276	81,4 (76,9; 86,0)	276	-1,8 [^] (b/d)
<i>RHINE</i> (Wykoff 2022)	1 rok	77,4 (72,7; 82,1)	293	78,0 (73,3; 82,7)	279	-0,6 [^] (b/d)
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥0 liter*						
<i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022)	1 rok	94,5 (91,8; 97,2)	276	91,4 (88,1; 94,6)	276	3,1 [^] (b/d)
<i>RHINE</i> (Wykoff 2022)	1 rok	91,1 (87,8; 94,3)	293	91,4 (88,2; 94,6)	279	-0,3 [^] (b/d)
Uniknięcie utraty ≥15 liter w BCVA (populacja ITT)						
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022, ChPL Vabysmo®)	1 rok	98,6 (97,2; 100,0)	313	98,9 (97,6; 100,0)	312	-0,3 (-2,2; 1,5)

²⁸ W przypadku drugorzędowych punktów końcowych skuteczności, odsetki chorych w każdej grupie oraz różnice między grupami zostały oszacowane i przedstawione jako odpowiednio odsetki ważone i różnice w odsetku ważonym metodą Cochran-Mantel-Haenszela (CMH), czyli testu statystycznego, który pozwala uzyskać szacunkowe asocjacje o wyniku binarnym i który jest stosowany do oceny zmiennych kategoryjnych. Zgodnie z protokołem badania w przypadku częstości zmiany BCVA nie analizowano czy różnice między ramionami są istotne statystycznie, w związku z tym odstąpiono od samodzielnej interpretacji istotności statystycznej.

Badanie (publikacja)	OBS	FAR PTI		AFL Q8W		Różnica między interwencjami (95% CI) ²⁸ [%]
		Odsetek (95,04% CI) [%]	N	Odsetek (95,04% CI) [%]	N	
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022, ChPL Vabysmo®)	1 rok	98,7 (97,4; 100,0)	319	98,6 (97,2; 99,9)	315	0,0 (-1,8; 1,9)
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022, ChPL Vabysmo®)	2 rok	97,8 (96,1; 99,5)	313	98,0 (96,2; 99,7)	312	-0,2 (-2,6; 2,2)
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022, ChPL Vabysmo®)	2 rok	96,8 (94,8; 98,9)	319	97,6 (95,7; 99,5)	315	-0,7 (-3,5; 2,0)
Uniknięcie utraty ≥10 liter w BCVA*						
<i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022)	1 rok	98,2 (96,6; 99,8)	276	98,1 (96,5; 99,7)	276	0,1 [^] (b/d)
<i>RHINE</i> (Wykoff 2022)	1 rok	98,0 (96,4; 99,6)	293	98,2 (96,7; 99,7)	279	-0,2 [^] (b/d)
Uniknięcie utraty ≥5 liter w BCVA*						
<i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022)	1 rok	96,7 (94,7; 98,8)	276	96,3 (94,1; 98,5)	276	0,4 [^] (b/d)
<i>RHINE</i> (Wykoff 2022)	1 rok	97,0 (95,0; 98,9)	293	95,4 (93,0; 97,8)	279	1,6 [^] (b/d)
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥15 liter lub wynik 20/20 lub więcej w skali Snellena*						
<i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022)	1 rok	39,1 (33,5; 44,7)	276	37,0 (31,5; 42,5)	276	2,1 [^] (b/d)
<i>RHINE</i> (Wykoff 2022)	1 rok	32,4 (27,2; 37,6)	293	33,5 (28,1; 38,9)	279	-1,1 [^] (b/d)
Wynik 20/40 lub więcej w skali Snellena*						
<i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022)	1 rok	77,1 (72,4; 81,8)	276	74,8 (69,9; 79,6)	276	2,3 [^] (b/d)
<i>RHINE</i> (Wykoff 2022)	1 rok	71,6 (66,7; 76,4)	293	68,5 (63,6; 73,5)	279	3,1 [^] (b/d)

*populacja obejmująca chorych z co najmniej jedną niebrakującą oceną podczas wizyty dla pierwszorzędnego punktu końcowego

[^]różnica średnich obliczona samodzielnie

6.1.2. Częstość dawkowania

Współczesne leczenie DME dąży do redukcji częstości dawkowania, ponieważ częste iniekcje mogą być uciążliwe zarówno dla chorych, jak i opiekunów. W związku z powyższym jednym z parametrów w badaniach była ocena częstości dawkowania.

W badaniu *YOSEMITE* i *RHINE* ocena częstości dawkowania FAR PTI stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. W badaniach analizowano odsetek chorych, u których FAR PTI

podawano co 4 tygodnie (Q4W), co 8 tygodni (Q8W), co 12 tygodni (Q12W) lub co 16 tygodni (Q16W), w 52. i 96. tygodniu.

Po podaniu 4 pierwszych comiesięcznych dawek chorzy leczeni FAR PTI z częstotnością do Q16W mogli łącznie otrzymać od minimum 6 do maksimum 21 wstrzyknięć w okresie do tygodnia 96. włącznie.

W tygodniu 52. w grupie FAR PTI częstotność dawkowania Q16W lub Q12W odnotowano u 73,8% i 71,1% chorych odpowiednio w badaniu *YOSEMITE* i w badaniu *RHINE* (52,8% i 51,0% otrzymywało leczenie z częstotnością Q16W, a 21,0% i 20,1% z częstotnością Q12W). Spośród tych chorych 74,9% i 84,0% utrzymało dawkowanie z częstotnością \geq Q12W bez skrócenia odstępów poniżej Q12W do tygodnia 96. włącznie. Natomiast spośród chorych otrzymujących leczenie z częstotnością Q16W w tygodniu 52., 70,2% i 82,2% chorych utrzymało dawkowanie z częstotnością Q16W bez skrócenia odstępu pomiędzy dawkami do tygodnia 96. włącznie, odpowiednio w badaniu *YOSEMITE* i *RHINE* [EMA EPAR 2022, ChPL Vabysmo®].

W 96. tygodniu 78% chorych otrzymujących FAR PTI uzyskało częstotność dawkowania Q16W lub Q12W w obu badaniach (60,0% i 64,5% z częstotnością Q16W, 18,1% i 13,6% z częstotnością Q12W).

Ponadto wskazano, że 4% i 6% chorych przedłużyło leczenie z częstotnością Q8W i pozostało w leczeniu z odstępami pomiędzy dawkami wynoszącymi \leq Q8W do tygodnia 96. włącznie. Natomiast jedynie 3% i 5% chorych otrzymało dawkowanie z częstotnością Q4W odpowiednio w badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* [EMA EPAR 2022, ChPL Vabysmo®].

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

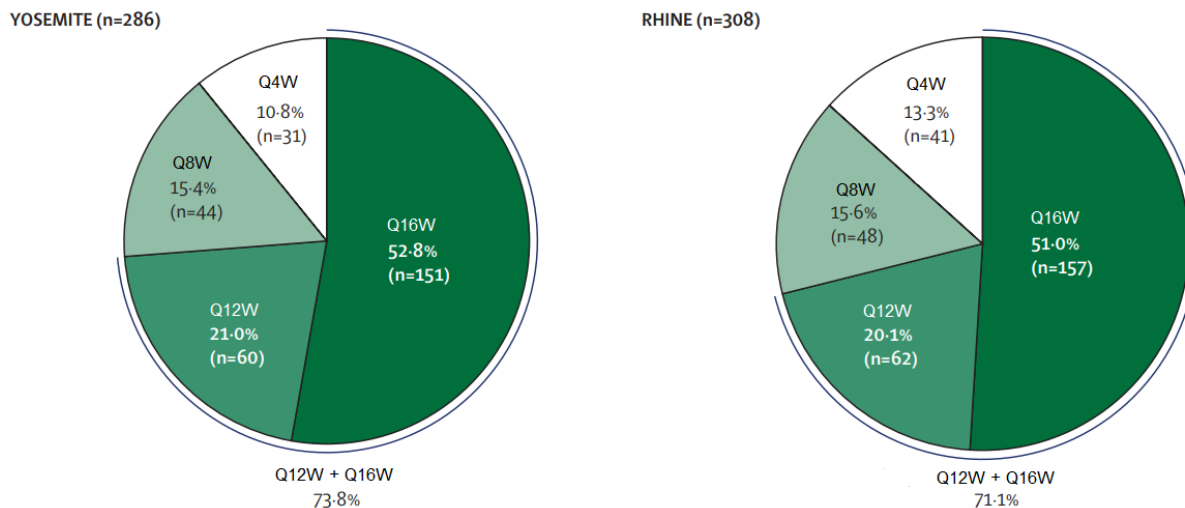
Tabela 66.
Częstotność dawkowania FAR PTI

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI	
			n (%)	N
Dawkowanie				
<i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022)	52 tyg.	Q4W	31 (10,8)	286
<i>RHINE</i> (Wykoff 2022)			41 (13,3)	308
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)	96. tyg.		19 (7,0)	270
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)			29 (10,1)	287
<i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022)	52. tyg.	Q8W	44 (15,4)	286

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI			
			n (%)	N		
<i>RHINE</i> (Wykoff 2022)	96. tyg.		48 (15,6)	308		
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)			40 (14,8)	270		
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)			34 (11,8)	287		
<i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022)	52 tyg.	Q12W	60 (21,0)	286		
<i>RHINE</i> (Wykoff 2022)			62 (20,1)	308		
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)	96. tyg.		49 (18,1)	270		
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)			39 (13,6)	287		
<i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022)	52 tyg.		Q16W	151 (52,8)	286	
<i>RHINE</i> (Wykoff 2022)				157 (51,0)	308	
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)	96. tyg.	162 (60,0)		270		
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)		185 (64,5)		287		
<i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022)	52 tyg.	Q12W lub Q16W		211 (73,8)	286	
<i>RHINE</i> (Wykoff 2022)				219 (71,1)	308	
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)	96. tyg.			211 (78,1)	270	
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)				224 (78,0)	287	
Dawkowanie Q12W lub Q16W bez skracania odstępu między dawkami (poniżej Q12W)						
<i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022)	52 tyg.			Q12W lub Q16W bez skracania odstępu między dawkami poniżej Q12W	194 (67,8)	286
<i>RHINE</i> (Wykoff 2022)		198 (64,3)			308	
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)	96. tyg.	163 (60,4)			270	
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)		181 (63,1)	287			
<i>YOSEMITE</i> (ChPL Vabysmo®)	96. tyg.	Q12W lub Q16W bez skracania odstępu między dawkami poniżej Q12W u chorych leczonych Q12W lub Q16W w 52 tyg.	158 (74,9)		211	
<i>RHINE</i> (ChPL Vabysmo®)		184 (84,0)	219			
Dawkowanie Q16W bez skracania odstępu między dawkami (poniżej Q16W)						
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)	96. tyg.	Q16W bez skracania odstępu między dawkami poniżej Q16W	142 (52,6)	270		
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)			167 (58,2)	287		
<i>YOSEMITE</i> (ChPL Vabysmo®)		Q16W bez skracania odstępu między dawkami poniżej Q16W u chorych leczonych Q16W w 52 tyg.	106 (70,2)	151		
<i>RHINE</i> (ChPL Vabysmo®)			129 (82,2)	157		

Rysunek 11.

Odsetek chorych leczonych FAR PTI, którzy osiągnęli dawkowanie co 4 tygodnie, co 8 tygodni, co 12 tygodni lub co 16 tygodni w 52. tygodniu badaniach YOSEMITE i RHINE



Źródło: Wykoff 2022

6.1.3. Zmiany strukturalne

W badaniach YOSEMITE i RHINE zmiana grubości siatkówki w polu centralnym (CST) względem BL stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.

Dodatkowo oceniano brak cukrzycowego obrzęku plamki oraz brak płynu śródsiatkówkowego (IRF) i płynu podsiatkówkowego (SRF).

6.1.3.1. Zmiana CST

Zmiana grubości siatkówki w polu centralnym jest markerem w ocenie odpowiedzi na leczenie. Większa redukcja świadczy o większej skuteczności leczenia.

W grupie FAR PTI odnotowano średnią redukcję (poprawę) CST o 196,5 µm względem BL w badaniu YOSEMITE oraz średnią redukcję (poprawę) o 187,6 µm w badaniu RHINE. Z kolei w grupie AFL Q8W odnotowano redukcję CST o 170,3 µm względem BL w badaniu YOSEMITE oraz o 170,1 µm w badaniu RHINE. Autorzy publikacji zwrócili uwagę, że redukcja CST w czasie 1 roku jest liczbowo wyższa w grupie leczonej FAR w porównaniu do grupy leczonej AFL.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67.
Zmiana CST

Badanie (publikacja)	OBS	FAR PTI		AFL Q8W		Różnica między interwencjami* (95% CI) [µm]
		AMC (95,04% CI) [µm]	N	AMC (95,04% CI) [µm]	N	
Skorygowana średnia zmiana CST względem wartości początkowej (populacja ITT)						
<i>YOSEMITE</i> (Wykoff 2022, EMA EPAR 2022)	1 rok	-196,5 (-204,7; -188,4)	313	-170,3 (-178,5; -162,2)	312	-26,2 (-37,7; -14,7)
<i>RHINE</i> (Wykoff 2022, EMA EPAR 2022)	1 rok	-187,6 (-195,8; -179,5)	319	-170,1 (-178,3; -161,8)	315	-17,6 (-29,2; -6,0)
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)	2 rok	-204,5 (-212,4; -196,5)	313	-196,3 (-204,3; -188,2)	312	-8,5 [^] (b/d)
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)	2 rok	-197,1 (-205,3; -188,9)	319	-185,6 (-194,1; -177,1)	315	-11,5 [^] (b/d)

*zgodnie z protokołem badania drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe podsumowano jedynie przy użyciu statystyk opisowych, nie analizowano czy różnice między ramionami są istotne statystycznie, w związku z tym odstąpiono od samodzielnej interpretacji istotności statystycznej

[^]wartość obliczona samodzielnie

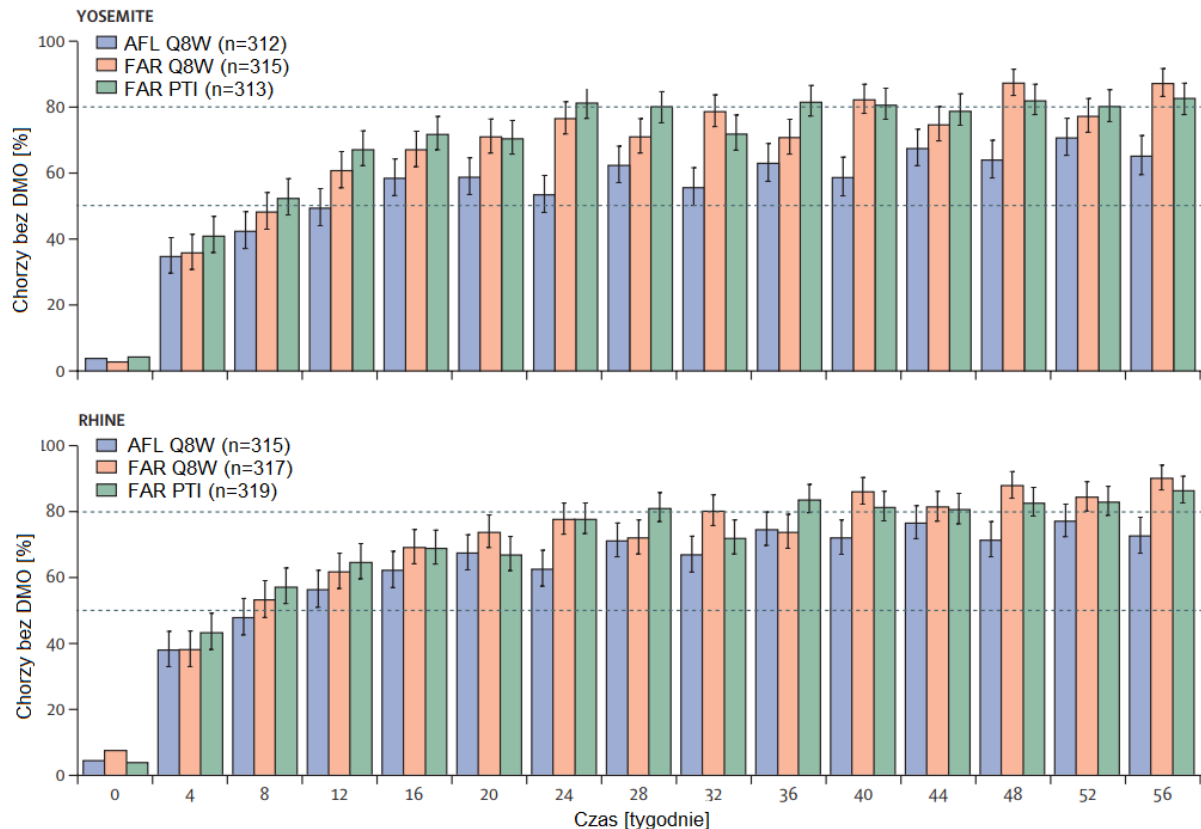
6.1.3.2. Cukrzycowy obrzęk plamki

W badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* zwrócono uwagę, że do 56. tygodnia u większej liczby chorych w grupie FAR PTI w porównaniu z grupą AFL Q8W stwierdzono brak cukrzycowego obrzęku plamki (DME), zdefiniowanego w protokole. Brak DME zdefiniowano jako CST <325 µm, mierzone jako średnia grubość między wewnętrzną błoną graniczną a błoną Brucha w centralnym obszarze siatki ETDRS o średnicy 1 mm.

W badaniu *YOSEMITE* brak DME w 48.-56. tygodniu stwierdzono u 80-82% chorych w grupie FAR PTI w porównaniu z 64-71% chorych w grupie AFL Q8W. Podobnie w badaniu *RHINE* brak DME w 48.-56. tygodniu stwierdzono u 83-87% w grupie FAR PTI w porównaniu z 71-77% chorych w grupie AFL Q8W. Odsetki przedstawiono jako wartości oszacowane metodą CMH.

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 12.
Odsetek chorych bez DME do 56. tygodnia badania YOSEMITE i RHINE



Źródło: Wykoff 2022

DME – cukrzycowy obrzęk plamki

Odsetki ważone oszacowano dla populacji ITT metodą CMH, ze stratyfikacją wg wyjściowej wartości BCVA (<64 vs ≥64 litery ETDRS), uprzedniej doszkliskowej terapii anti-VEGF (tak vs nie) i regionu (USA i Kanada vs Azja i reszta świata łącznie). Słupki błędów reprezentują 95,04% CI. Nie uzupełniono danych brakujących. Wartości początkowe określono na podstawie ostatniego pomiaru uzyskanego w dniu lub przed randomizacją.

6.1.3.3. Płyn śródsiatkówkowy i podsiatkówkowy

DME jest objawem retinopatii cukrzycowej (DR) i charakteryzuje się zgrubieniem/obrzękiem siatkówki spowodowanym gromadzeniem się płynu w siatkówce [PBAC 2022]. Występowanie płynu podsiatkówkowego i płynu śródsiatkówkowego w różnych lokalizacjach stanowi jedną z najczęstszych cech aktywności choroby w badaniu OCT. Wykazano, że obecność IRF i SRF wiąże się z metamorfopsią (deformacją obrazu widzialnego) i jest skorelowane z niższą ostrością wzroku u chorych na DME [RCO 2020].

W badaniu YOSEMITE ważony odsetek chorych bez obecności płynu śródsiatkówkowego (IRF) w 48.-56. tygodniu był większy w grupie FAR PTI (34-43%) w porównaniu z AFL Q8W

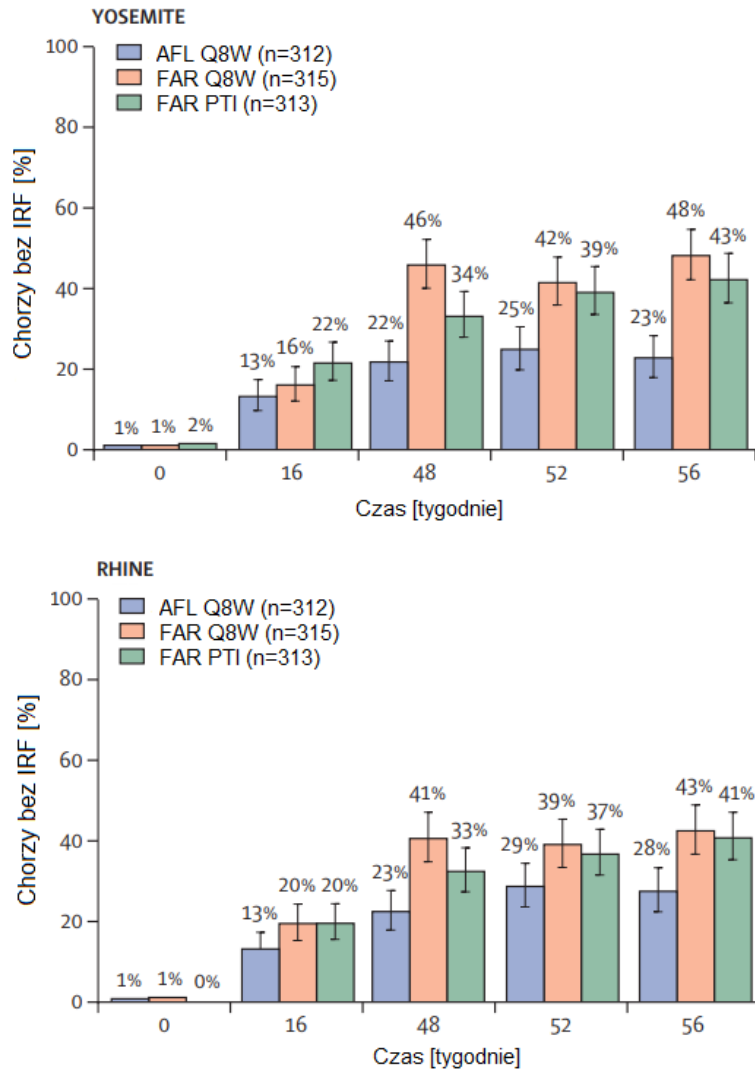
(22-25%). Podobne wyniki uzyskano w badaniu *RHINE* (33-41% w grupie FAR PTI vs 23-29% w grupie AFL Q8W).

W badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* brak płynu podsiatkówkowego (SRF), zaobserwowano u 61-69% chorych na początku badania we wszystkich grupach terapeutycznych. Ważone odsetki wzrosły do prawie 100% dla wszystkich grup w 16. tygodniu i utrzymywały się do 56. tygodnia.

Autorzy badań zwrócili uwagę, że brak cukrzycowego obrzęku plamki i brak płynu śródsiatkówkowego do 56. tygodnia osiągnięto u większego odsetka chorych leczonych FAR w porównaniu z AFL. Dane te potwierdzają hipotezę, że hamowanie dwóch odrębnych szlaków przez neutralizację angiopoetyny-2 (Ang-2), jak i czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego A (VEGF-A) przywraca stabilność naczyń poza samym hamowaniem VEGF [Wykoff 2022].

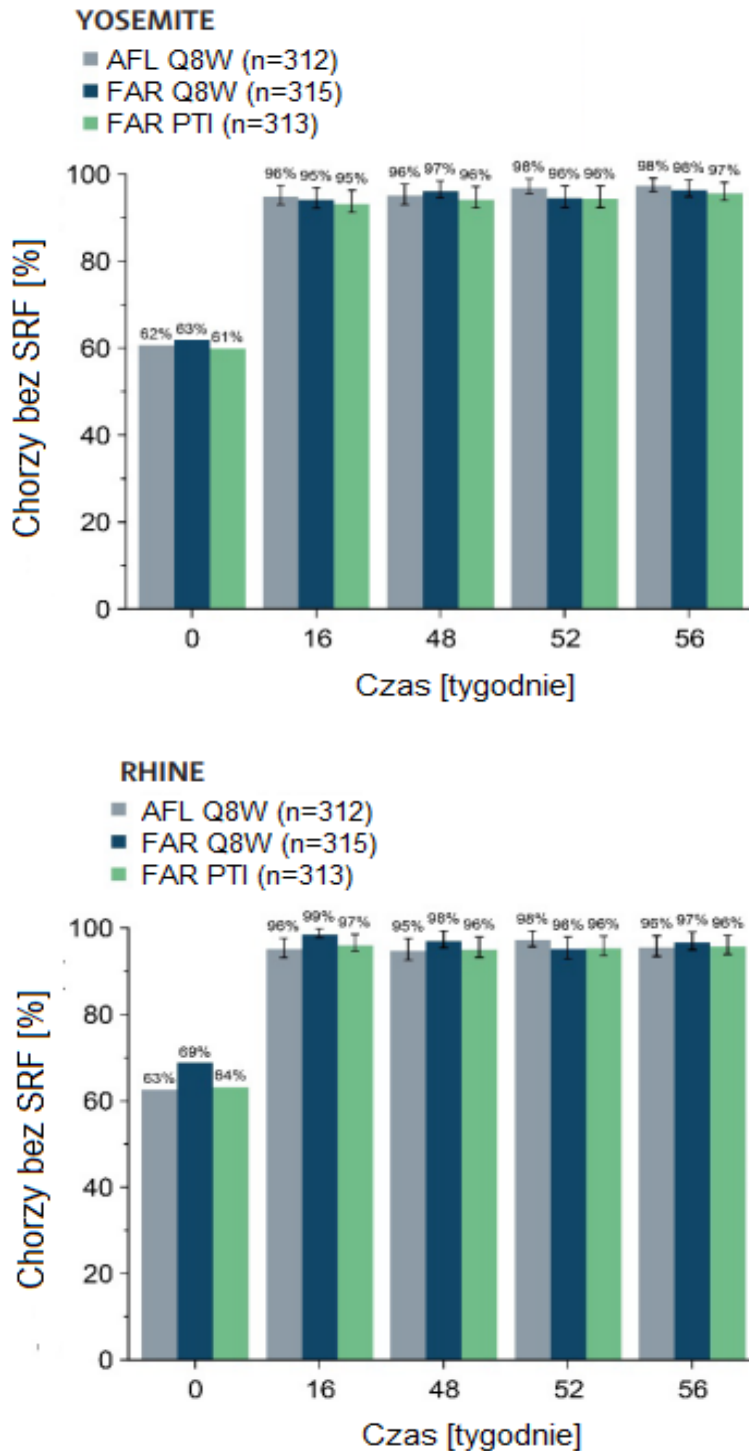
Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 13.
Odsetek chorych bez IRF do 56. tygodnia badania YOSEMITE i RHINE



Źródło: Wykoff 2022
IRF – płyn śródsiatkówkowy

Rysunek 14.
Odsetek chorych bez SRF do 56. tygodnia badania YOSEMITE i RHINE



Źródło: Wykoff 2022
SRF – płyn podsiatkówkowy

6.1.4. Wynik w skali ETDRS-DRSS

Dodatkowym kluczowym wynikiem dotyczącym skuteczności w badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* była zmiana wyniku uzyskanego w skali ETDRS-DRSS od stanu początkowego do tygodnia 52. i 96.

W badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* oceniano poprawę o ≥ 2 stopnie oraz o ≥ 3 stopnie w skali ETDRS-DRSS w 52. tygodniu. Dodatkowo przedstawiono wyniki długookresowe dla 96. tygodnia.

W dokumencie *EMA EPAR 2022* wskazano, że margines porównywalności (próg istotności klinicznej), czyli maksymalna różnica między grupami, powyżej której należy uznać badaną terapię za gorszą od interwencji kontrolnej została określona na poziomie -10%.

Odsetek chorych, którzy osiągnęli poprawę w skali ETDRS-DRSS o ≥ 2 stopnie w 52. oraz w 96. tyg. badania *YOSEMITE* wynosił odpowiednio 42,5% i 42,8% w grupie FAR PTI oraz odpowiednio 35,8% i 42,2% w grupie AFL Q8W. W badaniu *RHINE* odsetki te wynosiły dla 52. i 96 tyg. odpowiednio 43,7% i 44,3% w grupie FAR PTI oraz dla 52. i 96 tyg. odpowiednio 46,8% i 43,8% w grupie AFL Q8W.

W badaniu *YOSEMITE* zarówno w 56., jak i 96. tygodniu dolna granica 97,5% przedziału ufności dla różnicy między FAR PTI a AFL Q8W wynosiła powyżej -10%. Wykazano tym samym, że FAR PTI jest nie mniej skuteczny pod względem poprawy o ≥ 2 stopnie w skali ETDRS-DRSS w porównaniu z AFL Q8W. W przypadku badania *RHINE* dolna granica 97,5% CI dla różnicy między FAR PTI a AFL Q8W w 56. tygodniu wynosiła poniżej -10% (nie potwierdzono hipotezy *non-inferiority*), natomiast w 96. tygodniu powyżej -10% (potwierdzono, że FAR PTI nie jest gorszy od AFL Q8W).

W badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* uzyskanie poprawy o ≥ 3 stopnie w skali ETDRS-DRSS w 52. tygodniu zgłoszono u odpowiednio 15,5% i 18,9% chorych w grupie FAR PTI oraz u odpowiednio 14,7% i 19,4% chorych w grupie AFL Q8W. Z kolei uzyskanie poprawy o ≥ 3 stopnie w skali ETDRS-DRSS w 96. tygodniu zgłoszono u odpowiednio 14,6% i 19,3% chorych w grupie FAR PTI oraz u odpowiednio 20,9% i 21,8% chorych w grupie AFL Q8W.

W badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* w populacji uprzednio nieleczonych anty-VEGF odpowiednio u 47,6% i 45,7% chorych w grupie FAR PTI oraz odpowiednio u 42,5% i 52,3% chorych w grupie AFL Q8W odnotowano poprawę o ≥ 2 stopnie w skali ETDRS-DRSS

w 52. tygodniu. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między FAR PTI a AFL Q8W (hipoteza *superiority*). Różnica między odsetkiem chorych z poprawą o ≥ 2 stopnie w skali ETDRS-DRSS leczonych FAR PTI w 1. roku (różnica między średnimi z tygodni 48., 52. i 56.) wyniosła 4,8% ($p=0,3539$) w badaniu *YOSEMITE* oraz -6,9% ($p=0,1735$) w badaniu *RHINE* w porównaniu z AFL Q8W.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68.
Częstość poprawy o ≥ 2 stopnie w skali ETDRS-DRSS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FAR PTI		AFL Q8W		Różnica między interwencjami [%]	Non-inferiority
			Odsetek CMH (95,04% CI) [%]	N	Odsetek CMH (95,04% CI) [%]	N		
Uzyskanie poprawy o ≥ 2 stopnie w skali ETDRS-DRSS								
YOSEMITE (Wykoff 2022, ChPL Vabysmo®, EMA EPAR 2022)	52. tyg.	Ogółem – chorzy, u których możliwa była ocena retinopatii cukrzycowej	42,5 (35,5; 49,5)	242	35,8 (29,1; 42,5)	229	6,1 (97,5% CI: -3,6; 15,8)	TAK
RHINE (Wykoff 2022, ChPL Vabysmo®, EMA EPAR 2022)			43,7 (36,8; 50,7)	251	46,8 (39,8; 53,8)	238	-3,5 (97,5% CI: -13,4; 6,3)*	NIE
YOSEMITE (EMA EPAR 2022, ChPL Vabysmo®)	96. tyg.		42,8 (36,6; 49,0)	234	42,2 (35,9; 48,5)	221	0,0 (95% CI: -8,9; 8,9)	TAK
RHINE (EMA EPAR 2022, ChPL Vabysmo®)			44,3 (37,9; 50,7)	228	43,8 (37,2; 50,4)	203	0,3 (95% CI: -8,9; 9,5)	TAK
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)	52. tyg.	Ogółem (PP)	43,1 (35,9; 50,4)	275	37,3 (30,3; 44,3)	274	4,9 (97,5% CI: -5,2; 15,0)	TAK
RHINE (EMA EPAR 2022)			45,6 (38,4; 52,7)	271	46,8 (39,5; 54,1)	273	-1,6 (97,5% CI: -11,8; 8,6)	NIE
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)	52. tyg.	Chorzy nieleczeni wcześniej anty-VEGF	47,6 (39,5; 55,8)	245	42,5 (34,4; 50,6)	242	4,8 (97,5% CI: -6,7; 16,3)	Nie testowano^
RHINE (EMA EPAR 2022)			45,7 (37,8; 53,7)	255	52,3 (44,2; 60,4)	248	-6,9 (97,5% CI: -18,3; 4,4)	Nie testowano^

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FAR PTI		AFL Q8W		Różnica między interwencjami [%]	Non-inferiority
			Odsetek CMH (95,04% CI) [%]	N	Odsetek CMH (95,04% CI) [%]	N		
Uzyskanie poprawy o ≥ 3 stopnie w skali ETDRS-DRSS								
YOSEMITE (ChPL Vabysmo®)	52. tyg.	Ogółem – chorzy, u których możliwa była ocena retinopatii cukrzycowej	15,5 (b/d)	242	14,7 (b/d)	229	0,6 (95% CI: -5,8; 6,9)	TAK
RHINE (ChPL Vabysmo®)	52. tyg.		18,9 (b/d)	251	19,4 (b/d)	238	-1,1 (95% CI: -8,0; 5,9)	TAK
YOSEMITE (ChPL Vabysmo®)	96. tyg.		14,6 (b/d)	234	20,9 (b/d)	221	-6,7 (95% CI: -13,6; 0,1)	NIE
RHINE (ChPL Vabysmo®)	96. tyg.		19,3 (b/d)	228	21,8 (b/d)	203	-2,7 (95% CI: -10,2; 4,8)	NIE

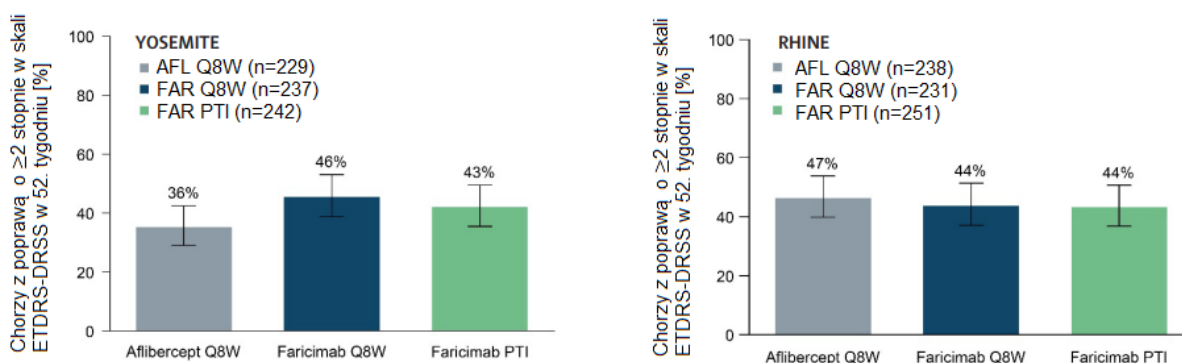
^w badaniach YOSEMITE i RHINE wskazano, że w przypadku populacji obejmującej chorych nieleczonych wcześniej anty-VEGF przeprowadzono testowanie statystyczne dla hipotezy *superiority* – nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy w zmianie BCVA między FAR PTI a AFL Q8W (zarówno w YOSEMITE – $p=0,3539$, jak i RHINE – $p=0,1735$)

*w dokumencie ChPL Vabysmo® wskazano wartość 3,5 (97,5% CI: -12,1; 5,1), przyczyna rozbieżności nie jest znana

Dodatkowo częstość poprawy o ≥ 2 stopnie w skali ETDRS-DRSS w 52. tygodniu w badaniach YOSEMITE i RHINE przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 15.

Częstość poprawy o ≥ 2 stopnie w skali ETDRS-DRSS w 52. tygodniu



Źródło: Wykoff 2022

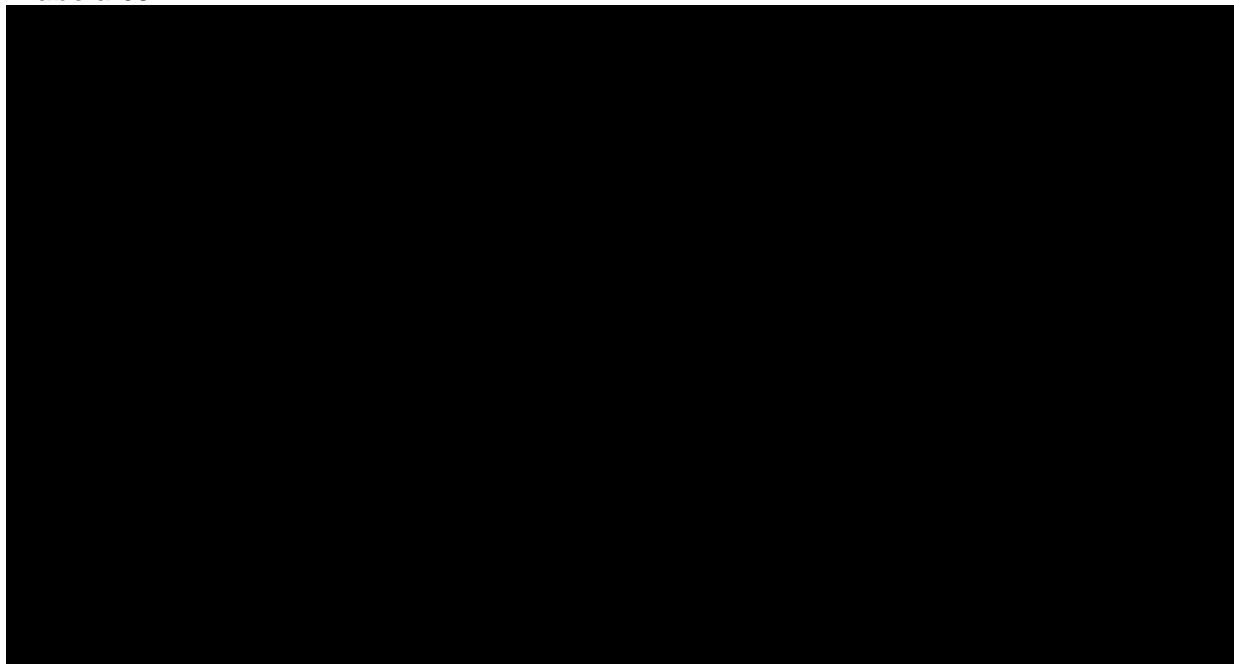
6.1.5. Wynik kwestionariusza NEI VFQ-25

W badaniach YOSEMITE i RHINE u chorych leczonych FAR PTI odnotowano poprawę zdefiniowanego *a priori* punktu końcowego oceny skuteczności stanowiącego średnią zmianę w złożonym wyniku kwestionariusza NEI VFQ-25 w tygodniu 52. względem BL. Poprawa w grupie AFL Q8W była porównywalna do poprawy w grupie FAR PTI. W obu ramionach stwierdzono **klinicznie istotną** poprawę tj. zmianę o ≥ 4 punkty względem BL do tygodnia 52. Wyniki utrzymywały się do tygodnia 100. [ChPL Vabysmo[®]]. Należy podkreślić, że zmiana o co najmniej 4 punkty odpowiada zyskowi 15 liter w BCVA.

Dodatkowo w ChPL Vabysmo[®] wskazano, że FAR PTI wykazywał także klinicznie znaczącą poprawę w tygodniu 52. względem stanu początkowego w domenach oceniających czynności wymagające widzenia z bliska, czynności wymagające widzenia z oddali i prowadzenie pojazdów. Wyniki uzyskane w grupie FAR PTI były porównywalne z grupą AFL Q8W. Wielkość tych zmian odpowiadała zyskowi 15 liter w BCVA [ChPL Vabysmo[®]].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69.



6.2. Skuteczność FAR vs RAN

Skuteczność FAR została oceniona na podstawie badania *BOULEVARD* względem następujących punktów końcowych:

- najlepsza skorygowana ostrość wzroku;
- zmiany strukturalne;
- czas do nawrotu choroby;
- poprawa retinopatii cukrzycowej wg ETDRS-DRSS.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.2.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

6.2.1.1. Zmiana BCVA

W badaniu *BOULEVARD* **pierwszorzędowym** punktem końcowym skuteczności była średnia zmiana BCVA względem BL do 24. tygodnia u chorych nieleczonych wcześniej anty-VEGF.

W podgrupie chorych nieleczonych uprzednio anty-VEGF w grupie FAR stwierdzono poprawę BCVA o 13,9 liter względem BL, a w grupie RAN odnotowano poprawę o 10,3 litery. Średnia poprawa ostrości wzroku była istotnie statystycznie większe w grupie FAR w porównaniu

z RAN (o 3,6 litery, $p=0,03$). Należy podkreślić, że w badaniu testowano hipotezę *superiority*, a autorzy wykazali, że FAR jest istotnie statystycznie lepszy (ang. *superior*) od RAN pod względem poprawy ostrości wzroku w 24. tygodniu u chorych uprzednio nieleczonych.

W podgrupie chorych uprzednio leczonych anti-VEGF w grupie FAR stwierdzono poprawę BCVA o 9,6 liter względem BL, a w grupie RAN odnotowano poprawę o 8,3 litery. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70.
Zmiana BCVA

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FAR		RAN		Różnica między interwencjami (80% CI) [litery ETDRS]	IS
			AMC (80% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (80% CI) [litery ETDRS]	N		
Skorygowana średnia zmiana BCVA względem BL								
<i>BOULEVARD (EMA EPAR 2022)</i>	24 tyg.	Ogółem (populacja ITT)	12,3 (10,9; 13,7)	82*	9,4 (8,1; 10,7)	90*	2,9 (1,1; 4,7)	TAK $p=0,04$
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>		Chorzy nieleczeni anti-VEGF	13,9 (12,2; 15,6)	53	10,3 (8,8; 11,9)	59	3,6 (1,5; 5,6)	TAK $p=0,03$
<i>BOULEVARD (Sahni 2019, EMA EPAR 2022)</i>		Chorzy leczeni anti-VEGF	9,6 (7,0; 12,3)	29	8,3 (5,7; 10,8)	31	1,3 (-2,3; 5,0)	NIE $p=0,63$

*liczba chorych uczestniczących w badaniu w 24. tygodniu wynosiła 67 w grupie FAR i 77 w grupie RAN

6.2.1.2. Częstość zmiany BCVA

W badaniu *BOULEVARD* kluczowym drugorzędowym punktem końcowym skuteczności była częstość uzyskania przez chorych poprawy o ≥ 15 liter ETDRS w 24. tyg. względem wyjściowej wartości BCVA. Dodatkowo raportowano poprawę o ≥ 10 liter ETDRS w 24. tyg. względem BL. Odsetki przedstawiono jako średnią najmniejszych kwadratów (LSM) wraz z 80% przedziałem ufności.

W podgrupie chorych nieleczonych uprzednio anti-VEGF uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 15 liter oraz o ≥ 10 liter stwierdzono odpowiednio u 42,5% i 72,1% chorych w grupie FAR w porównaniu z 35,3% i 59,2% w grupie RAN. Różnica między grupami FAR vs RAN dla uzyskiwania poprawy BCVA o ≥ 15 liter nie była istotna statystycznie. Dla częstości uzyskiwania poprawy BCVA o ≥ 10 liter nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej.

Z kolei w podgrupie chorych leczonych uprzednio anti-VEGF poprawę BCVA o ≥ 15 liter oraz o ≥ 10 liter zgłoszono u odpowiednio 23,2% i 59,8% chorych leczonych FAR w porównaniu do 16,8% i 43,4% w grupie RAN. Różnica między grupami FAR vs RAN dla uzyskiwania poprawy BCVA o ≥ 15 liter nie była istotna statystycznie. Dla częstości uzyskiwania poprawy BCVA o ≥ 10 liter nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71.
Częstość zmiany BCVA

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FAR		RAN		Różnica między interwencjami (80% CI) [%]	IS
			LSM (80% CI) [%]	N	LSM (80% CI) [%]	N		
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 15 liter								
<i>BOULEVARD (EMA EPAR 2022)</i>	24 tyg.	Ogółem	35,9 (28,9; 43,6)	82	28,7 (22,7; 35,5)	90	7,2 (-2,6; 17,0)	NIE $p=0,34$
<i>BOULEVARD (Sahni 2019, EMA EPAR 2022)</i>		Chorzy nieleczeni anti-VEGF	42,5 (33,5; 52,1)	53	35,3 (27,3; 44,1)	59	7,3 (-5,4; 19,9)	NIE $p=0,46$
		Chorzy leczeni anti-VEGF	23,2 (14,1; 35,7)	29	16,8 (9,6; 27,8)	31	6,4 (-7,7; 20,5)	NIE $p=0,56$
Uzyskanie poprawy BCVA o ≥ 10 liter								
<i>BOULEVARD (Sahni 2019, EMA EPAR 2022)</i>	24 tyg.	Chorzy nieleczeni anti-VEGF	72,1 (62,9; 79,8)	53	59,2 (50,2; 67,7)	59	12,9 [^] (b/d)	b/d
		Chorzy leczeni anti-VEGF	59,8 (46,9; 71,5)	29	43,4 (32,1; 55,2)	31	16,4 [^] (b/d)	b/d

[^]wartość obliczona samodzielnie

6.2.2. Zmiany strukturalne

W badaniu *BOULEVARD* punkty końcowe dotyczące zmian strukturalnych obejmowały zmianę grubości siatkówki w polu centralnym (CST) względem BL mierzoną metodą SD-OCT (spektralna optyczna koherentna tomografia komputerowa) – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności, a także częstość uzyskania przez chorych CST ≤ 325 μm w SD-OCT do 24. tygodnia – dodatkowy punkt końcowy (analiza *post hoc*). Ponadto oceniano zmianę grubości siatkówki w centrum dołka (FCPT).

6.2.2.1. Zmiana CST

W grupie FAR odnotowano średnią redukcję (świadczącą o poprawie) CST o 225,8 μm u chorych nieleczonych anti-VEGF oraz o 186,6 μm u chorych leczonych anti-VEGF. Z kolei w grupie RAN odnotowano redukcję CST o 204,7 μm i 148,0 μm odpowiednio u chorych nieleczonych i chorych leczonych anti-VEGF.

W publikacji nie przedstawiono wniosków, czy różnica między grupami była istotna statystycznie. Należy zaznaczyć, że w grupie FAR poprawa CST była liczbowo wyższa w porównaniu do grupy RAN – zarówno u chorych uprzednio nieleczonych anti-VEGF (redukcja w grupie FAR była wyższa o 21,1 μm), jak i chorych uprzednio leczonych anti-VEGF (redukcja w grupie FAR była wyższa o 38,6 μm).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72.
Zmiana CST

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FAR		RAN		Różnica między interwencjami (80% CI) [μm]	IS
			AMC (80% CI) [μm]	N	AMC (80% CI) [μm]	N		
Skorygowana średnia zmiana CST względem BL								
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Chorzy nieleczeni anti-VEGF	-225,8 (-242,5; -209,1)	53	-204,7 (-219,6; -189,8)	59	-21,1 (-38,7; -3,5)	b/d
		Chorzy leczeni anti-VEGF	-186,6 (-206,9; -166,4)	29	-148,0 (-167,7; -128,4)	31	-38,6 [^] (b/d)	b/d

6.2.2.2. Częstość redukcji CST

Odsetek chorych, którzy osiągnęli wartość CST ≤ 325 μm w 24. tygodniu wynosił 77,3% w ramieniu FAR i 61,2% w ramieniu RAN u chorych uprzednio nieleczonych anti-VEGF oraz 87,0% w ramieniu FAR i 53,6% w ramieniu RAN u chorych uprzednio nieleczonych anti-VEGF.

W publikacji nie przedstawiono wniosków, czy różnica między grupami była istotna statystycznie. Należy zaznaczyć, że wartość CST ≤ 325 μm uzyskało więcej chorych w grupie FAR w porównaniu do grupy RAN – zarówno w podgrupie chorych uprzednio nieleczonych anti-VEGF (o 16,1% chorych więcej w grupie FAR), jak i chorych uprzednio leczonych anti-VEGF (o 33,4% chorych więcej w grupie FAR).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73.
Częstość uzyskania CST \leq 325 μ m

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FAR		RAN		Różnica między interwencjami (80% CI) [%]	IS
			Odsetek* [%]	N	Odsetek* [%]	N		
Uzyskanie CST \leq325 μm								
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Chorzy nieleczeni anty-VEGF	77,3	53	61,2	59	16,1 [^] (b/d)	b/d
		Chorzy leczeni anty-VEGF	87,0	29	53,6	31	33,4 [^] (b/d)	b/d

*ze względu na fakt, że w publikacji wskazano, że wartości dla drugorzędowych punktów końcowych określono na podstawie uogólnionych równań szacowania, odstąpiono od obliczenia wartości n

[^]wartość obliczona samodzielnie

6.2.2.3. Zmiana FCPT

W badaniu *BOULEVARD* w populacji ogółem stwierdzono istotnie statystycznie większą, średnią poprawę FCPT w ramieniu FAR w porównaniu z RAN. U chorych leczonych FAR wartość FCPT zmniejszyła się o średnio 239,9 μ m a w ramieniu RAN o średnio 210,7 μ m. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść FAR.

W badaniu *BOULEVARD* różnica między zmianą FCPT względem BL w grupie FAR a RAN wyniosła -22,8 μ m w przypadku chorych nieleczonych uprzednio anty-VEGF oraz -49,2 μ m w przypadku chorych leczonych uprzednio anty-VEGF. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 74.
Zmiana FCPT

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FAR		RAN		AMC (80% CI) [μm]	IS*
			LSM (80% CI) [μm]	N	LSMW badania (80% CI) [μm]	N		
Średnia zmiana FCPT względem BL								
BOULEVARD (EMA EPAR 2022)	24 tyg.	Ogółem	-239,9 (-255,2; -224,6)	82	-210,7 (-225,0; -196,4)	90	-29,2 (-47,8; -10,6)	TAK $p=0,05$
		Chorzy nieleczeni anty-VEGF	-266,2 (-286,6; -245,8)	53	-243,4 (-261,6; -225,2)	59	-22,8 (-44,5; -1,2)	NIE $p=0,18$
		Chorzy leczeni anty-VEGF	-211,3 (-237,1; -185,5)	29	-162,1 (-186,9; -137,3)	31	-49,2 (-84,2; -14,2)	NIE $p=0,07$

*nominalna p-wartość (podana bez korekty dla porównań wielokrotnych)

6.2.2.4. Objętość dołka płamki

Chorzy w grupie FAR doświadczyli większego zmniejszenia średniej objętości dołka płamki w 24. tygodniu względem BL w porównaniu do chorych leczonych RAN. Większą redukcję (świadczącą o poprawie) w grupie FAR w porównaniu do RAN obserwowano zarówno w przypadku chorych nieleczonych, jak i leczonych uprzednio anty-VEGF.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75.
Objętość dołka płamki

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FAR		RAN		Różnica między interwencjami	IS
			Średnia (SD) [mm^3]	N	Średnia (SD) [mm^3]	N		
Zmniejszenie objętości dołka płamki								
BOULEVARD (ab. konf. Lai 2019)	24 tyg.	Chorzy nieleczeni anty-VEGF	-2,51 (b/d)	53	-1,53 (b/d)	59	-0,98 [^]	b/d
		Chorzy leczeni anty-VEGF	-2,46 (b/d)	29	-1,43 (b/d)	31	-1,03 [^]	b/d

[^]wartość obliczona samodzielnie

6.2.3. Czas do nawrotu choroby

W ramach badania *BOULEVARD* oceniano również czas do nawrotu (reaktywacji) choroby w okresie po zakończeniu leczenia na podstawie dwóch kryteriów BCVA i CST. Zarówno u chorych uprzednio leczonych, jak i nieleczonych anty-VEGF, w przypadku BCVA nawrót

(reaktywację choroby) zdefiniowano jako utratę ≥ 5 liter z powodu DME, natomiast w przypadku CST nawrót (reaktywację choroby) zdefiniowano jako wzrost wartości CST o ≥ 50 μm . Autorzy publikacji przedstawili wyniki dla chorych, którzy spełnili jednocześnie kryteria BCVA i CST oraz oddzielnie dla chorych, którzy spełnili osobno kryteria BCVA i CST.

Na podstawie łącznych kryteriów BCVA i CST wskazano, że u chorych nieleczonych wcześniej anty-VEGF oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu choroby wg Kaplana-Meiera w 24., 28., 32. i 36. tygodniu wyniosło odpowiednio 100%, 100%, 93% i 81% w grupie FAR oraz odpowiednio około 100%, 96%, 79% i 77% w grupie RAN. Z kolei u chorych leczonych wcześniej anty-VEGF oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu choroby wg Kaplana-Meiera w 24., 28., 32. i 36. tygodniu wyniosło odpowiednio 100%, 100%, 92% i 84% w grupie FAR oraz odpowiednio około 100%, 86%, 79% i 67% w grupie RAN.

Istnieje zatem większe prawdopodobieństwo, że u chorych leczonych FAR czas do ponownego leczenia będzie dłuższy w porównaniu z grupą RAN.

Ponadto oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu choroby wg Kaplana-Meiera oparte wyłącznie na kryteriach BCVA u chorych nieleczonych wcześniej anty-VEGF w 24., 28., 32. i 36. tygodniu wyniosło odpowiednio 98%, 93%, 75% i 59% w grupie FAR oraz odpowiednio około 98%, 68%, 50% i 45% w grupie RAN, a oparte jedynie na kryteriach CST odpowiednio 100%, 94%, 80% i 65% w grupie FAR oraz odpowiednio około 98%, 92%, 67% i 56% w grupie RAN.

Wśród chorych leczonych wcześniej anty-VEGF oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu choroby wg Kaplana-Meiera oparte wyłącznie na kryteriach BCVA w tygodniach 24., 28., 32. i 36. wyniosło odpowiednio 96%, 73%, 61% i 49% dla ramienia FAR i odpowiednio około 100%, 68%, 64% i 41% dla ramienia RAN, a oparte jedynie na kryteriach CST odpowiednio 100%, 92%, 81% i 69% dla ramienia FAR i odpowiednio około 100%, 68%, 50% i 43% dla ramienia RAN.

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

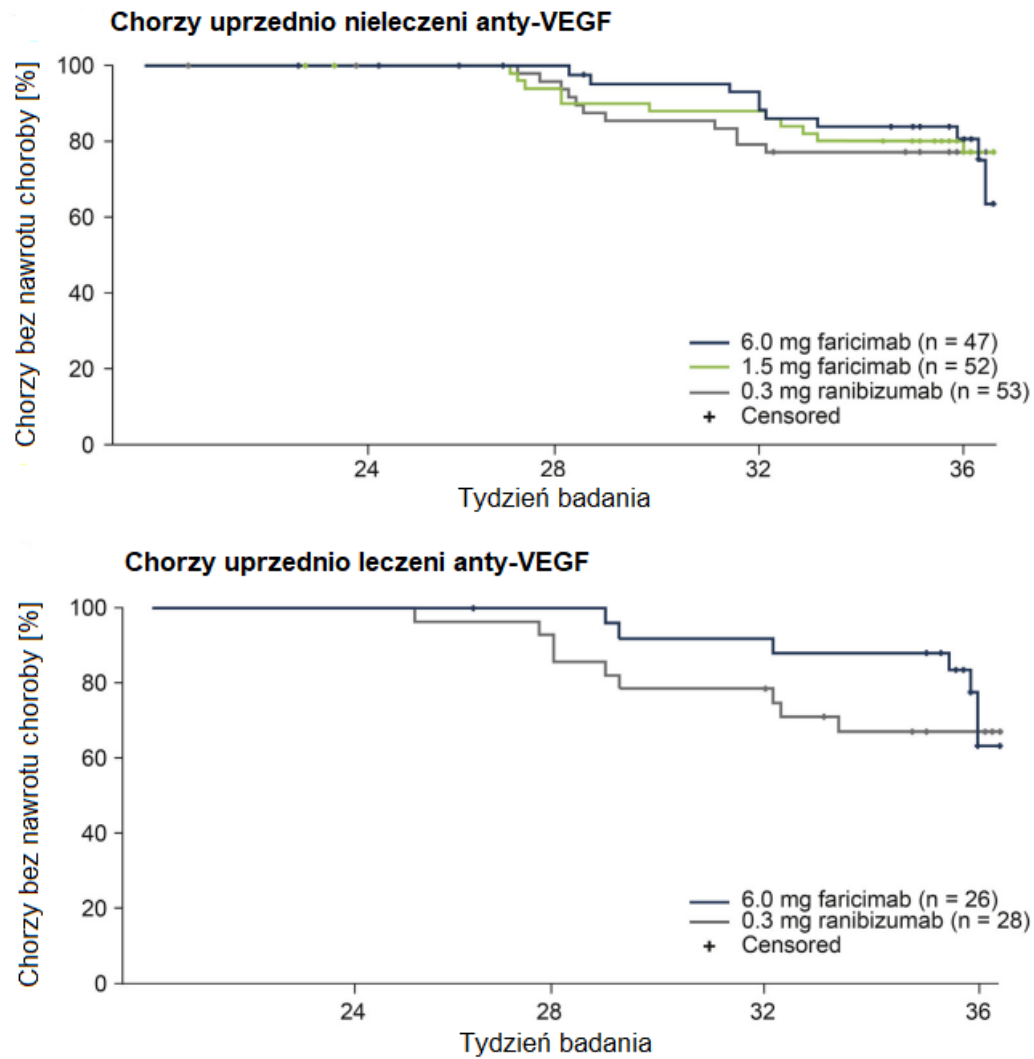
Tabela 76.
Estymowane prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od nawrotu choroby

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	FAR		RAN	
			%	N	%	N
Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od nawrotu choroby wg łącznych kryteriów BCVA i CST						
BOULEVARD (Sahni 2019)	Chorzy nieleczeni anti-VEGF	Prawdopodobieństwo 24.-tyg. przeżycia wolnego od nawrotu choroby	100	47	100	53
	Chorzy leczeni anti-VEGF		100	26	100	28
	Chorzy nieleczeni anti-VEGF	Prawdopodobieństwo 28.-tyg. przeżycia wolnego od nawrotu choroby	100	47	96	53
	Chorzy leczeni anti-VEGF		100	26	86	28
	Chorzy nieleczeni anti-VEGF	Prawdopodobieństwo 32.-tyg. przeżycia wolnego od nawrotu choroby	93	47	79	53
	Chorzy leczeni anti-VEGF		92	26	79	28
	Chorzy nieleczeni anti-VEGF	Prawdopodobieństwo 36.-tyg. przeżycia wolnego od nawrotu choroby	81	47	77	53
	Chorzy leczeni anti-VEGF		84	26	67	28
Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od nawrotu choroby wg kryteriów BCVA						
BOULEVARD (Sahni 2019)	Chorzy nieleczeni anti-VEGF	Prawdopodobieństwo 24.-tyg. przeżycia wolnego od nawrotu choroby	98	47	98	53
	Chorzy leczeni anti-VEGF		96	26	100	28
	Chorzy nieleczeni anti-VEGF	Prawdopodobieństwo 28.-tyg. przeżycia wolnego od nawrotu choroby	93	47	68	53
	Chorzy leczeni anti-VEGF		73	26	68	28
	Chorzy nieleczeni anti-VEGF	Prawdopodobieństwo 32.-tyg. przeżycia wolnego od nawrotu choroby	75	47	50	53
	Chorzy leczeni anti-VEGF		61	26	64	28
	Chorzy nieleczeni anti-VEGF	Prawdopodobieństwo 36.-tyg. przeżycia wolnego od nawrotu choroby	59	47	45	53
	Chorzy leczeni anti-VEGF		49	26	41	28
Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od nawrotu choroby wg łącznych kryteriów CST						
BOULEVARD (Sahni 2019)	Chorzy nieleczeni anti-VEGF	Prawdopodobieństwo 24.-tyg. przeżycia wolnego od nawrotu choroby	100	47	98	53
	Chorzy leczeni anti-VEGF		100	26	100	28
	Chorzy nieleczeni anti-VEGF	Prawdopodobieństwo 28.-tyg. przeżycia wolnego od nawrotu choroby	94	47	92	53
	Chorzy leczeni anti-VEGF		92	26	68	28
	Chorzy nieleczeni anti-VEGF		80	47	67	53

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	FAR		RAN	
			%	N	%	N
	Chorzy leczeni anti-VEGF	Prawdopodobieństwo 32.-tyg. przeżycia wolnego od nawrotu choroby	81	26	50	28
	Chorzy nieleczeni anti-VEGF	Prawdopodobieństwo 36.-tyg. przeżycia wolnego od nawrotu choroby	65	47	56	53
	Chorzy leczeni anti-VEGF	Prawdopodobieństwo 36.-tyg. przeżycia wolnego od nawrotu choroby	69	26	43	28

Rysunek 16.

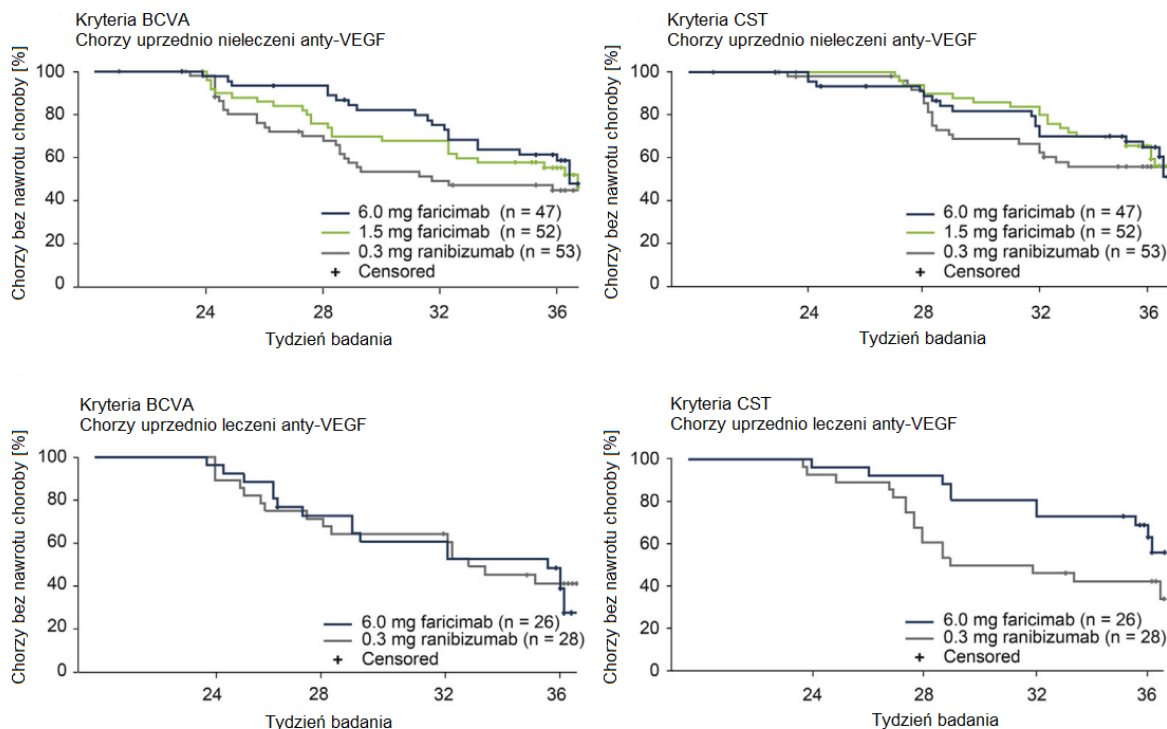
Czas do wystąpienia nawrotu choroby w okresie po zakończeniu leczenia na podstawie wyniku złożonego obejmującego kryteria BCVA i CST



Źródło: Sahni 2019

Rysunek 17.

Czas do wystąpienia nawrotu choroby w okresie po zakończeniu leczenia na podstawie kryterium BCVA i kryterium CST



Źródło: Sahni 2019

6.2.4. Wynik w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej

Ocena w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS) w 24. tygodniu stanowiła w badaniu *BOULEVARD* dodatkowy punkt końcowy.

Odsetek chorych nieleczonych anti-VEGF, którzy osiągnęli poprawę w skali ETDRS-DRSS o ≥ 2 stopnie w 24. tygodniu był istotnie statystycznie większy w grupie FAR i wynosił 38,6% w porównaniu z 12,2% w grupie RAN. Istotnie statystycznie częściej poprawę o ≥ 2 stopnie w skali ETDRS-DRSS w grupie FAR uzyskali zarówno chorzy z początkowym wynikiem ≥ 47 pkt, jak i ≥ 53 pkt w porównaniu do grupy RAN.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami FAR i RAN w przypadku chorych leczonych uprzednio anti-VEGF.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77.
Częstość poprawy w skali ETDRS-DRSS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FAR		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS***
			n (%)*	N**	n (%)*	N**				
Uzyskanie poprawy o ≥ 2 stopnie w skali ETDRS-DRSS										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Chorzy nieleczeni anty-VEGF	17 (38,6)	44	6 (12,2)	49	4,51 (1,58; 12,87)	0,26 (0,09; 0,43)	NNT=4 (3; 12)	TAK
		Chorzy leczeni anty-VEGF	5 (22,7)	22	6 (23,1)	26	0,98 (0,25; 3,79)	-0,0035 (-0,24; 0,24)	n/d	NIE
Uzyskanie poprawy o ≥ 2 stopnie w skali ETDRS-DRSS – chorzy z początkowym wynikiem ≥ 47 pkt										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Chorzy nieleczeni anty-VEGF	16 (53,3)	30	5 (15,2)	33	6,40 (1,94; 21,07)	0,38 (0,17; 0,60)	NNT=3 (2; 6)	TAK
Uzyskanie poprawy o ≥ 2 stopnie w skali ETDRS-DRSS – chorzy z początkowym wynikiem ≥ 53 pkt										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Chorzy nieleczeni anty-VEGF	7 (87,5)	8	3 (25,0)	12	21,00 (1,78; 248,10)	0,63 (0,29; 0,96)	NNT=2 (2; 4)	TAK
Uzyskanie poprawy o ≥ 1 stopień w skali ETDRS-DRSS										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Chorzy nieleczeni anty-VEGF	26 (59,1)	44	26 (53,1)	49	1,28 (0,56; 2,91)	0,06 (-0,14; 0,26)	n/d	NIE
		Chorzy leczeni anty-VEGF	14 (63,5)	22	13 (50,0)	26	1,75 (0,55; 5,58)	0,14 (-0,14; 0,41)	n/d	NIE

*wartość n obliczono na podstawie odsetka podanego przez autorów publikacji

**liczbę chorych, których oceniano pod kątem poprawy wg ETDRS-DRSS przedstawiono w suplemencie na Wykresie 4 i 6

***określono na podstawie obliczonych samodzielnie wartości OR i RD

6.3. Bezpieczeństwo FAR vs AFL

Analizę bezpieczeństwa FAR PTI w porównaniu z AFL Q8W w populacji chorych na DME przeprowadzono na podstawie randomizowanych badań *YOSEMITE* i *RHINE*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym:
 - ciężkie oczne zdarzenia niepożądane (OSAE);
 - ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż oczne (non-OSAE);
 - ciężkie oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TROSAE);
- oczne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (OAESI);
- zdarzenia niepożądane, w tym:
 - oczne zdarzenia niepożądane (OAE);
 - zdarzenia niepożądane inne niż oczne (non-OAE);
 - oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TROAE);
 - zdarzenia niepożądane związane z zapaleniem wewnątrzgałkowym (IOI);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane określone zgodnie z *Anti Platelet Trialists' Collaboration* (zdarzenia APTC), obejmujące zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nie prowadzący do zgonu oraz udar nie prowadzący do zgonu.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.3.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *YOSEMITE* i *RHINE* ≥ 1 OSAE wystąpiło odpowiednio u 2,9% i 3,1% chorych w grupie FAR PTI oraz odpowiednio u 0,6% i 1,9% chorych w grupie AFL Q8W. Istotną statystycznie różnicę między grupami stwierdzono jedynie w badaniu *YOSEMITE*, należy jednak podkreślić że autorzy publikacji zwrócili uwagę, że różnice liczbowe między grupami leczenia nie wydają się mieć znaczenia klinicznego. Częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (OSAE) w obu badaniach i grupach terapeutycznych była niska (nie przekroczyła 1%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

W badaniu *YOSEMITE* i *RHINE* ≥ 1 non-OSAE wystąpiło odpowiednio u 20,4% i 12,2% chorych w grupie FAR PTI oraz odpowiednio u 16,1% i 16,6% chorych w grupie AFL Q8W. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W badaniu *YOSEMITE* i *RHINE* ≥ 1 TROSAE wystąpiło odpowiednio u 1,3% i 0,3% chorych w grupie FAR PTI oraz u żadnego chorego w grupie AFL Q8W. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI		AFL Q8W		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	≥1 OSAE	9 (2,9)	313	2 (0,6)	311	4,57 (0,98; 21,34)	0,02 (0,0018; 0,04)	50 (25; 555)	TAK
RHINE (Wykoff 2022)			10 (3,1)	319	6 (1,9)	314	1,66 (0,60; 4,63)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		≥1 non-OSAE	64 (20,4)	313	50 (16,1)	311	1,34 (0,89; 2,02)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			39 (12,2)	319	52 (16,6)	314	0,70 (0,45; 1,10)	-0,04 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		≥1 TROSAE	4 (1,3)	313	0 (0,0)	311	7,41 (1,04; 52,88)	0,01 (-0,0011; 0,03)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka – OSAE										
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	Zaćma	0 (0,0)	313	1 (0,3)	311	0,13 (0,0027; 6,78)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	1 (0,3)	314	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zaćma podtorebkowa	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Oparzenia chemiczne oka	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	1 (0,3)	314	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zapalenie naczyńiówki i siatkówki	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		DME	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI		AFL Q8W		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zapalenie wnętrza gałki ocznej	2 (0,6)	313	0 (0,0)	311	7,37 (0,46; 118,02)	0,01 (-0,0044; 0,02)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	1 (0,3)	314	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zapalenie rogówki	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zwłóknienie plamki	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	1 (0,3)	314	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Nadciśnienie oczne	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Niedrożność tętnicy siatkówkowej	0 (0,0)	313	1 (0,3)	311	0,13 (0,0027; 6,78)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Neowaskularyzacja siatkówki	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Przedarcie siatkówki	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Niedrożność żyły siatkówki	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Jaskra zapalna	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI		AFL Q8W		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Zapalenie błony naczyniowej oka	3 (1,0)	313	0 (0,0)	311	7,39 (0,77; 71,30)	0,01 (-0,0028; 0,02)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Przejściowo obniżona ostrość wzroku	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			1 (0,3)	319	1 (0,3)	314	0,98 (0,06; 15,81)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Zaburzenia widzenia	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Krwotok do ciała szklanego	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			1 (0,3)	319	1 (0,3)	314	0,98 (0,06; 15,81)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
OSAE związane z doszkliskową terapią anti-VEGF										
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>	56 tyg.	Zapalenie wnętrza gałki ocznej	2 (0,6)	313	0 (0,0)	311	7,37 (0,46; 118,02)	0,01 (-0,0044; 0,02)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	1 (0,3)	314	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Przedarcie siatkówki	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

6.3.2. Oczne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W badaniu *YOSEMITE* i *RHINE* ≥ 1 OAESI wystąpiło odpowiednio u 2,6% i 2,8% chorych w grupie FAR PTI oraz odpowiednio u 0,3% i 1,6% chorych w grupie AFL Q8W. Istotną statystycznie różnicę między grupami stwierdzono jedynie w badaniu *YOSEMITE*.

OAESI związane z zapaleniem wewnątrzgałkowym (IOI) o ciężkim stopniu nasilenia wystąpiło jedynie u 1,6% chorych w grupie FAR PTI w badaniu *YOSEMITE* oraz u 0,3% chorych w grupie AFL Q8W w badaniu *RHINE*. Istotną statystycznie różnicę między grupami stwierdzono jedynie w badaniu *YOSEMITE*.

W badaniu *YOSEMITE* i *RHINE* OAESI związane z utratą BCVA o ≥ 30 liter wg ETDRS przez >1 h wystąpiło odpowiednio u 0,6% i 1,9% chorych w grupie FAR PTI oraz odpowiednio u 0,3% i 0,6% chorych w grupie AFL Q8W. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W badaniu *YOSEMITE* i *RHINE* OAESI wymagające interwencji chirurgicznej lub medycznej, aby zapobiec trwałej utracie wzroku wystąpiło odpowiednio u 0,6% i 0,9% chorych w grupie FAR PTI oraz odpowiednio u żadnego chorego i 0,6% chorych w grupie AFL Q8W. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Częstość występowania poszczególnych kategorii OAESI nie różniła się istotnie statystycznie między grupą badaną a grupą kontrolną, a ponadto w obu badaniach i grupach terapeutycznych była niska (nie przekroczyła 0,6%). Profil bezpieczeństwa w odniesieniu do OAESI był spójny między badaniami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79.
Częstość występowania OAESI

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI		AFL Q8W		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
OAESI										
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	≥1 OAESI	8 (2,6)	313	1 (0,3)	311	8,13 (1,01; 65,40)	0,02 (0,0038; 0,04)	50 (25; 263)	TAK
RHINE (Wykoff 2022)			9 (2,8)	319	5 (1,6)	314	1,79 (0,59; 5,41)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		OAESI związane z IOI o ciężkim stopniu nasilenia	5 (1,6)	313	0 (0,0)	311	7,44 (1,28; 43,17)	0,02 (0,0008; 0,03)	50 (33; 1250)	TAK
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	1 (0,3)	314	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		OAESI związane z utratą BCVA o ≥30 liter wg ETDRS przez >1 h	2 (0,6)	313	1 (0,3)	311	1,99 (0,18; 22,10)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			6 (1,9)	319	2 (0,6)	314	2,99 (0,60; 14,93)	0,01 (-0,0049; 0,03)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		OAESI wymagający interwencji chirurgicznej lub medycznej, aby zapobiec trwałej utracie wzroku	2 (0,6)	313	0 (0,0)	311	7,37 (0,46; 118,02)	0,01 (-0,0044; 0,02)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			3 (0,9)	319	2 (0,6)	314	1,48 (0,25; 8,92)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
OAESI związane z IOI o ciężkim stopniu nasilenia										
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	Zapalenie wnętrza gałki ocznej	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	1 (0,3)	314	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zapalenie rogówki	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Jaskra zapalna	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zapalenie błony naczyniowej oka	2 (0,6)	313	0 (0,0)	311	7,37 (0,46; 118,02)	0,01 (-0,0044; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI		AFL Q8W		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
OAESI związane z utratą BCVA o ≥ 30 liter wg ETDRS przez >1 godzinę										
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>	56 tyg.	Zaćma	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	1 (0,3)	314	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Zaćma podtorebkowa	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		DME	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Zapalenie wnętrza gałki ocznej	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Niedrożność tętnicy siatkówki	0 (0,0)	313	1 (0,3)	311	0,13 (0,0027; 6,78)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Niedrożność żyły siatkówki	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Przejściowo obniżona ostrość wzroku	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Zaburzenia widzenia	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI		AFL Q8W		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Krwotok do ciała szklonego	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			1 (0,3)	319	1 (0,3)	314	0,98 (0,06; 15,81)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
OAESI wymagający interwencji chirurgicznej lub medycznej, aby zapobiec trwałej utracie wzroku										
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	Zapalenie naczyń i siatkówki	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zwłóknienie plamki	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	1 (0,3)	314	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Nadciśnienie oczne	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Przedarcie siatkówki	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Przejściowo obniżona ostrość wzroku	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	1 (0,3)	314	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

6.3.3. Zdarzenia niepożądane

6.3.3.1. OAE

W badaniu *YOSEMITE* i *RHINE* ≥ 1 OAE wystąpiło odpowiednio u 33,9% i 37,3% chorych w grupie FAR PTI oraz odpowiednio u 32,8% i 36,0% chorych w grupie AFL Q8W. Częstość występowania OAE była zbliżona w obu grupach, a Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Większość OAE miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w obu badaniach i grupach terapeutycznych nie przekroczyła 7%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami dla poszczególnych zdarzeń z kategorii zaburzeń w obrębie oka.

W badaniu *YOSEMITE* i *RHINE* ≥ 1 TROAE wystąpiło odpowiednio u 2,6% i 2,5% chorych w grupie FAR PTI oraz u 1,6% i 4,5% chorych w grupie AFL Q8W. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W badaniu *YOSEMITE* i *RHINE* częstość występowania zdarzeń IOI była liczbowo większa wśród chorych otrzymujących FAR PTI (odpowiednio 2,2% i 0,6%) w porównaniu z AFL Q8W (odpowiednio 1,0% i 0,3%). Autorzy publikacji wskazali, że wszystkie zgłoszone zdarzenia niepożądane (z wyjątkiem 3 – dwóch w grupie FAR PTI i jednego w grupie FAR Q8W w badaniu *YOSEMITE*) miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Dwa przypadki ciężkiego zapalenia błony naczyniowej oka zostały zgłoszone w grupie otrzymującej FAR PTI i doprowadziły do przerwania leczenia. U jednego chorego wystąpiło zapalenie błony naczyniowej oka i osady na rogówce związane z utratą BCVA o wartości ≥ 30 liter ETDRS, a u drugiego chorego wystąpiło zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie naczyńki związane z utratą BCVA o wartości ≥ 15 liter ETDRS. Wszystkie zdarzenia IOI z wyjątkiem jednego w grupie FAR PTI w badaniu *YOSEMITE* (osady na rogówce) ustąpiły lub ustępowały w 56. tygodniu.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 80.
Częstość występowania ocznych zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI		AFL Q8W		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	≥1 OAE	106 (33,9)	313	102 (32,8)	311	1,05 (0,75; 1,46)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			119 (37,3)	319	113 (36,0)	314	1,06 (0,77; 1,46)	0,01 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		≥1 TROAE	8 (2,6)	313	5 (1,6)	311	1,61 (0,52; 4,96)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			8 (2,5)	319	14 (4,5)	314	0,55 (0,23; 1,33)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		≥1 zdarzenie IOI	7 (2,2)	313	3 (1,0)	311	2,35 (0,60; 9,17)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			2 (0,6)	319	1 (0,3)	314	1,97 (0,18; 21,89)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka – OAE										
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	Krwotok spojówkowy	22 (7,0)	313	19 (6,1)	311	1,16 (0,62; 2,19)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			16 (5,0)	319	19 (6,1)	314	0,82 (0,41; 1,62)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Męty w ciele szklistym	6 (1,9)	313	2 (0,6)	311	3,02 (0,60; 15,08)	0,01 (-0,0049; 0,03)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			7 (2,2)	319	8 (2,5)	314	0,86 (0,31; 2,40)	-0,0035 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zaćma	11 (3,5)	313	17 (5,5)	311	0,63 (0,29; 1,37)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			15 (4,7)	319	13 (4,1)	314	1,14 (0,53; 2,44)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Odłączenie ciała szklistego	11 (3,5)	313	9 (2,9)	311	1,22 (0,50; 2,99)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			7 (2,2)	319	11 (3,5)	314	0,62 (0,24; 1,62)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego	5 (1,6)	313	5 (1,6)	311	0,99 (0,28; 3,47)	-0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			9 (2,8)	319	8 (2,5)	314	1,11 (0,42; 2,92)	0,0027 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Ból oka	7 (2,2)	313	9 (2,9)	311	0,77 (0,28; 2,09)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			8 (2,5)	319	10 (3,2)	314	0,78 (0,30; 2,01)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI		AFL Q8W		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Suchość oka	3 (1,0)	313	4 (1,3)	311	0,74 (0,16; 3,35)	-0,0033 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	
RHINE (Wykoff 2022)			11 (3,4)	319	7 (2,2)	314	1,57 (0,60; 4,09)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Podanie niewłaściwego leku	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
RHINE (Wykoff 2022)			9 (2,8)	319	4 (1,3)	314	2,25 (0,69; 7,38)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Niedrożność żyły siatkówki	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
RHINE (Wykoff 2022)			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Niedrożność tętnicy siatkówki	0 (0,0)	313	1 (0,3)	311	0,13 (0,0027; 6,78)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zator tętnicy siatkówki	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	1 (0,3)	314	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zdarzenie IOI	Zapalenie komory przedniej	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)				0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)			Zapalenie naczyń i siatkówki	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)				0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)			Zapalenie tętnicy i ciała rzęskowego	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)				1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)			Zapalenie tętnicy	3 (1,0)	313	1 (0,3)	311	3,00 (0,31; 29,00)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)				0 (0,0)	319	1 (0,3)	314	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)			Osady na rogówce	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)				0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)	Zapalenie rogówki		1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
YOSEMITE (Wykoff 2022)				3 (1,0)	313	0 (0,0)	311	7,39 (0,77; 71,30)	0,01 (-0,0028; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI		AFL Q8W		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>		Zapalenie błony naczyniowej oka	1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>			1 (0,3)	313	2 (0,6)	311	0,50 (0,04; 5,49)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

6.3.3.2. Non-OAE

W badaniu *YOSEMITE* i *RHINE* ≥ 1 non-OAE wystąpiło odpowiednio u 67,1% i 54,9% chorych w grupie FAR PTI oraz odpowiednio u 65,3% i 59,6% chorych w grupie AFL Q8W. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w obu badaniach i grupach terapeutycznych nie przekroczyła 10%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami dla poszczególnych kategorii zdarzeń.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 81.
Częstość występowania non-OAE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI		AFL Q8W		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zdarzenia niepożądane											
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	≥1 non-OAE	210 (67,1)	313	203 (65,3)	311	1,08 (0,78; 1,51)	0,02 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE	
RHINE (Wykoff 2022)			175 (54,9)	319	187 (59,6)	314	0,83 (0,60; 1,13)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	15 (4,8)	313	22 (7,1)	311	0,66 (0,34; 1,30)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE	
RHINE (Wykoff 2022)			22 (6,9)	319	31 (9,9)	314	0,68 (0,38; 1,20)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE	
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zapalenie oskrzeli	8 (2,6)	313	11 (3,5)	311	0,72 (0,28; 1,80)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE	
RHINE (Wykoff 2022)			7 (2,2)	319	4 (1,3)	314	1,74 (0,50; 6,00)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zakażenie dróg moczowych	8 (2,6)	313	13 (4,2)	311	0,60 (0,25; 1,47)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE	
RHINE (Wykoff 2022)			11 (3,4)	319	21 (6,7)	314	0,50 (0,24; 1,05)	-0,03 (-0,07; 0,0017)	n/d	NIE	
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zapalenie zatok	7 (2,2)	313	9 (2,9)	311	0,77 (0,28; 2,09)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
RHINE (Wykoff 2022)			5 (1,6)	319	5 (1,6)	314	0,98 (0,28; 3,43)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (3,2)	313	6 (1,9)	311	1,68 (0,60; 4,67)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
RHINE (Wykoff 2022)			5 (1,6)	319	4 (1,3)	314	1,23 (0,33; 4,64)	0,0029 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Zapalenie płuc	6 (1,9)	313	8 (2,6)	311	0,74 (0,25; 2,16)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
RHINE (Wykoff 2022)			7 (2,2)	319	4 (1,3)	314	1,74 (0,50; 6,00)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Grypa	7 (2,2)	313	6 (1,9)	311	1,16 (0,39; 3,50)	0,0031 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
RHINE (Wykoff 2022)			9 (2,8)	319	9 (2,9)	314	0,98 (0,39; 2,51)	-0,0004 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
YOSEMITE (Wykoff 2022)			Niedokrwistość	10 (3,2)	313	10 (3,2)	311	0,99 (0,41; 2,42)	-0,0002 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI		AFL Q8W		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>	56 tyg.		4 (1,3)	319	10 (3,2)	314	0,39 (0,12; 1,24)	-0,02 (-0,04; 0,0036)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>	56 tyg.	Hiperglikemia	6 (1,9)	313	5 (1,6)	311	1,20 (0,36; 3,96)	0,0031 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Cukrzyca	6 (1,9)	313	2 (0,6)	311	3,02 (0,60; 15,08)	0,01 (-0,0049; 0,03)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Hipoglikemia	6 (1,9)	313	1 (0,3)	311	6,06 (0,73; 50,62)	0,02 (-0,0005; 0,03)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Hiperlipidemia	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			7 (2,2)	319	5 (1,6)	314	1,39 (0,44; 4,42)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>	56 tyg.	Ból głowy	8 (2,6)	313	7 (2,3)	311	1,14 (0,41; 3,18)	0,0031 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			9 (2,8)	319	5 (1,6)	314	1,79 (0,59; 5,41)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>	56 tyg.	Nadciśnienie	18 (5,8)	313	25 (8,0)	311	0,70 (0,37; 1,31)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			19 (6,0)	319	12 (3,8)	314	1,59 (0,76; 3,34)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>	56 tyg.	Kaszel	7 (2,2)	313	3 (1,0)	311	2,35 (0,60; 9,17)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			14 (4,4)	319	7 (2,2)	314	2,01 (0,80; 5,06)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>	56 tyg.	Wymioty	2 (0,6)	313	5 (1,6)	311	0,39 (0,08; 2,04)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			3 (0,9)	319	5 (1,6)	314	0,59 (0,14; 2,48)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI		AFL Q8W		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Nudności	5 (1,6)	313	7 (2,3)	311	0,71 (0,22; 2,25)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			7 (2,2)	319	8 (2,5)	314	0,86 (0,31; 2,40)	-0,0035 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Biegunka	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			2 (0,6)	319	2 (0,6)	314	0,98 (0,14; 7,03)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	Zapalenie tkanki łącznej (ang. <i>cellulitis</i>)	5 (1,6)	313	5 (1,6)	311	0,99 (0,28; 3,47)	-0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			3 (0,9)	319	11 (3,5)	314	0,26 (0,07; 0,95)	-0,03 (-0,05; -0,0027)	33 (20; 370)	TAK
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Ból pleców	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			4 (1,3)	319	3 (1,0)	314	1,32 (0,29; 5,93)	0,0030 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Ból stawów	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			5 (1,6)	319	6 (1,9)	314	0,82 (0,25; 2,71)	-0,0034 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	Przewlekła choroba nerek	2 (0,6)	313	8 (2,6)	311	0,24 (0,05; 1,16)	-0,02 (-0,04; 0,00)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			2 (0,6)	319	3 (1,0)	314	0,65 (0,11; 3,94)	-0,0033 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Ostre uszkodzenie nerek	3 (1,0)	313	5 (1,6)	311	0,59 (0,14; 2,50)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	Upadek	10 (3,2)	313	7 (2,3)	311	1,43 (0,54; 3,81)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			8 (2,5)	319	10 (3,2)	314	0,78 (0,30; 2,01)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

6.3.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Ogółem częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była niska. W badaniu *YOSEMITE* i *RHINE* ≥ 1 AE prowadzące do przerwania leczenia wystąpiło odpowiednio u 2,6% i 1,3% chorych w grupie FAR PTI oraz odpowiednio u 1,0% i 1,3% chorych w grupie AFL Q8W. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Częstość występowania poszczególnych kategorii AE prowadzących do przerwania leczenia nie różniła się istotnie statystycznie między grupą badaną a grupą kontrolną. Profil bezpieczeństwa w odniesieniu do OAESI był spójny między badaniami.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 82.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI		AFL Q8W		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia									
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	≥1 AE prowadzące do przerwania leczenia	8 (2,6)	313	3 (1,0)	311	2,69 (0,71; 10,25)	0,02 (-0,0047; 0,04)	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			4 (1,3)	319	4 (1,3)	314	0,98 (0,24; 3,97)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	Ogółem	2 (0,6)	313	0 (0,0)	311	7,37 (0,46; 118,02)	0,01 (-0,0044; 0,02)	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	1 (0,3)	314	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	Ogółem	2 (0,6)	313	0 (0,0)	311	7,37 (0,46; 118,02)	0,01 (-0,0044; 0,02)	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			1 (0,3)	319	1 (0,3)	314	0,98 (0,06; 15,81)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego									
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	Ogółem	1 (0,3)	313	1 (0,3)	311	0,99 (0,06; 15,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	313	1 (0,3)	311	0,13 (0,0027; 6,78)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			0 (0,0)	319	2 (0,6)	314	0,13 (0,01; 2,13)	-0,01 (-0,02; 0,0043)	NIE
Zaburzenia w obrębie oka									
YOSEMITE (Wykoff 2022)	56 tyg.	Ogółem	2 (0,6)	313	1 (0,3)	311	1,99 (0,18; 22,10)	0,0032 (-0,01; 0,01)	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			3 (0,9)	319	0 (0,0)	314	7,32 (0,76; 70,63)	0,01 (-0,0028; 0,02)	NIE
YOSEMITE (Wykoff 2022)		Cukrzycowa choroba oczu	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
RHINE (Wykoff 2022)			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI		AFL Q8W		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Nadciśnienie oczne	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Niedrożność tętnicy siatkówki	0 (0,0)	313	1 (0,3)	311	0,13 (0,0027; 6,78)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Wrzodziejące zapalenie rogówki	0 (0,0)	313	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			1 (0,3)	319	0 (0,0)	314	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Zapalenie błony naczyniowej oka	2 (0,6)	313	0 (0,0)	311	7,37 (0,46; 118,02)	0,01 (-0,0044; 0,02)	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Zaburzenia serca									
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>	56 tyg.	Ogółem	1 (0,3)	313	0 (0,0)	311	7,34 (0,15; 370,02)	0,0032 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	0 (0,0)	314	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

6.3.5. Zdarzenia APTC

Częstość występowania zdarzeń APTC była zasadniczo podobna w badaniach i grupach leczenia. W badaniu *YOSEMITE* i *RHINE* ≥ 1 zdarzenie APTC wystąpiło odpowiednio u 3,2% i 0,6% chorych w grupie FAR PTI oraz odpowiednio u 2,9% i 1,6% chorych w grupie AFL Q8W. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w żadnym z ocenianych zdarzeń APTC (zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nie prowadzący do zgonu oraz udar nie prowadzący do zgonu), a ich częstość występowania nie przekroczyła 2%.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 83.
Częstość występowania zdarzeń APTC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAR PTI		AFL Q8W		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia APTC²⁹									
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>	56 tyg.	≥1 zdarzenie APTC	10 (3,2)	313	9 (2,9)	311	1,11 (0,44; 2,76)	0,0030 (-0,02; 0,03)	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			2 (0,6)	319	5 (1,6)	314	0,39 (0,08; 2,02)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Udar nie prowadzący do zgonu	2 (0,6)	313	4 (1,3)	311	0,49 (0,09; 2,71)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	2 (0,6)	314	0,13 (0,01; 2,13)	-0,01 (-0,02; 0,0043)	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Zawał serca nie prowadzący do zgonu	2 (0,6)	313	3 (1,0)	311	0,66 (0,11; 3,98)	-0,0033 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			2 (0,6)	319	1 (0,3)	314	1,97 (0,18; 21,89)	0,0031 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>YOSEMITE (Wykoff 2022)</i>		Zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych	6 (1,9)	313	2 (0,6)	311	3,02 (0,60; 15,08)	0,01 (-0,0049; 0,03)	NIE
<i>RHINE (Wykoff 2022)</i>			0 (0,0)	319	2 (0,6)	314	0,13 (0,01; 2,13)	-0,01 (-0,02; 0,0043)	NIE

²⁹ Zdarzenia APTC były rozstrzygane zewnętrznie

6.3.6. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

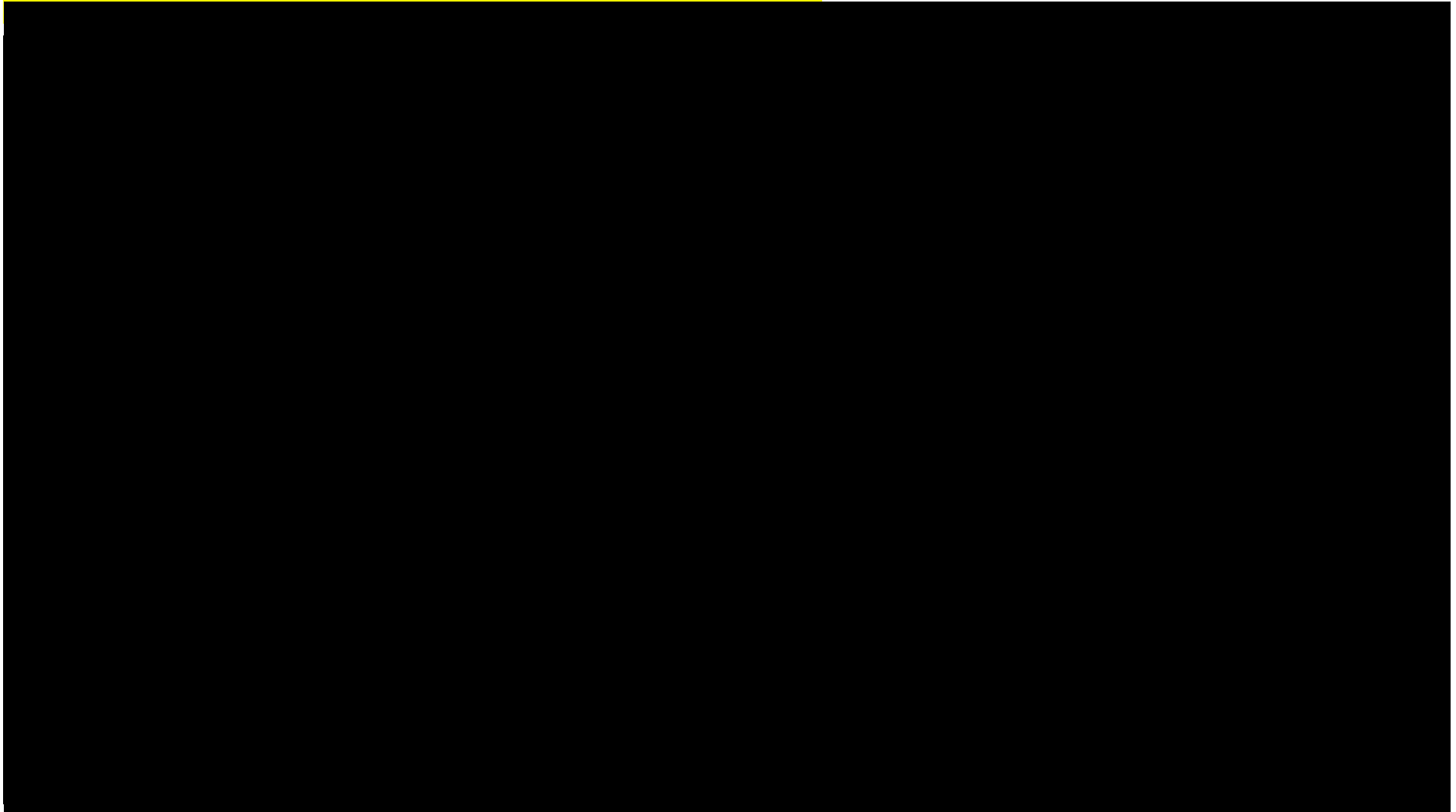
[REDACTED]

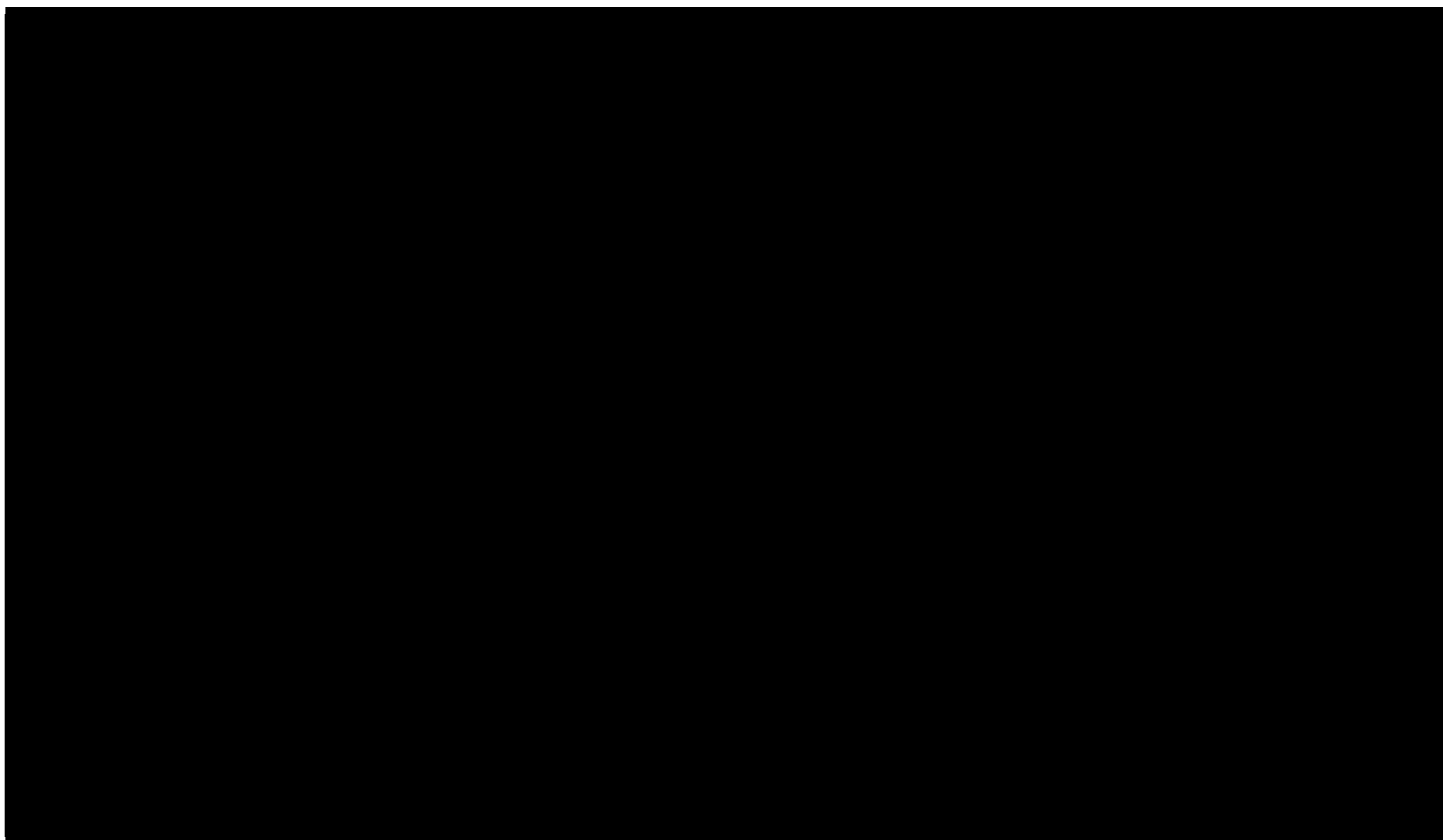
[REDACTED]

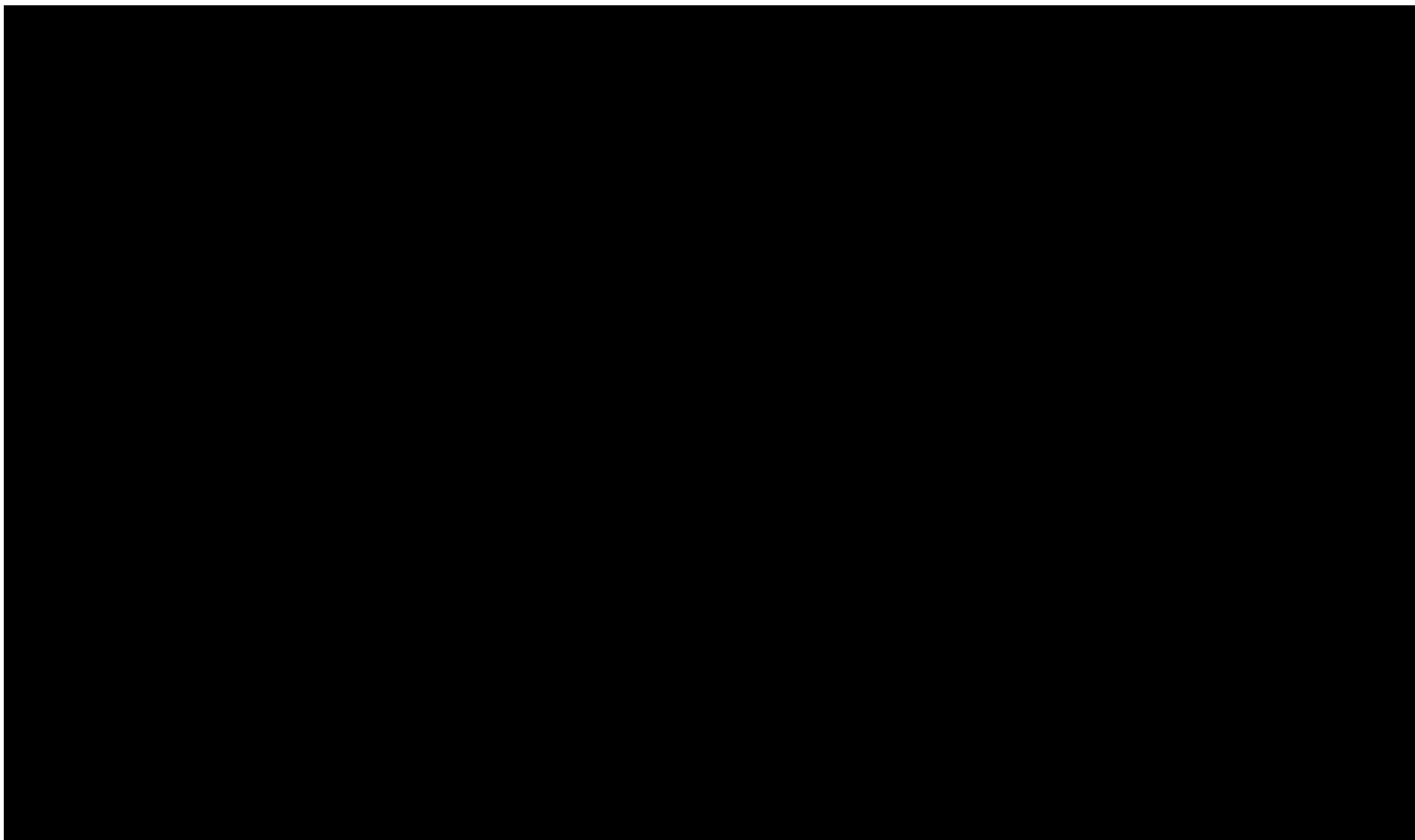
[REDACTED]

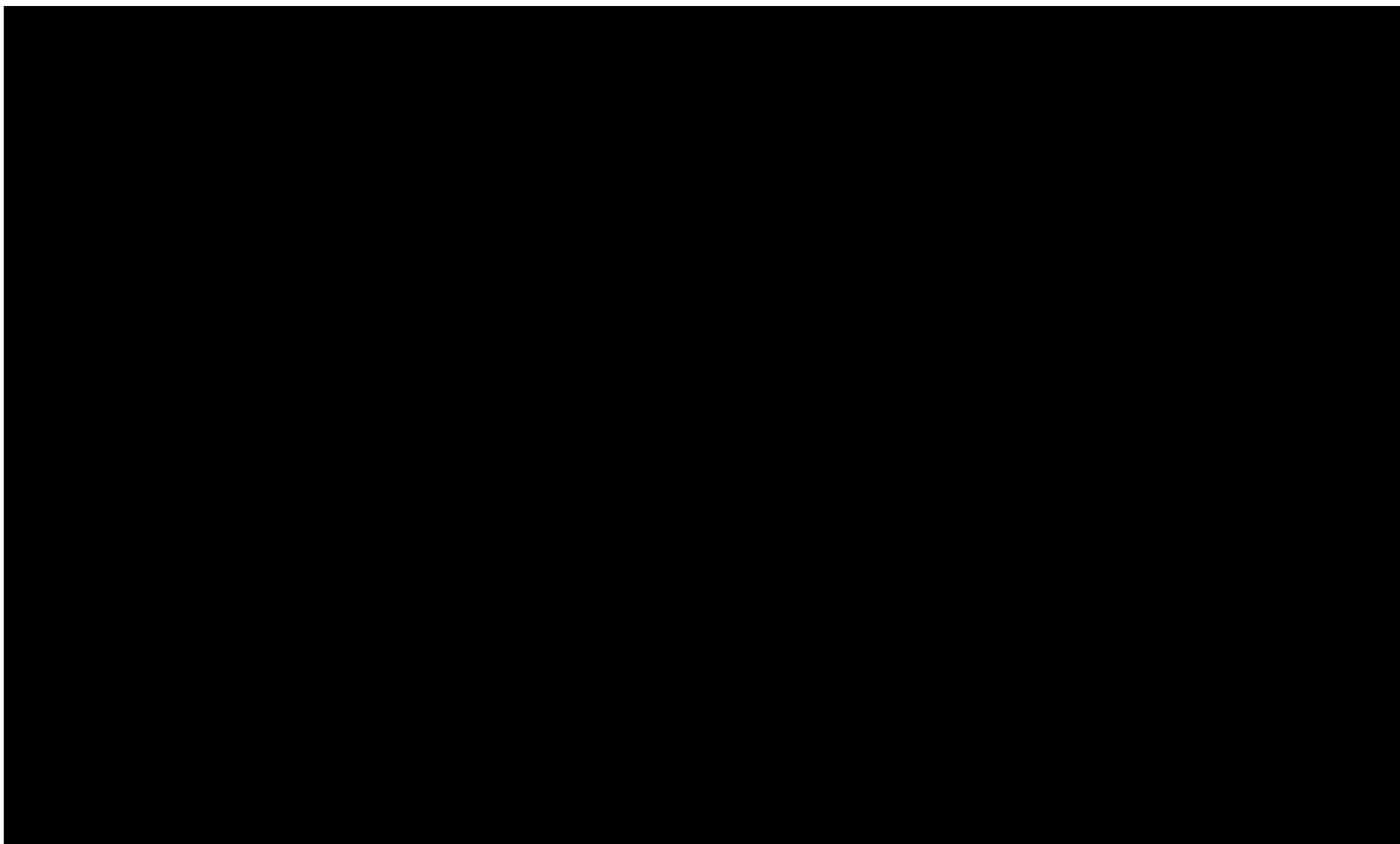
[REDACTED]

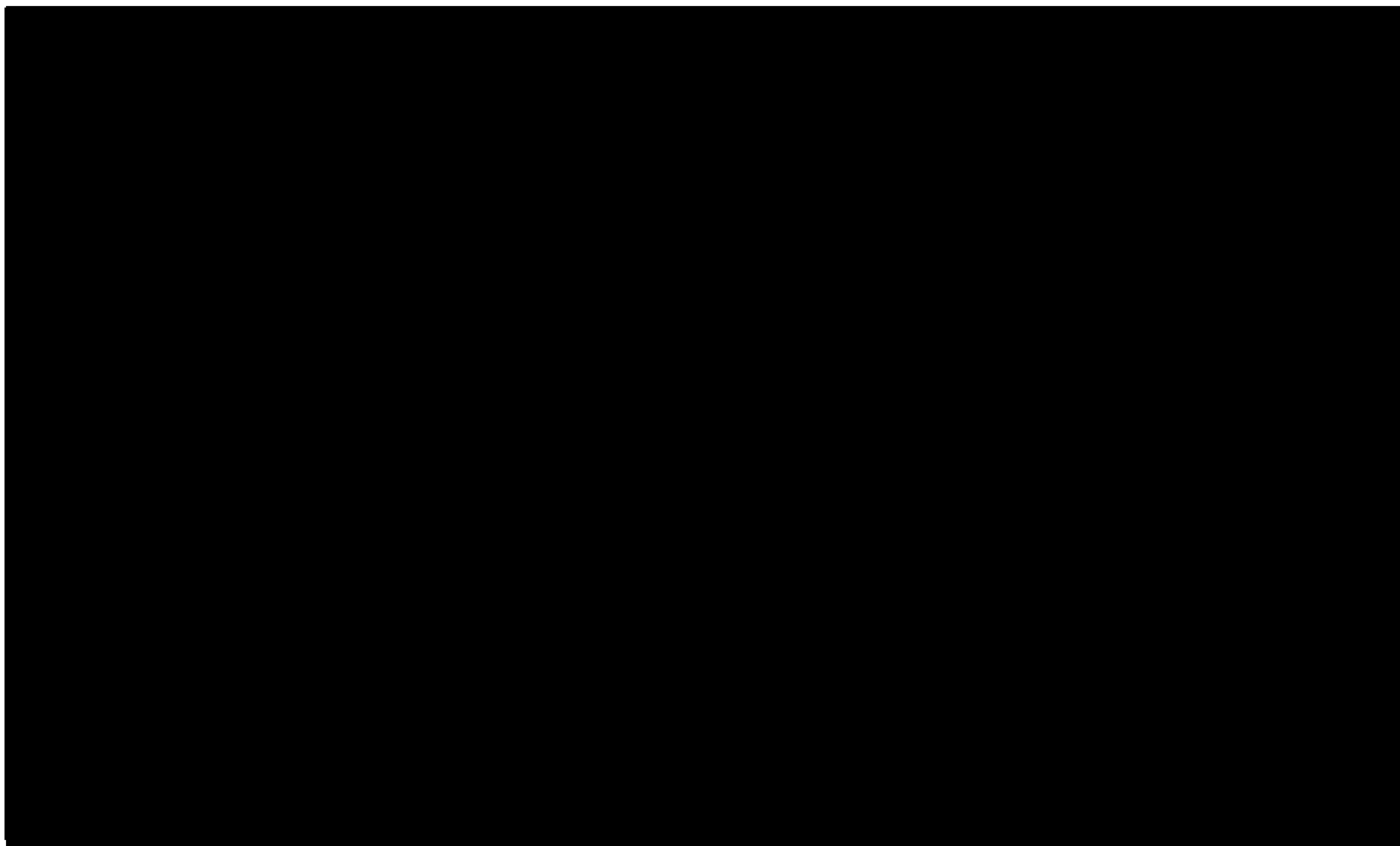
Tabela 84.

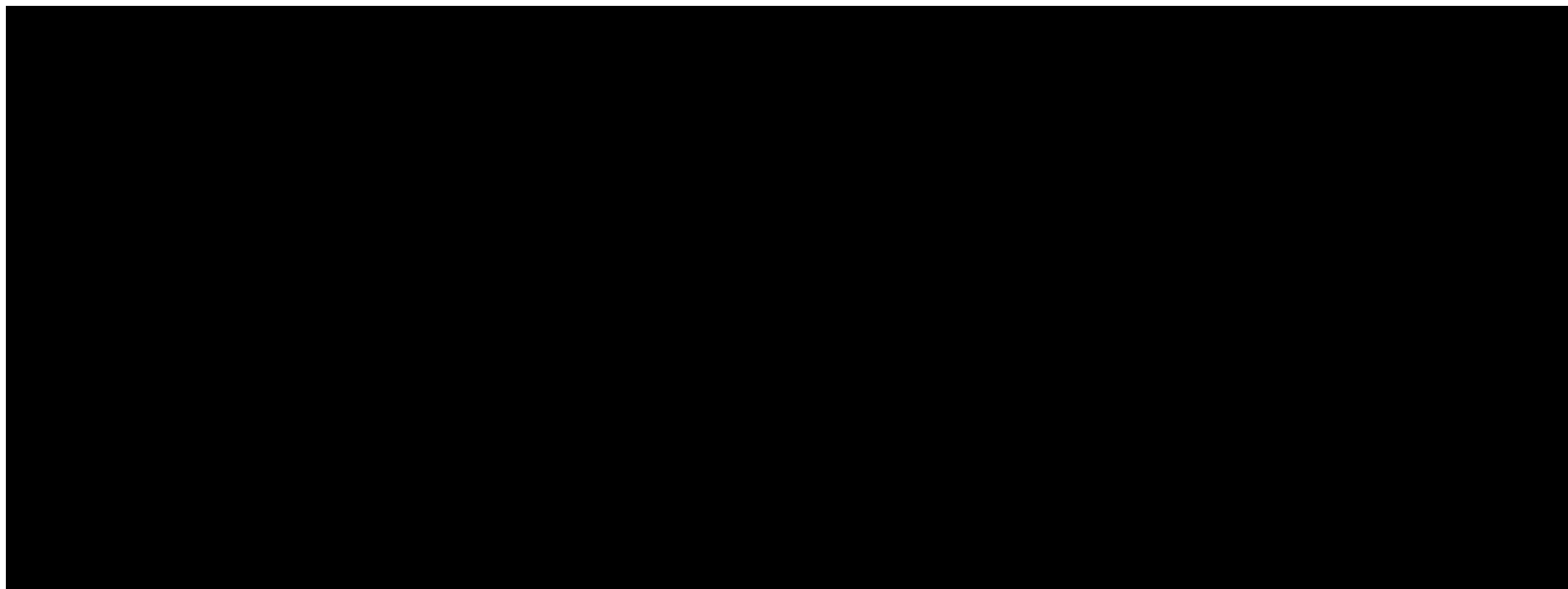












6.4. Bezpieczeństwo FAR vs RAN

Analizę bezpieczeństwa FAR w porównaniu z RAN w populacji chorych na DME przeprowadzono na podstawie randomizowanych badań *BOULEVARD*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym:
 - ciężkie oczne zdarzenia niepożądane (OSAE);
 - ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż oczne (non-OSAE);
- zdarzenia niepożądane, w tym:
 - oczne zdarzenia niepożądane (OAE);
 - zdarzenia niepożądane inne niż oczne (non-OAE).

W przypadku ocznych zdarzeń niepożądanych (ciężkich i innych niż ciężkie) wyniki zaprezentowano z uwzględnieniem podziału na oko badane oraz oko niebadane, tj. oko do którego nie podano żadnej z interwencji.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.4.1. Zgony

W badaniu *BOULEVARD* zgłoszono po 2 zgony w grupie leczonej FAR oraz RAN. Żaden ze zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 85.
Częstość występowania zgonu

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgon									
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Zgon	2 (2,5)	80	2 (2,2)	89	1,12 (0,15; 8,11)	0,0025 (-0,04; 0,05)	NIE

6.4.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

6.4.2.1. OSAE

W badaniu *BOULEVARD* zgłoszono 3 ciężkie oczne zdarzenia niepożądane. U jednego chorego w grupie RAN stwierdzono retinopatię cukrzycową w badanym oku, natomiast w grupie FAR odnotowano po jednym przypadku krwotoku do ciała szklanego (w oku badanym) oraz niedrożności żyły siatkówki (w oku niebadanym). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 86.
Częstość występowania OSAE

Badanie (publikacja)	OBS	Lokalizacja	Punkt końcowy	FAR		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Oko badane	≥1 OSAE	1 (1,3)	80	1 (1,1)	89	1,11 (0,07; 18,11)	0,0013 (-0,03; 0,03)	NIE
		Oko niebadane		1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Oko badane	Krwotok do ciała szklanego	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
			Retinopatia cukrzycowa	0 (0,0)	80	1 (1,1)	89	0,15 (0,003; 7,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
		Oko niebadane	Niedrożność żyły siatkówki	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE

6.4.2.2. Non-OSAE

W badaniu *BOULEVARD* ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż oczne zgłoszono u 8,8% chorych w grupie FAR i 9,0% chorych w grupie RAN. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Ogółem poszczególne non-OSAE występowały rzadko, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami dla żadnego ze zgłoszonych zdarzeń. Zapalenie tkanki łącznej zgłoszono u 2 chorych w grupie RAN, pozostałe raportowane zdarzenia stwierdzono u jednego lub u żadnego chorego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 87.
Częstość występowania non-OSAE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane									
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	≥1 non-OSAE	7 (8,8)	80	8 (9,0)	89	0,97 (0,34; 2,81)	-0,0024 (-0,09; 0,08)	NIE
		≥1 non-OSAE prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	80	1 (1,1) ³⁰	89	0,15 (0,003; 7,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Zakażenie miejscowe	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Zapalenie szpiku	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Zapalenie tkanki łącznej	0 (0,0)	80	2 (2,2)	89	0,15 (0,01; 2,40)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
		Gangrena	0 (0,0)	80	1 (1,1)	89	0,15 (0,00; 7,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Cukrzyca	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Hipoglikemia	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
Zaburzenia psychiczne									
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Zmiany stanu psychicznego	0 (0,0)	80	1 (1,1)	89	0,15 (0,00; 7,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Zaburzenia serca									
	24 tyg.	Choroba niedokrwienna serca	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE

³⁰ U jednego chorego w grupie RAN stwierdzono proliferacyjną retinopatię cukrzycową powodującą krwotok siatkówkowy i krwotok w przestrzeni podszklistkowej, prowadzący do klinicznie istotnego zmniejszenia ostrości wzroku. Chory przerwał udział w badaniu i został zakwalifikowany do zabiegu witrektomii.

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>BOULEVARD</i> (Sahni 2019)		Ostra niewydolność lewej komory	0 (0,0)	80	1 (1,1)	89	0,15 (0,00; 7,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
		Zastoinowa niewydolność serca	0 (0,0)	80	1 (1,1)	89	0,15 (0,00; 7,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
		Zatrzymanie akcji serca	0 (0,0)	80	1 (1,1)	89	0,15 (0,00; 7,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
<i>BOULEVARD</i> (Sahni 2019)	24 tyg.	Wysięk opłucnowy	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Duszność	0 (0,0)	80	1 (1,1)	89	0,15 (0,00; 7,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
		Ostra niewydolność oddechowa	0 (0,0)	80	1 (1,1)	89	0,15 (0,00; 7,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>BOULEVARD</i> (Sahni 2019)	24 tyg.	Krwotok	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Wodobrzusze	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Wymioty	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
<i>BOULEVARD</i> (Sahni 2019)	24 tyg.	Marskość wątroby	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
<i>BOULEVARD</i> (Sahni 2019)	24 tyg.	Choroba zwyrodnieniowa stawów	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
<i>BOULEVARD</i> (Sahni 2019)	24 tyg.	Przewlekła choroba nerek	0 (0,0)	80	1 (1,1)	89	0,15 (0,00; 7,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
		Nefropatia	0 (0,0)	80	1 (1,1)	89	0,15 (0,00; 7,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>BOULEVARD</i> (Sahni 2019)	24 tyg.	Astenia	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Zgon	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
<i>BOULEVARD</i> (Sahni 2019)	24 tyg.	Powikłania po zabiegach	1 (1,3)	80	0 (0,0)	89	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE

6.4.3. Zdarzenia niepożądane

6.4.3.1. OAE inne niż ciężkie

W badaniu *BOULEVARD* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami dla żadnego ze zgłoszonych OAE innych niż ciężkie. Ogółem zaburzenia występujące u $\geq 5\%$ chorych obejmowały w grupie FAR krwotok spojówkowy i suchość oka w oku badanym (odpowiednio u 10% i 5% chorych) oraz cukrzycowy obrzęk siatkówki w oku niebadanym (u 6,3% chorych), a w grupie RAN krwotok spojówkowy w oku badanym (u 5,6% chorych). Pozostałe zgłoszone OAE występowały z częstością mniejszą niż 4%.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 88.
Częstość występowania OAE innych niż ciężkie

Badanie (publikacja)	OBS	Lokalizacja	Punkt końcowy	FAR		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia w obrębie oka										
BOULEVARD (Sahni 2019)	24 tyg.	Oko badane	Krwotok spojówkowy	8 (10,0)	80	5 (5,6)	89	1,87 (0,58; 5,96)	0,04 (-0,04; 0,13)	NIE
		Oko niebadane		0 (0,0)	80	3 (3,4)	89	0,15 (0,01; 1,43)	-0,03 (-0,08; 0,01)	NIE
		Oko badane	Cukrzycowy obrzęk siatkówki	0 (0,0)	80	2 (2,2)	89	0,15 (0,01; 2,40)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
		Oko niebadane		5 (6,3)	80	2 (2,2)	89	2,90 (0,55; 15,38)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
		Oko badane	Suchość oka	4 (5,0)	80	1 (1,1)	89	4,63 (0,51; 42,33)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
		Oko niebadane		3 (3,8)	80	2 (2,2)	89	1,69 (0,28; 10,41)	0,02 (-0,04; 0,07)	NIE
		Oko badane	Zaćma	3 (3,8)	80	2 (2,2)	89	1,69 (0,28; 10,41)	0,02 (-0,04; 0,07)	NIE
		Oko badane	Ból oka	2 (2,5)	80	2 (2,2)	89	1,12 (0,15; 8,11)	0,0025 (-0,04; 0,05)	NIE
		Oko badane	Świąd oka	1 (1,3)	80	3 (3,4)	89	0,36 (0,04; 3,56)	-0,02 (-0,07; 0,02)	NIE
		Oko badane	Nasilone łzawienie	1 (1,3)	80	3 (3,4)	89	0,36 (0,04; 3,56)	-0,02 (-0,07; 0,02)	NIE
		Oko badane	Wysięk siatkówki	2 (2,5)	80	1 (1,1)	89	2,26 (0,20; 25,37)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
		Oko niebadane		1 (1,3)	80	1 (1,1)	89	1,11 (0,07; 18,11)	0,0013 (-0,03; 0,03)	NIE
		Oko badane	Niewyraźne widzenie	1 (1,3)	80	1 (1,1)	89	1,11 (0,07; 18,11)	0,0013 (-0,03; 0,03)	NIE
		Oko niebadane		2 (2,5)	80	1 (1,1)	89	2,26 (0,20; 25,37)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
		Oko badane	Odlączenie ciała szklanego	1 (1,3)	80	2 (2,2)	89	0,55 (0,05; 6,19)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
		Oko badane	Męty w ciele szklanym	2 (2,5)	80	2 (2,2)	89	1,12 (0,15; 8,11)	0,0025 (-0,04; 0,05)	NIE
Oko badane	Krwotok do ciała szklanego	0 (0,0)	80	3 (3,4)	89	0,15 (0,01; 1,43)	-0,03 (-0,08; 0,01)	NIE		

6.4.3.2. Non-OAE inne niż ciężkie

W badaniu *BOULEVARD* częstość występowania poszczególnych non-OAE innych niż ciężkie była podobna. Ogółem zaburzenia występujące u $\geq 5\%$ chorych obejmowały w grupie FAR zakażenie górnych dróg oddechowych (7,5%), nadciśnienie (7,5%), zapalenie nosogardzieli (6,3%), niedokrwistość (6,3%), biegunkę (5,0%) oraz obrzęk obwodowy (5,0%). W grupie RAN obejmowały natomiast niedokrwistość (10,1%), nadciśnienie (7,9%) oraz zakażenie dróg moczowych (6,7%). Istotną statystycznie różnicę między grupami stwierdzono jedynie w przypadku zakażenia górnych dróg oddechowych (7,5% w grupie FAR vs. 1,1% w grupie RAN).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 89.
Częstość występowania non-OAE innych niż ciężkie

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (7,5)	80	1 (1,1)	89	7,14 (0,84; 60,61)	0,06 (0,0020; 0,13)	16 (7; 500)	TAK
		Zapalenie nosogardzieli	5 (6,3)	80	3 (3,4)	89	1,91 (0,44; 8,27)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	2 (2,5)	80	0 (0,0)	89	8,37 (0,52; 135,53)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	1 (1,3)	80	6 (6,7)	89	0,18 (0,02; 1,49)	-0,05 (-0,11; 0,0026)	n/d	NIE
		Zapalenie oskrzeli	1 (1,3)	80	3 (3,4)	89	0,36 (0,04; 3,56)	-0,02 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Niedokrwistość	5 (6,3)	80	9 (10,1)	89	0,59 (0,19; 1,85)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Hiperlipidemia	1 (1,3)	80	3 (3,4)	89	0,36 (0,04; 3,56)	-0,02 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
		Hipercholesterolemia	0 (0,0)	80	2 (2,2)	89	0,15 (0,01; 2,40)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Ból głowy	2 (2,5)	80	2 (2,2)	89	1,12 (0,15; 8,11)	0,0025 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Nadciśnienie	6 (7,5)	80	7 (7,9)	89	0,95 (0,31; 2,95)	-0,0037 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Kaszel	1 (1,3)	80	1 (1,1)	89	1,11 (0,07; 18,11)	0,0013 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAR		RAN		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Biegunka	4 (5,0)	80	1 (1,1)	89	4,63 (0,51; 42,33)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
		Nudności	3 (3,8)	80	2 (2,2)	89	1,69 (0,28; 10,41)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
		Wymioty	2 (2,5)	80	3 (3,4)	89	0,74 (0,12; 4,52)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
		Niestrawność	1 (1,3)	80	1 (1,1)	89	1,11 (0,07; 18,11)	0,0013 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Ból kończyny	3 (3,8)	80	0 (0,0)	89	8,48 (0,87; 82,93)	0,04 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
		Ból pleców	2 (2,5)	80	1 (1,1)	89	2,26 (0,20; 25,37)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		Ból stawów	2 (2,5)	80	3 (3,4)	89	0,74 (0,12; 4,52)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Obrzęk obwodowy	4 (5,0)	80	3 (3,4)	89	1,51 (0,33; 6,96)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi	3 (3,8)	80	1 (1,1)	89	3,43 (0,35; 33,65)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		Zwiększona szybkość sedimentacji krwinek czerwonych	3 (3,8)	80	2 (2,2)	89	1,69 (0,28; 10,41)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
		Zwiększone ciśnienie krwi	0 (0,0)	80	3 (3,4)	89	0,15 (0,01; 1,43)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
		Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	0 (0,0)	80	3 (3,4)	89	0,15 (0,01; 1,43)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>BOULEVARD (Sahni 2019)</i>	24 tyg.	Upadek	2 (2,5)	80	2 (2,2)	89	1,12 (0,15; 8,11)	0,0025 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE

[Redacted text]

[Redacted text]

7.1. [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

7.1.1. [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

7.1.2. [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.1.3. [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

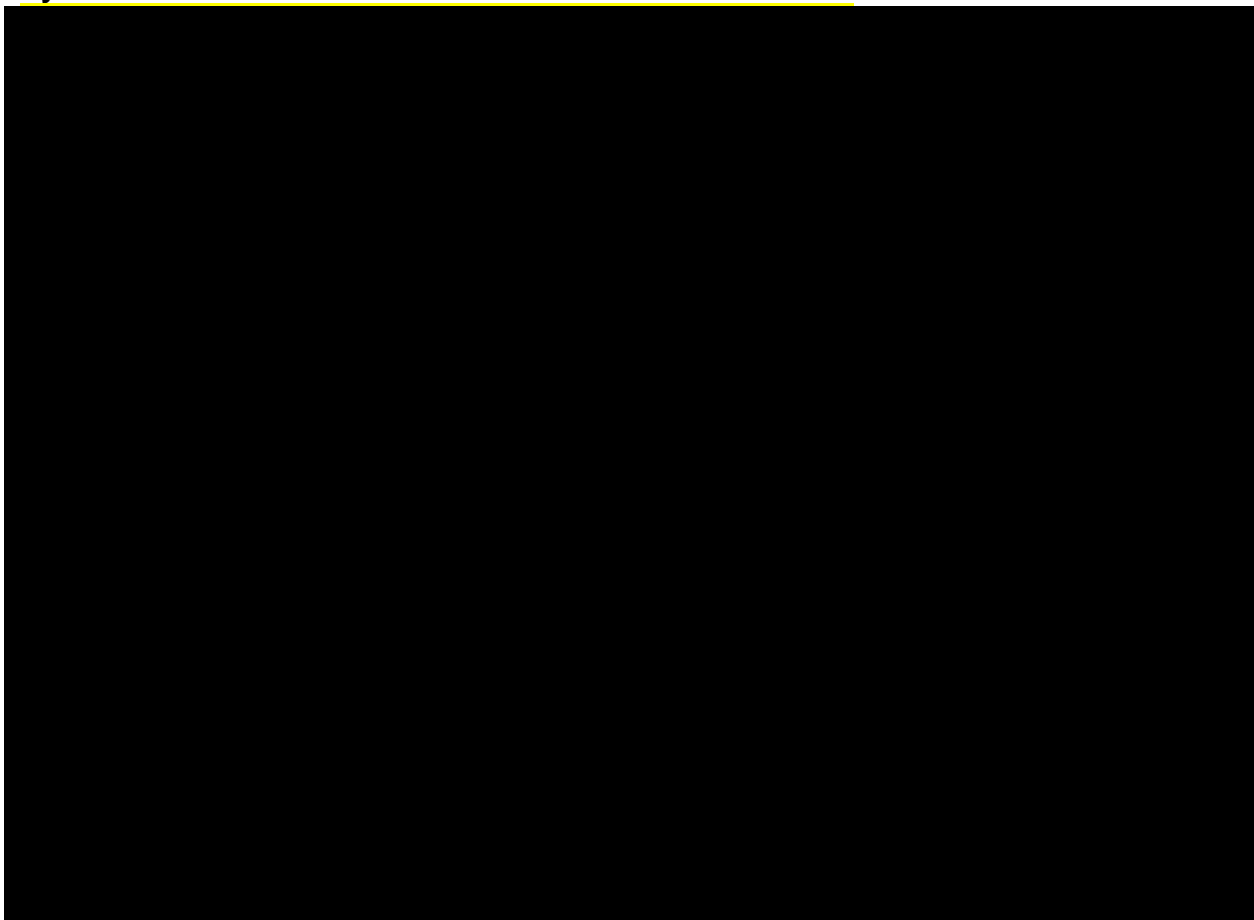
[Redacted text]

7.1.3.1. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Rysunek 18.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



Rysunek 19.

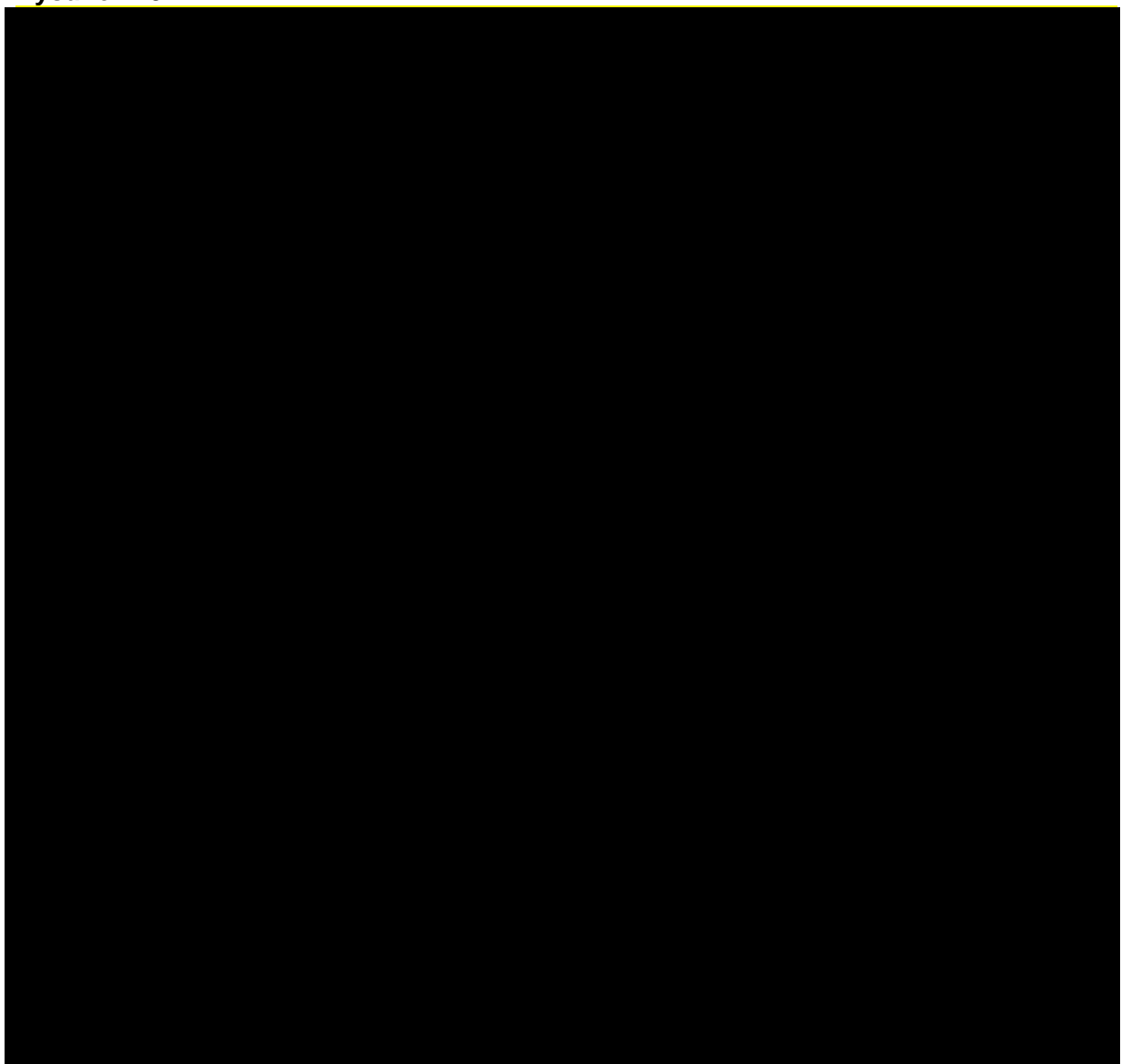
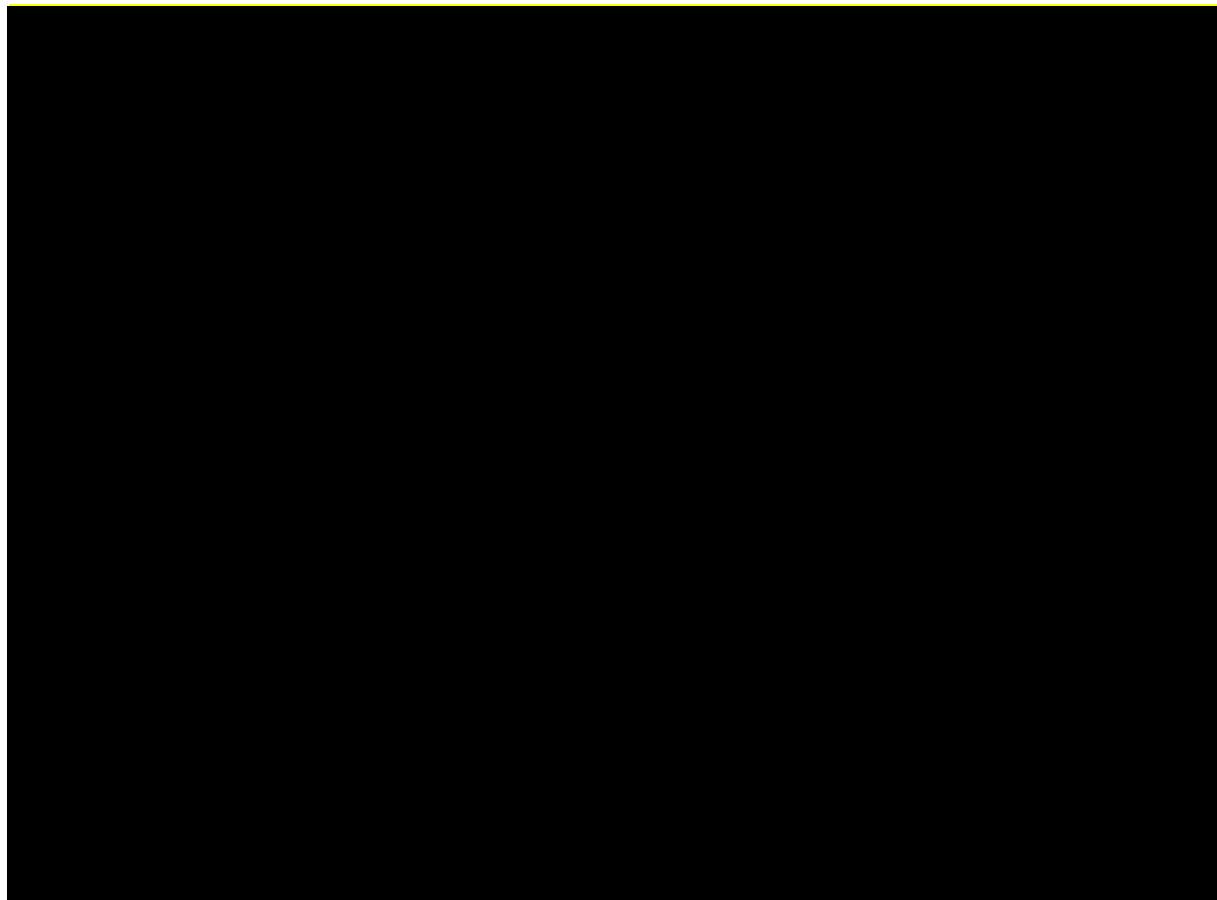
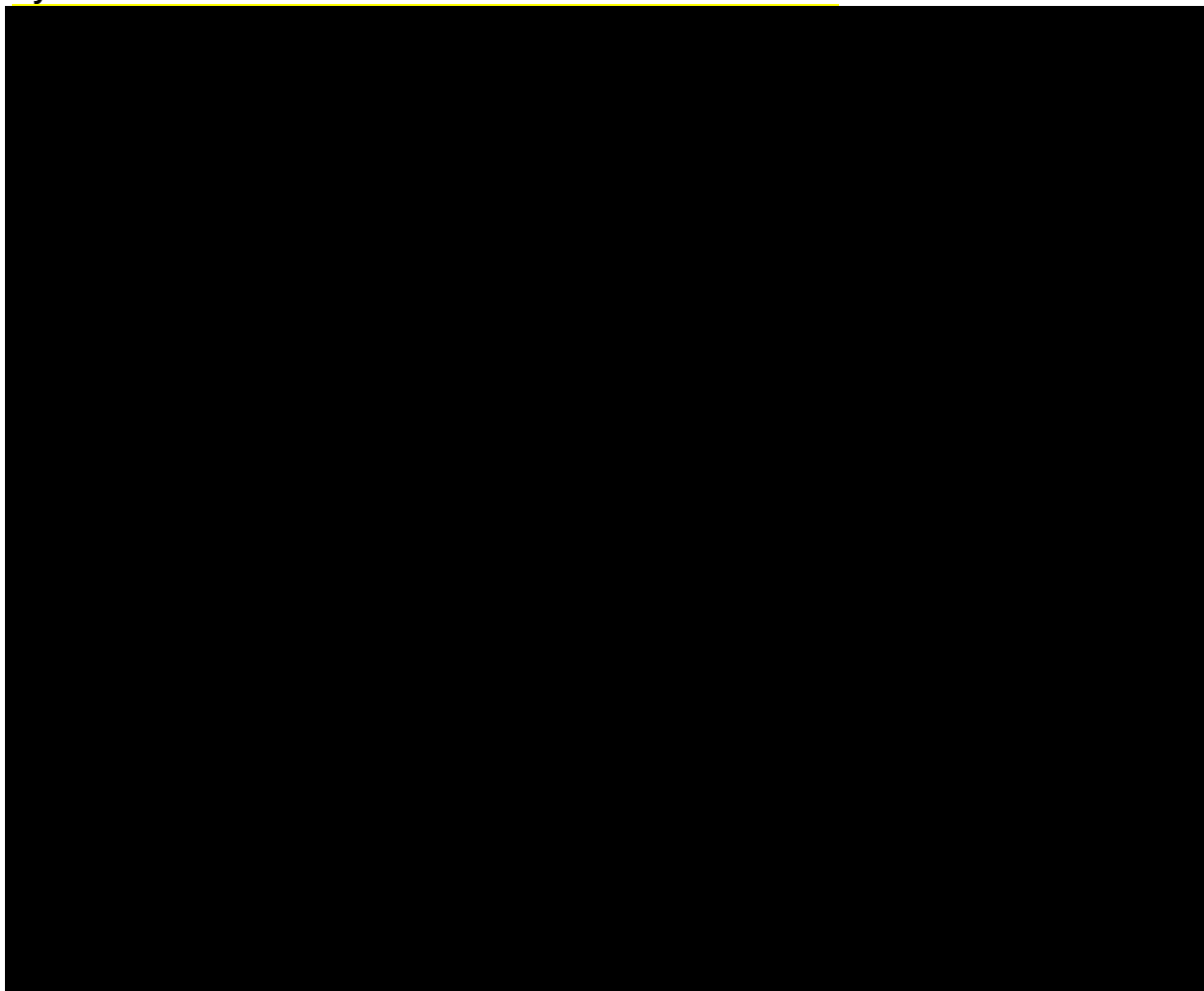


Tabela 90.



Rysunek 20.



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

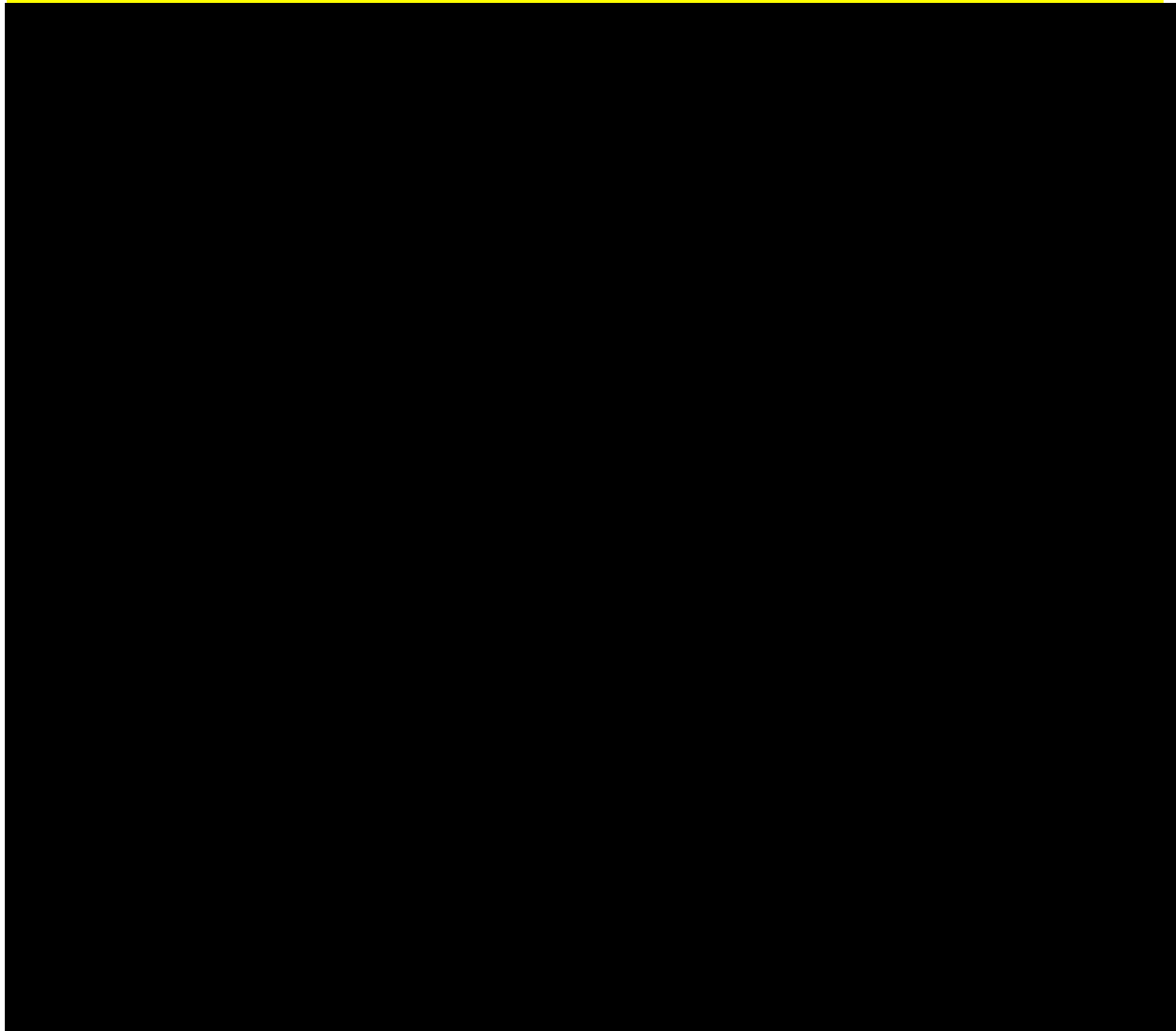
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

Rysunek 21.



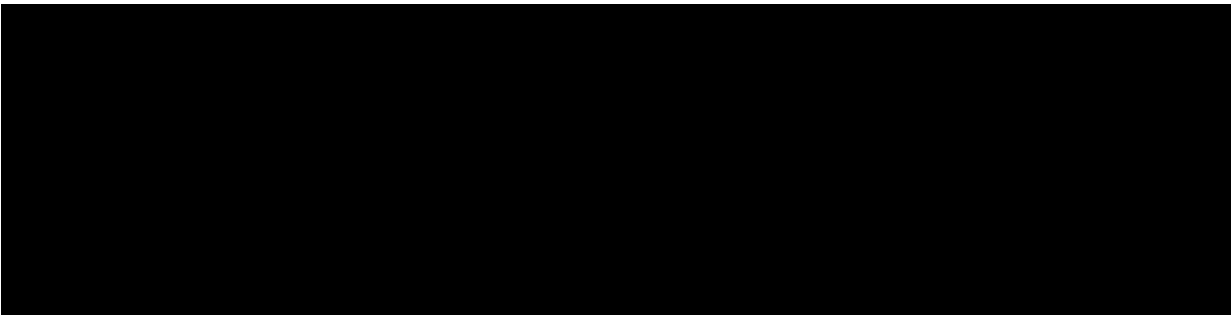
[Redacted text line]

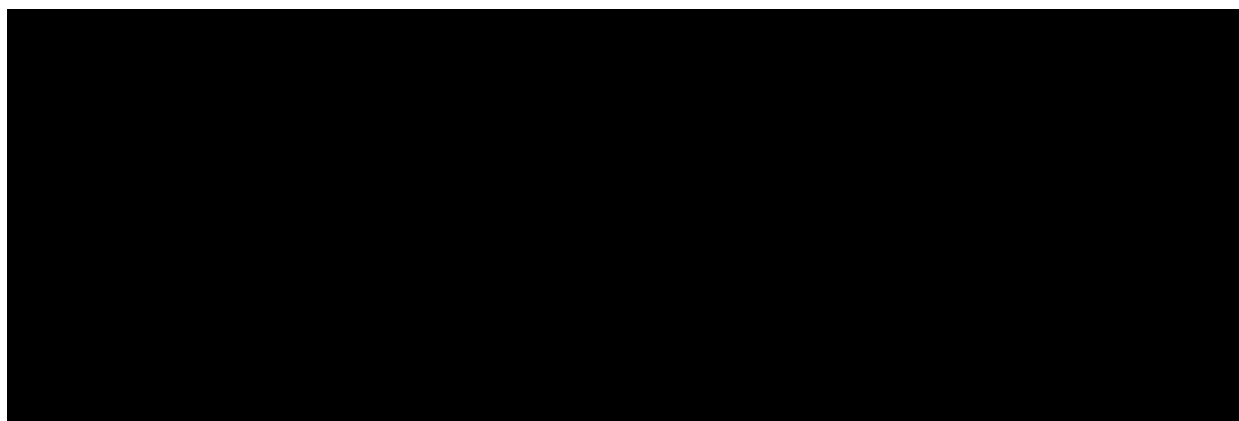
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

Tabela 91.

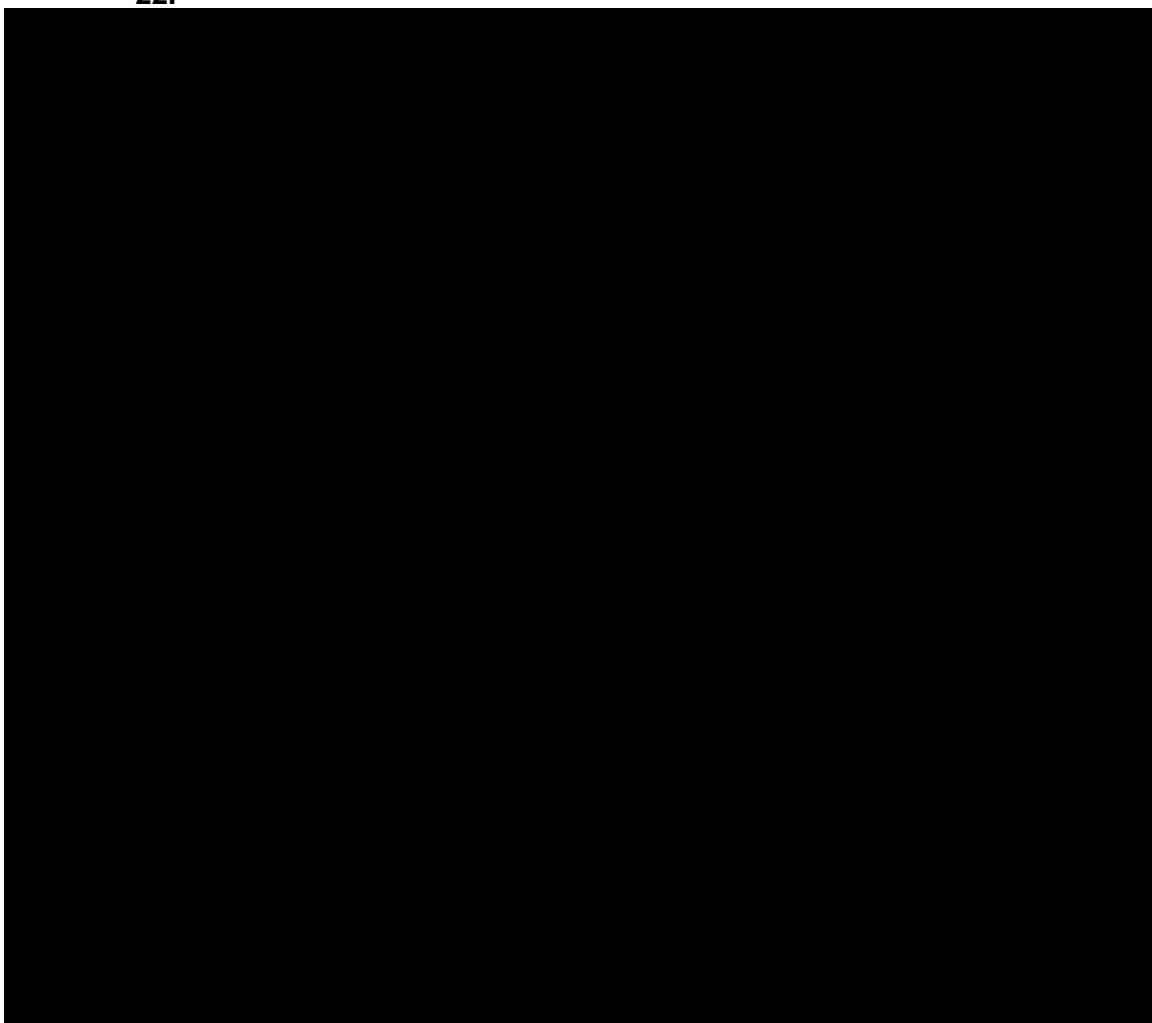


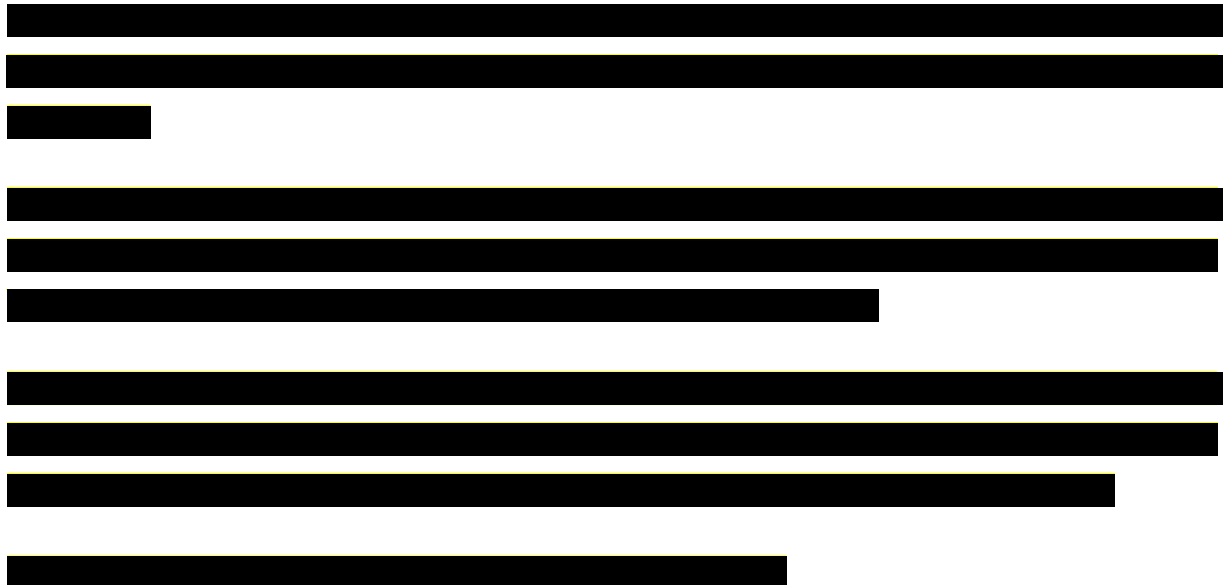


7.1.3.2.

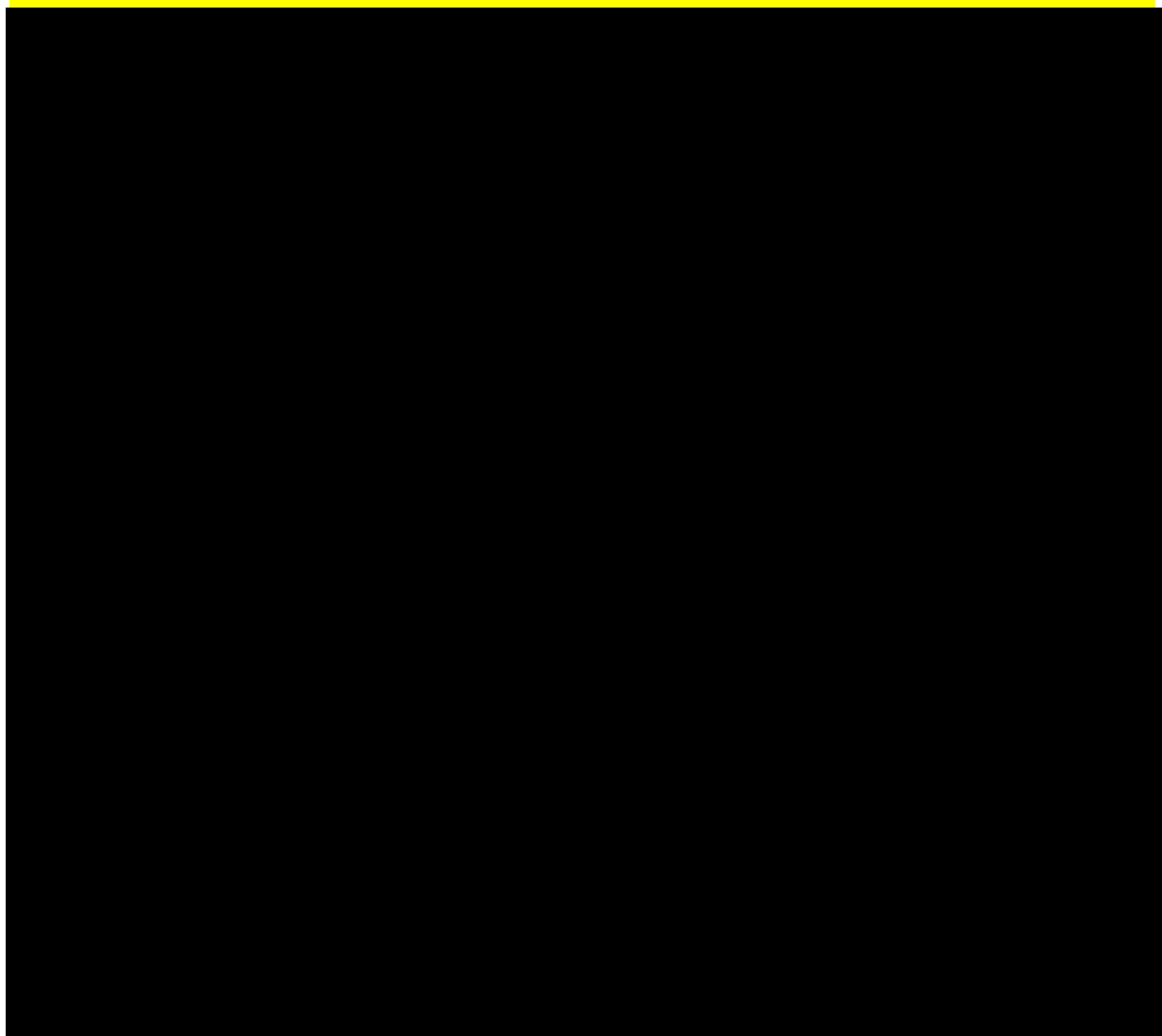


22.





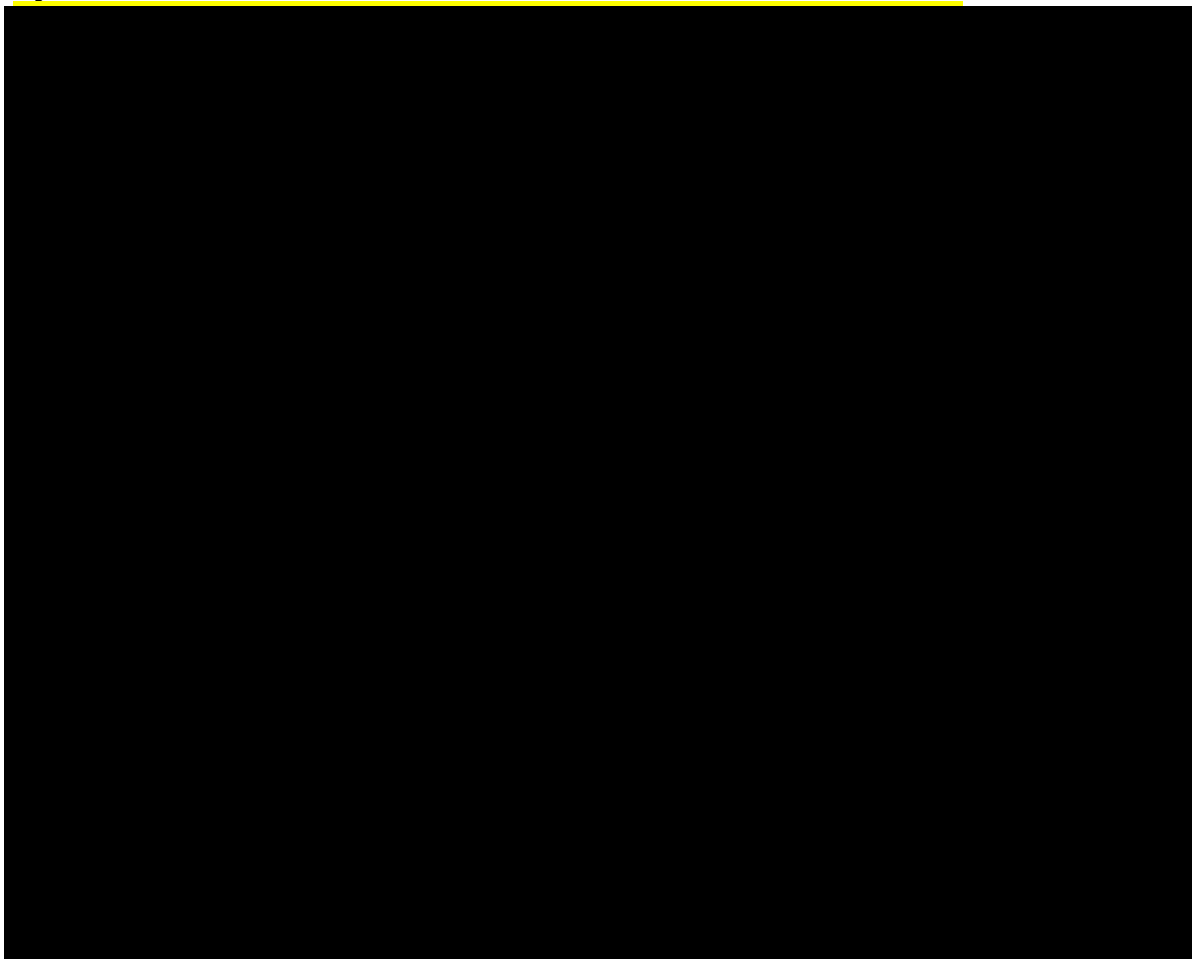
Rysunek 23.



7.1.3.3. [REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 24.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

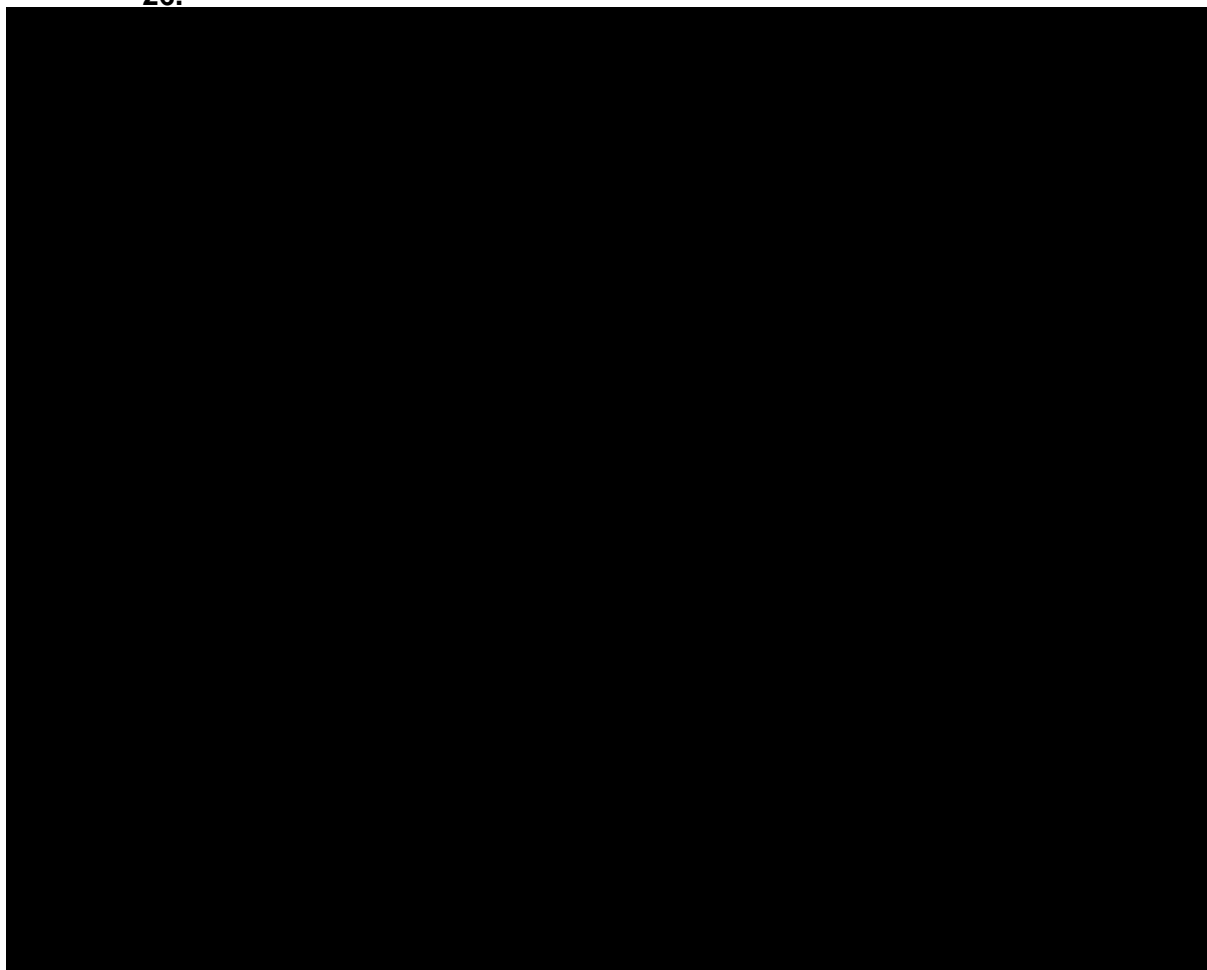
[Redacted text]

[Large redacted area]

[Redacted text]

[Redacted text]

26.



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

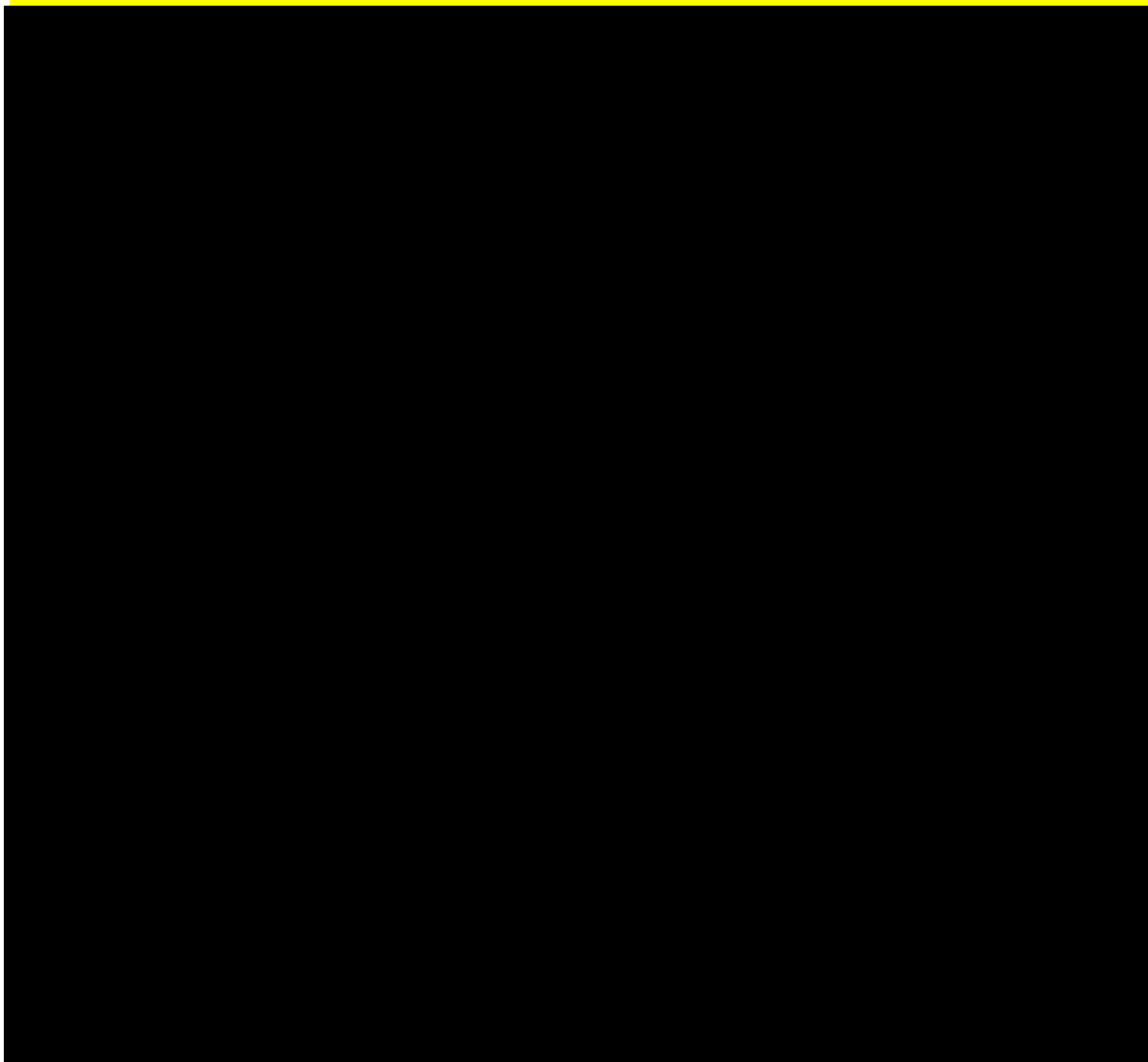
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted]

Rysunek 27.



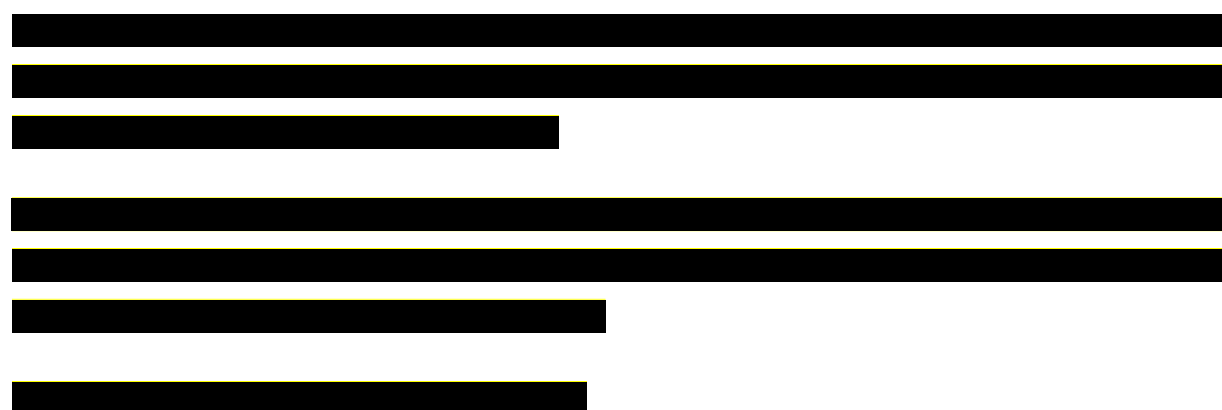
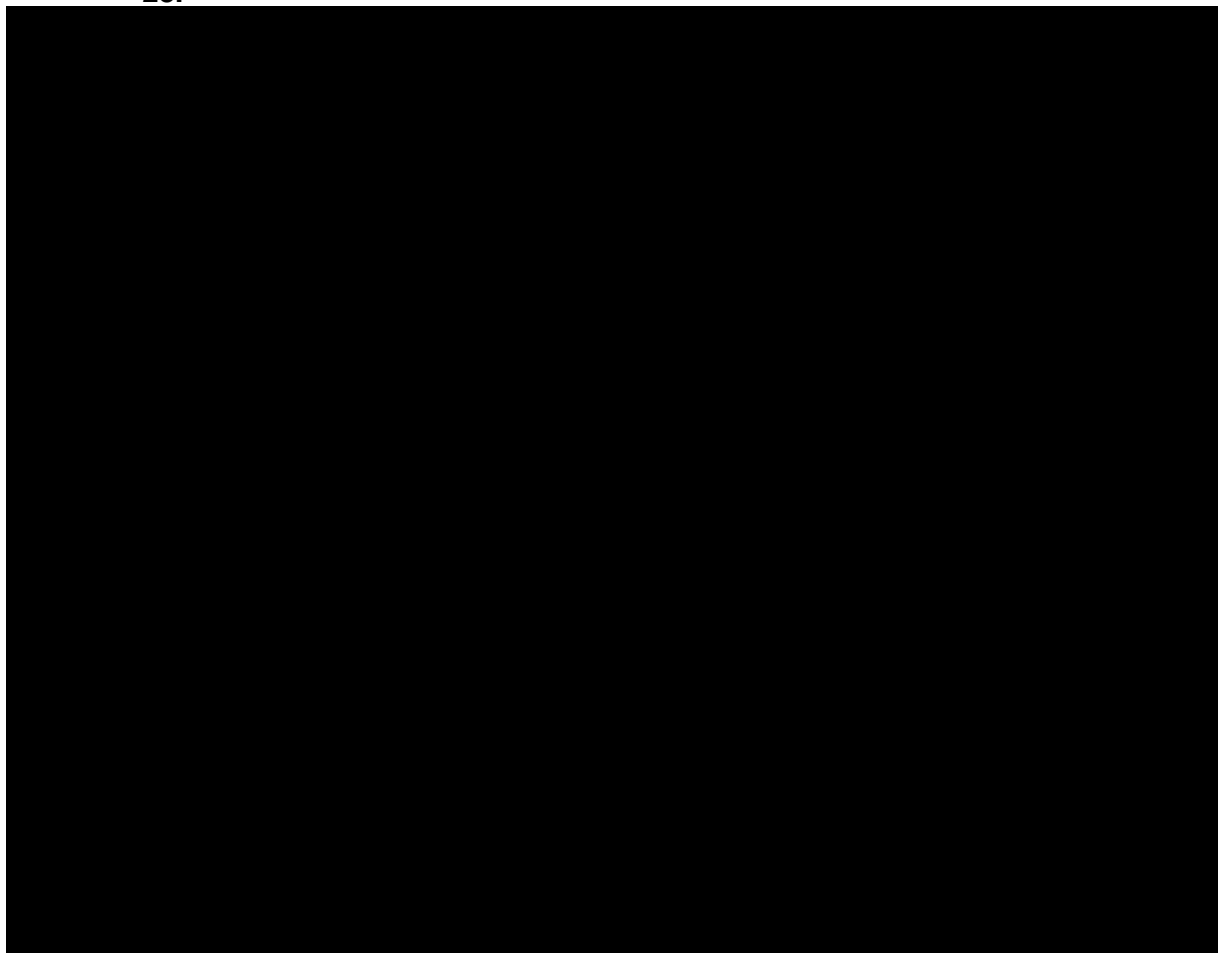
7.1.3.4.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

28.



Rysunek 29.



[Redacted content]

7.2. [Redacted]

[Redacted content]

7.2.1.

[Redacted text block]

7.2.2.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2.1. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

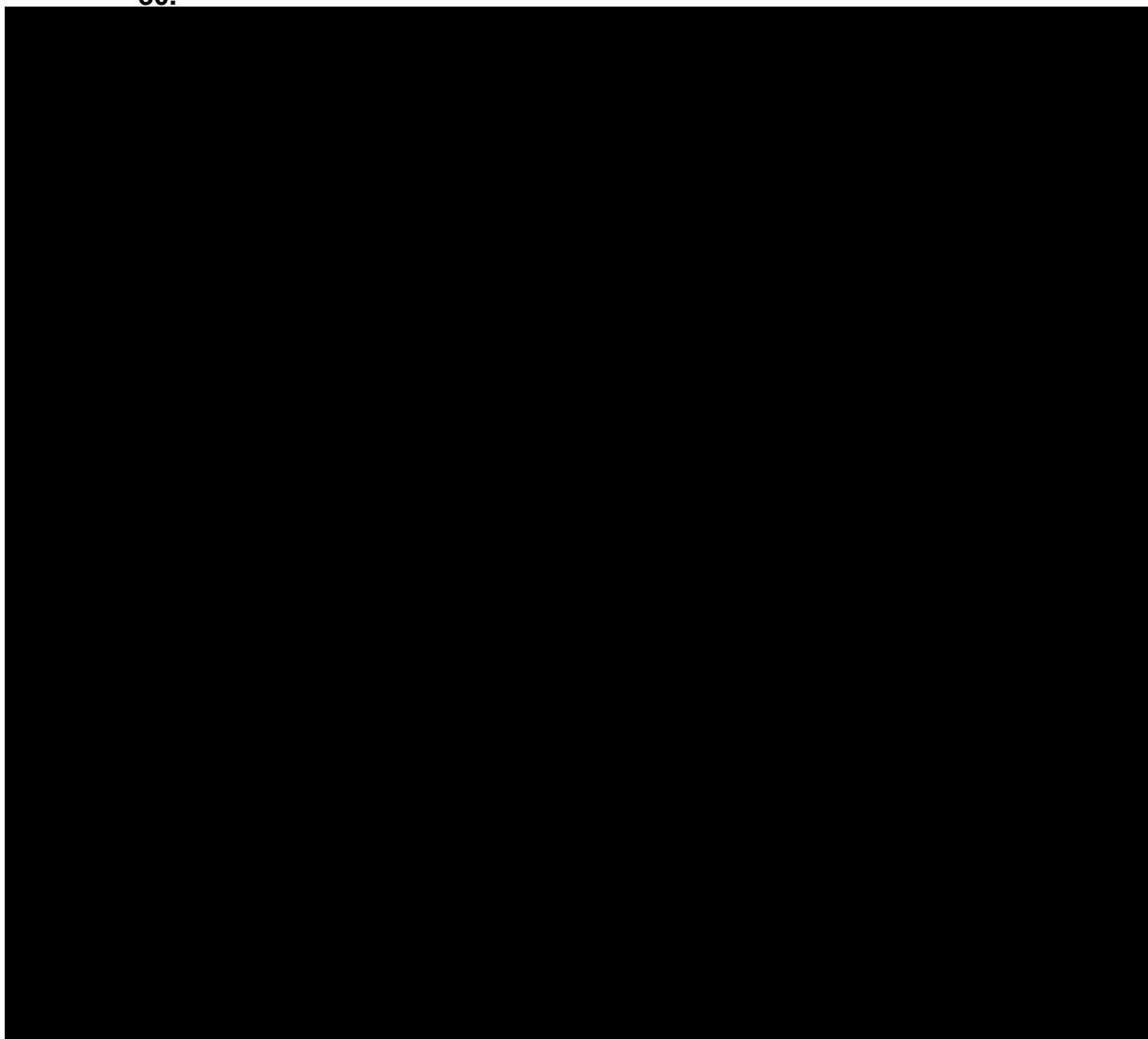
[Redacted text block]

7.2.1.1. 





30.











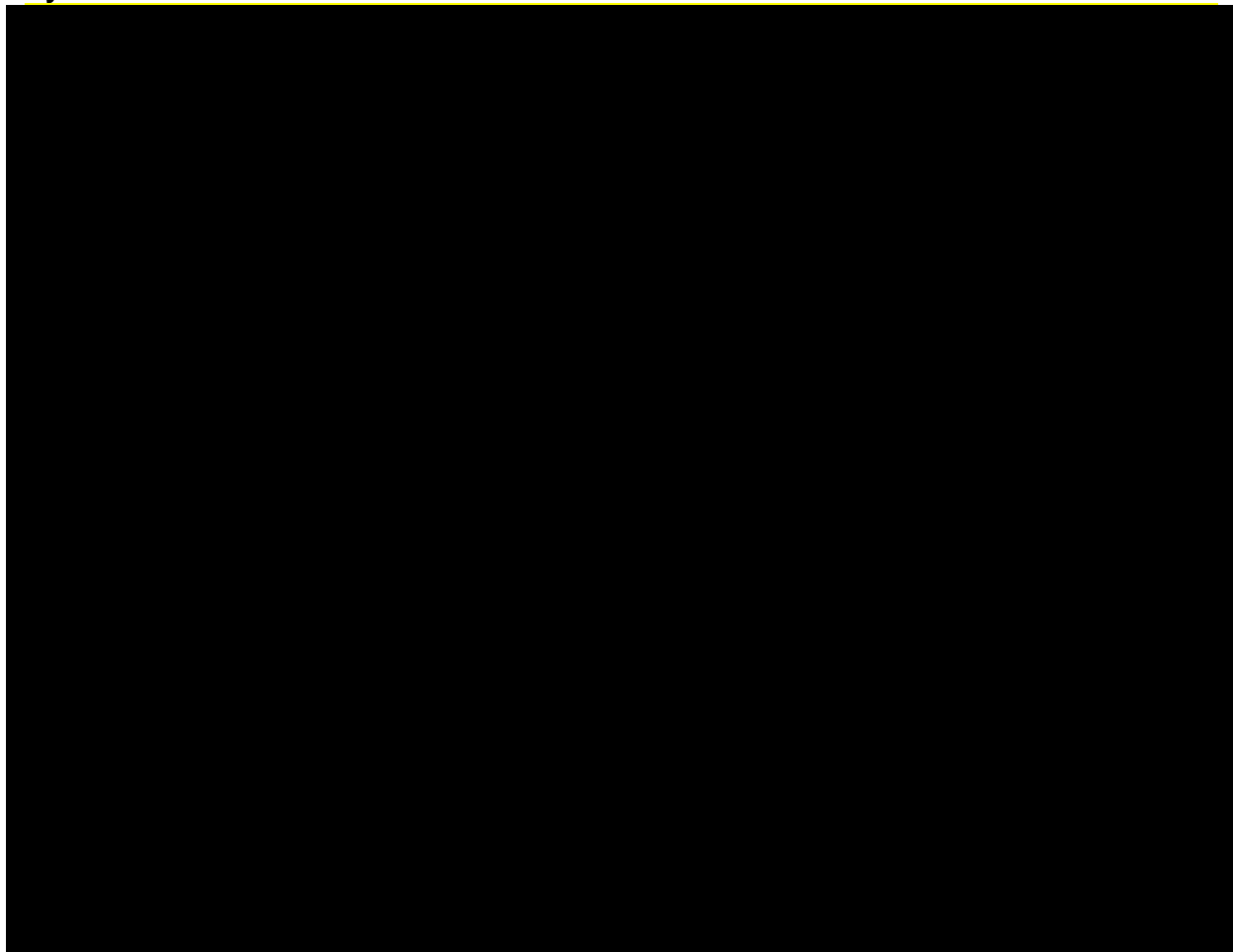






[Redacted text block]

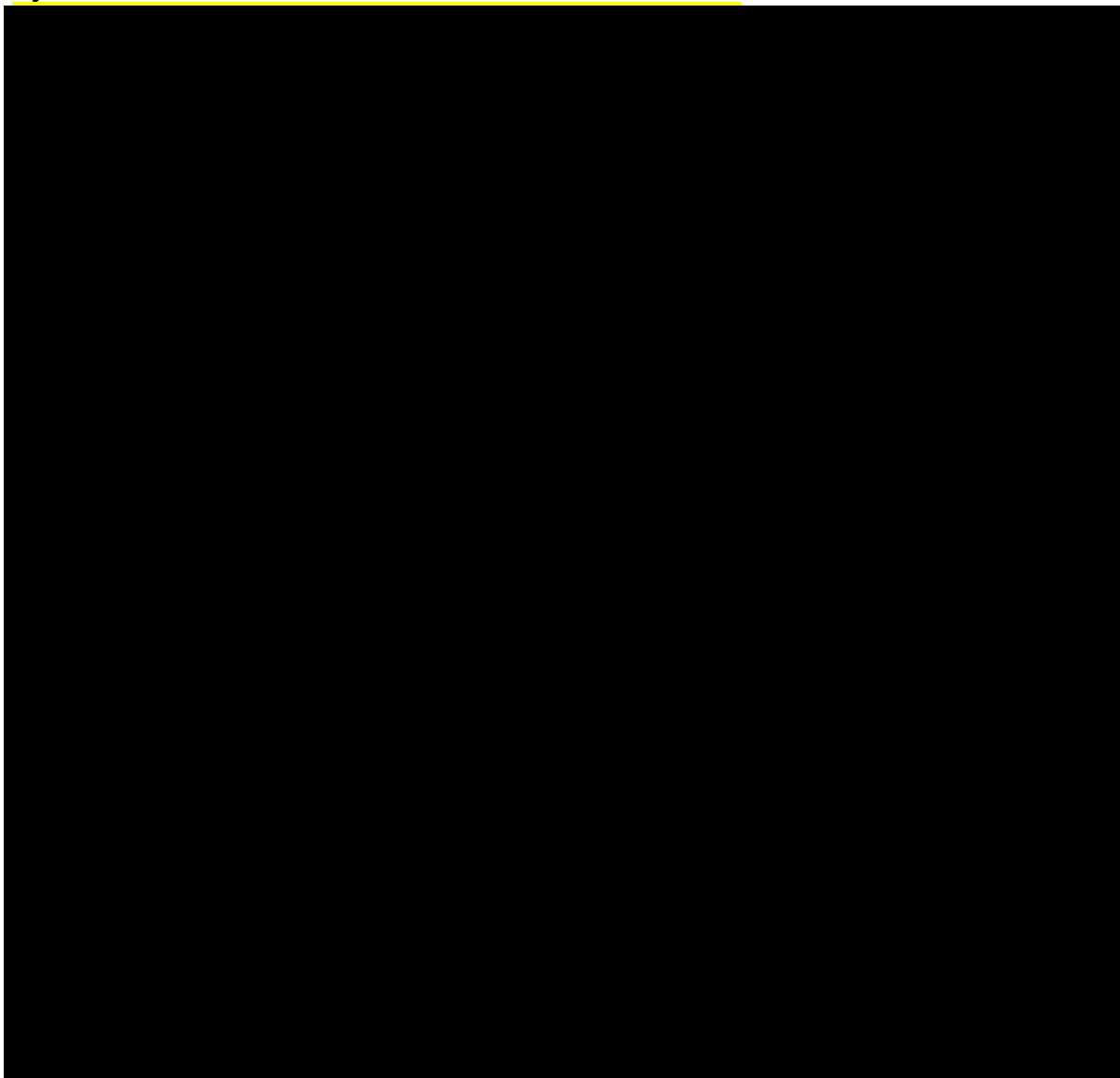
Rysunek 31.



7.2.1.2.

[Redacted text block]

Rysunek 32.



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

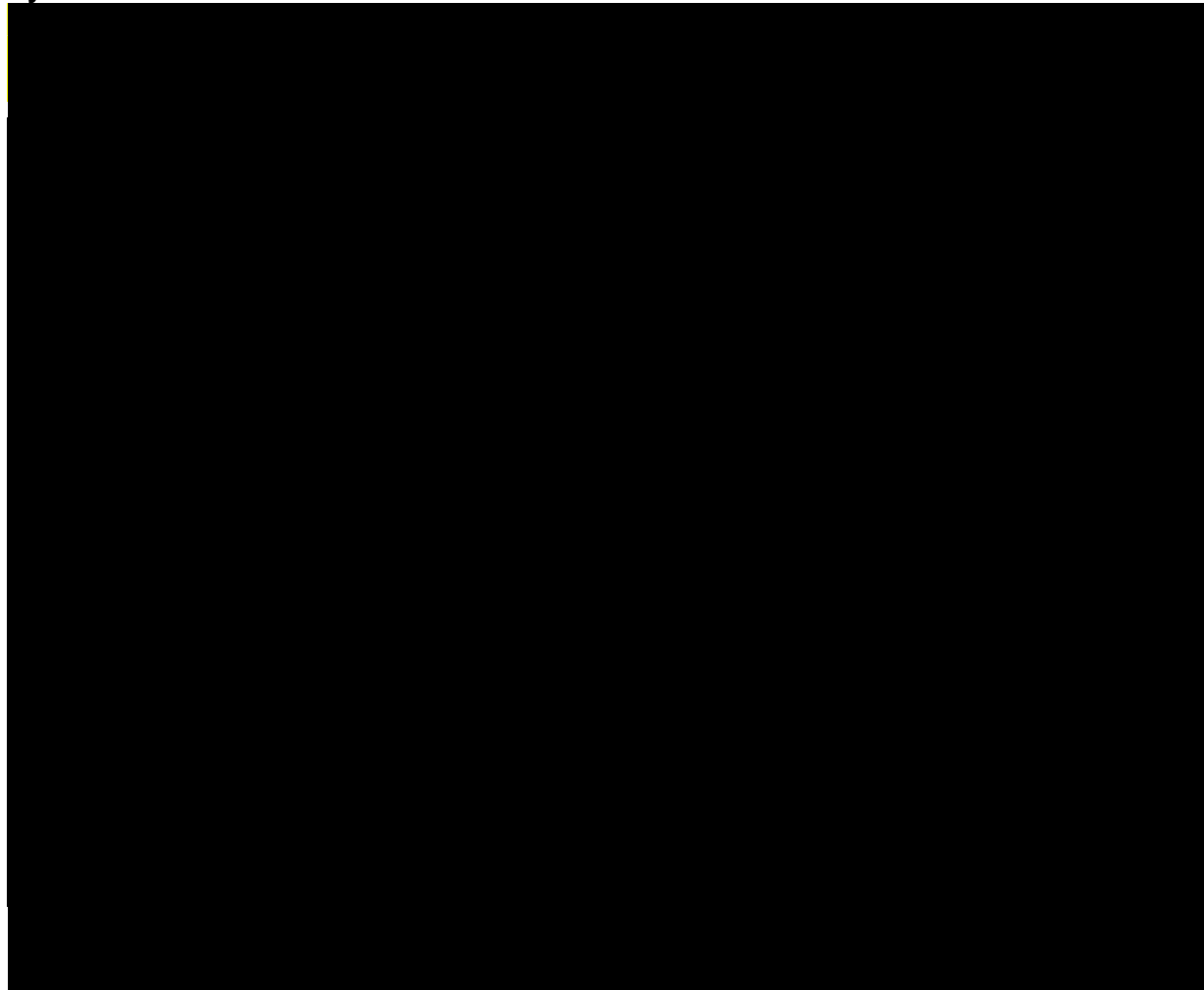
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

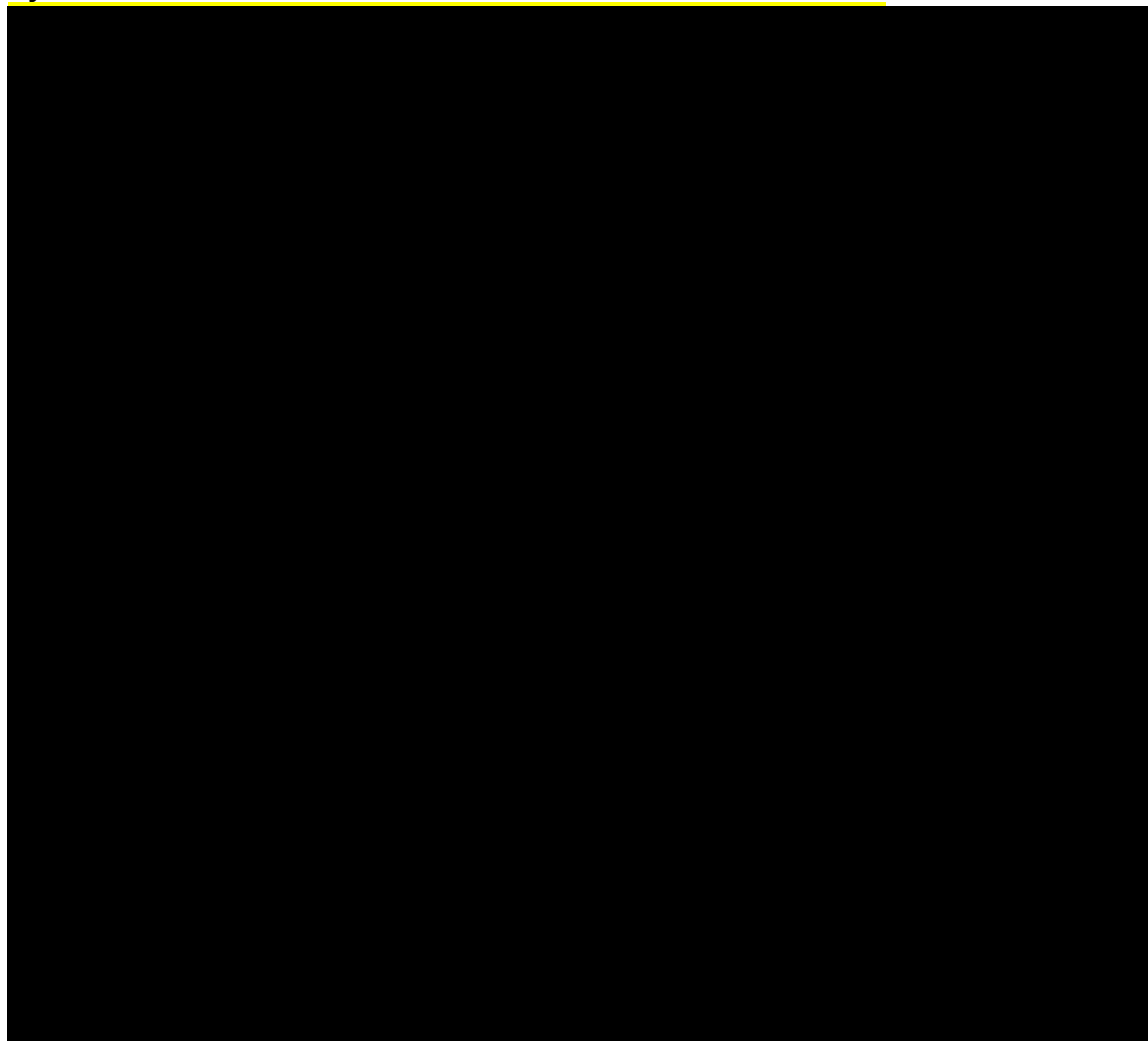
Rysunek 33.



7.2.1.3. [Redacted text]

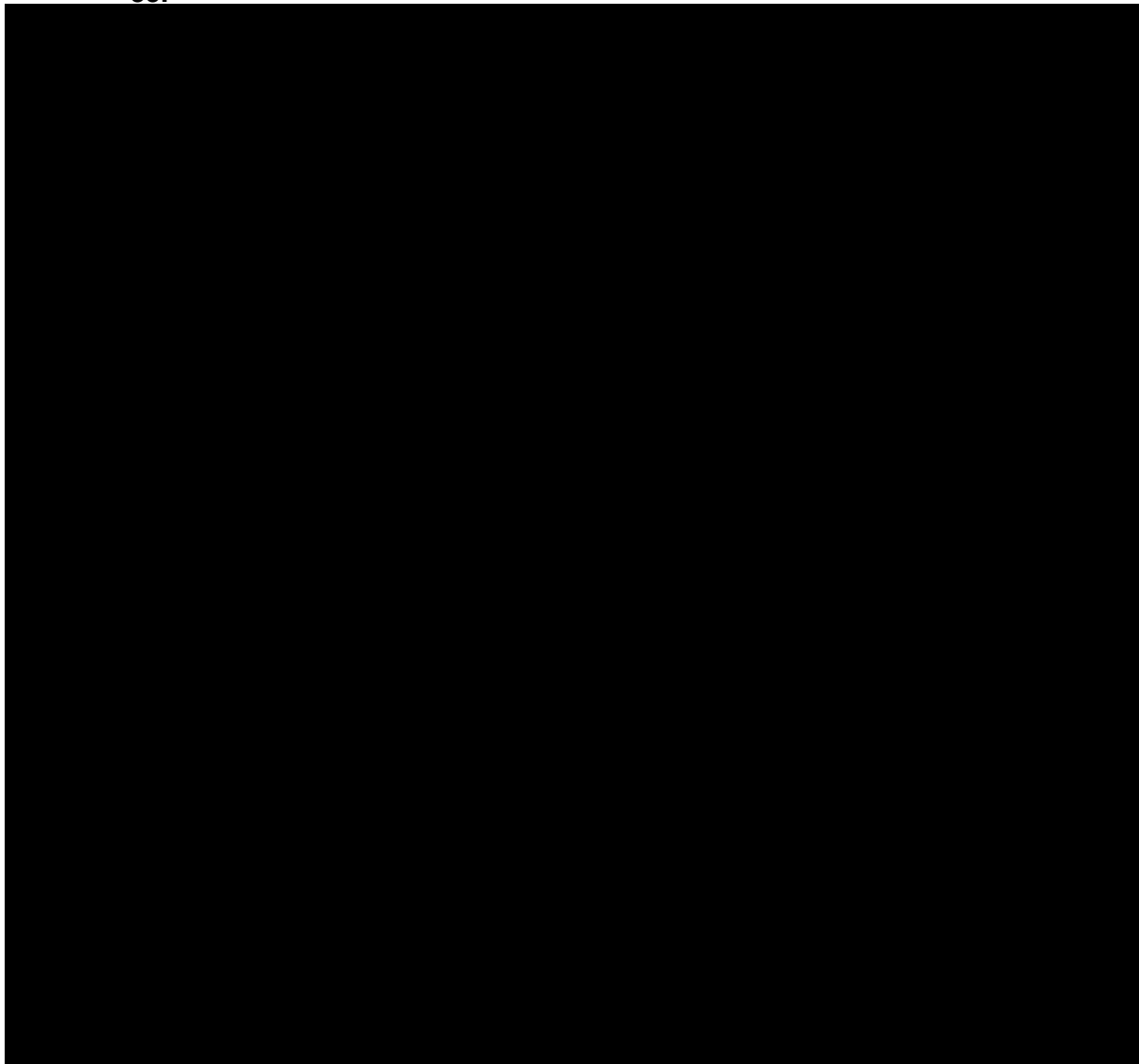
[Redacted text block]

Rysunek 34.



[Redacted text block]

35.



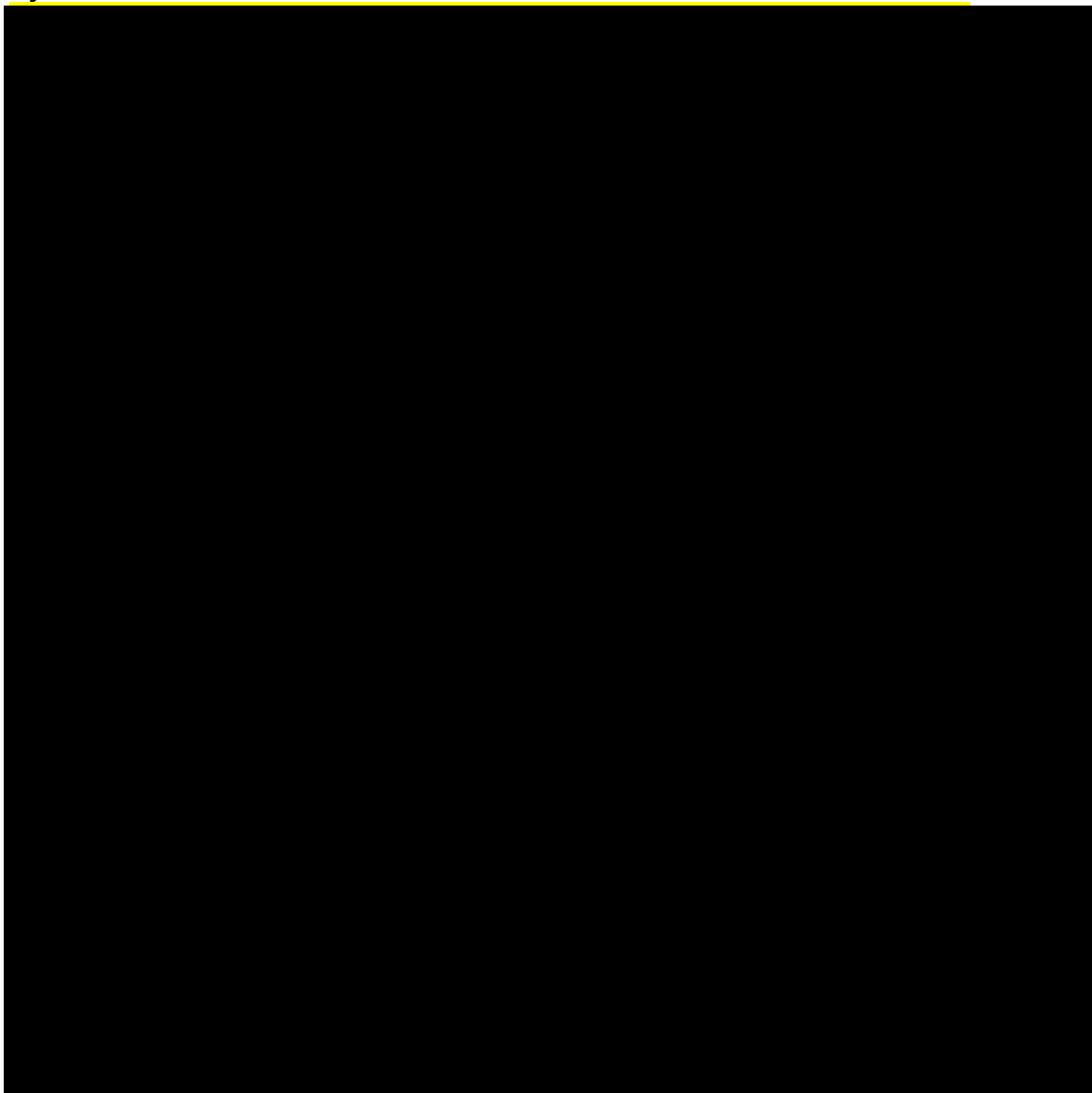
7.2.1.4.

[Redacted]

[Redacted]

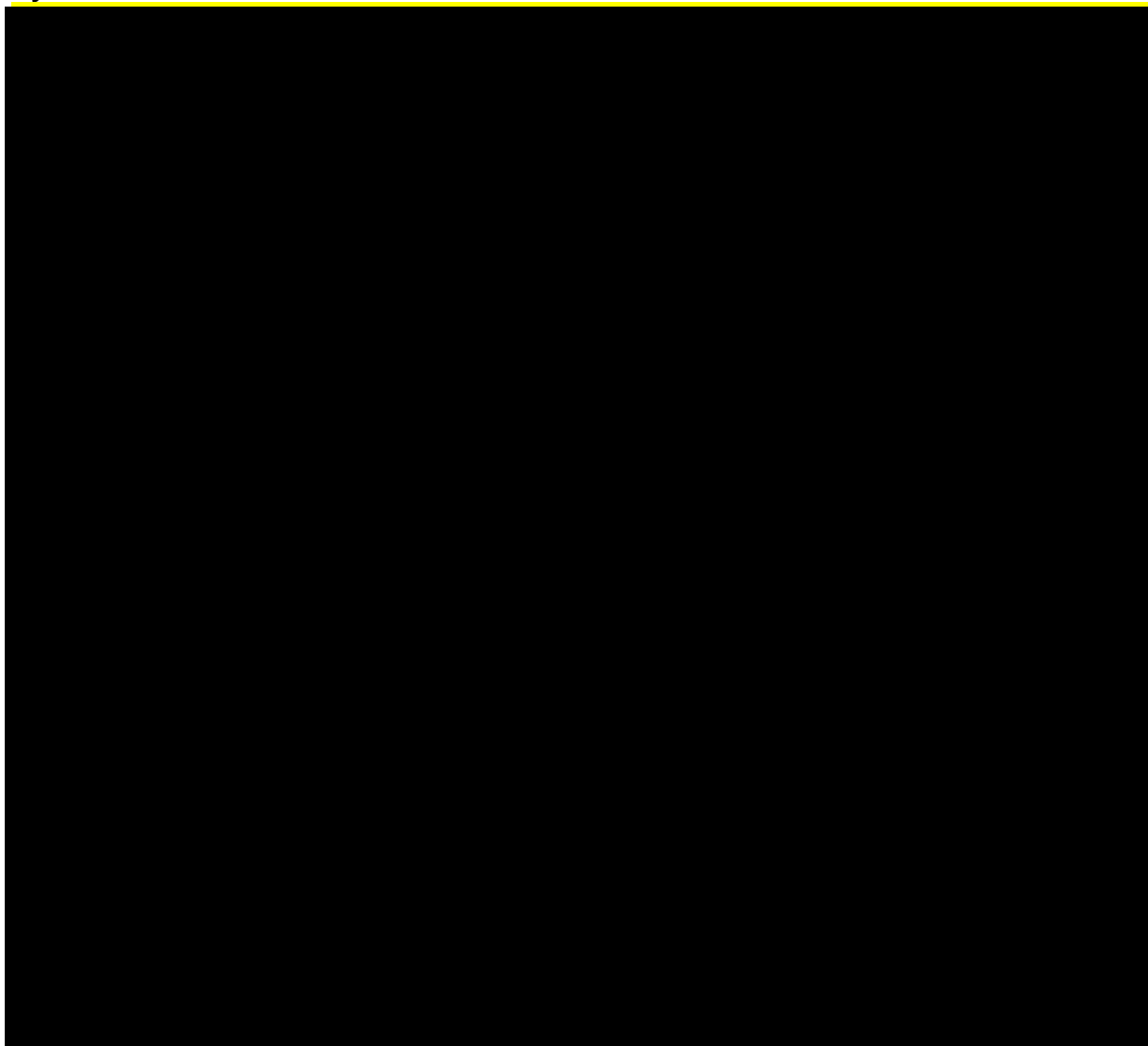
[Redacted]

Rysunek 36.



[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

Rysunek 37.



8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Vabysmo® przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2022 roku [EMA EPAR 2022].

Produkt leczniczy Vabysmo® we wstrzyknięciu do ciała szklistego jest wskazany do stosowania u dorosłych chorych w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD) oraz zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).

Terapia FAR w leczeniu nAMD i DME została uznana za skuteczną. Korzystne efekty zdrowotne wykazane w kluczowych badaniach III fazy dostarczyły dowodów na porównywalną skuteczność farycymabu i afliberceptu w zakresie funkcji wzroku, parametrów anatomicznych i jakości życia związanej ze wzrokiem u chorych na nAMD i DME. Najczęstsze zdarzenia niepożądane nie odbiegają od tych występujących w przypadku zatwierdzonych już produktów podawanych w iniekcji doszkliskowej a niektóre mają charakter wyłącznie proceduralny i są związane z drogą podania. Brak równowagi liczbowej w liczbie zgonów zbadano na kilka sposobów i na tym etapie nie uważa się, że jest ona związana z leczeniem FAR. Ogólne bezpieczeństwo farycymabu będzie w dalszym ciągu ściśle monitorowane w trwających badaniach dotyczących bezpieczeństwa oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. Regularne aktualizacje dotyczące bezpieczeństwa FAR będą dostarczane poprzez raporty PSUR.

Uwzględniając dane o skuteczności i bezpieczeństwie FAR uznano, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Vabysmo® w leczeniu nAMD i DME jest pozytywny.

9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Vabysmo®;
- FDA 2022;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

9.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z wstrzyknięciem do ciała szklanego

Wstrzyknięcia do ciała szklanego, w tym wstrzyknięcia farycymabu, wiązały się z występowaniem zapalenia wnętrza gałki ocznej, zapalenia śródgałkowego, przedarcioowego odwarstwienia siatkówki i przedarcia siatkówki. Podczas podawania produktu leczniczego Vabysmo® należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzyknięcia. Należy poinformować chorych, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy, takie jak ból, utrata widzenia, światłowstręt, niewyraźne widzenie, męty ciała szklanego lub zaczerwienienie, które mogłyby sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej bądź którekolwiek z wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych, co umożliwi szybkie podjęcie odpowiedniego leczenia. Chorzy, u których stosowana jest zwiększona częstotliwość wstrzyknięć, mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powikłań po zabiegach.

Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego

W ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklanego, w tym także po wstrzyknięciu farycymabu, obserwowano przejściowe zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (IOP). Należy zachować szczególne środki ostrożności u chorych z niedostatecznie kontrolowaną jaskrą (nie należy wstrzykiwać produktu leczniczego Vabysmo®, jeśli IOP wynosi ≥ 30 mmHg). We

wszystkich przypadkach należy monitorować zarówno IOP, jak i ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego oraz zastosować odpowiednie leczenie.

Działania ogólnoustrojowe

Po wstrzyknięciu do ciała szklistego inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) zgłaszano występowanie ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, w tym tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Istnieje teoretyczne ryzyko, że zdarzenia te mogą mieć związek z zahamowaniem VEGF. W badaniach klinicznych z farycymabem, u chorych z nAMD i DME odnotowano małą częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w obrębie tętnic. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia farycymabem u chorych z DME z wysokim ciśnieniem krwi ($\geq 140/90$ mmHg) i chorobą naczyń oraz u chorych z nAMD w wieku ≥ 85 lat.

Immunogenność

Ze względu na to, że farycymab jest białkiem terapeutycznym, możliwe jest wystąpienie odpowiedzi immunologicznej po jego zastosowaniu. Należy poinformować chorych, by zgłaszali lekarzowi prowadzącemu wszelkie przedmiotowe i podmiotowe objawy zapalenia śródgałkowego, takie jak utrata widzenia, ból oka, zwiększona wrażliwość na światło, męty ciała szklistego lub nasilenie zaczerwienienia oka, gdyż mogą to być objawy kliniczne przypisywane nadwrażliwości na farycymab.

Leczenie obustronne

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności farycymabu podawanego jednocześnie do obojga oczu. Obustronne leczenie mogłoby spowodować wystąpienie zdarzeń niepożądanych dotyczących obojga oczu i (lub) potencjalnie doprowadzić do wzrostu ekspozycji ogólnoustrojowej, co mogłoby zwiększyć ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Do czasu uzyskania danych dotyczących obustronnego stosowania, to ryzyko dla farycymabu jest ryzykiem teoretycznym.

Jedoczesne stosowanie innych produktów leczniczych anti-VEGF

Brak dostępnych danych dotyczących jednoczesnego stosowania farycymabu z produktami leczniczymi o działaniu anti-VEGF w tym samym oku. Nie należy podawać farycymabu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi anti-VEGF (o działaniu ogólnoustrojowym lub miejscowym po podaniu do oka).

Wstrzymanie leczenia

Leczenie należy wstrzymać u chorych:

- z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki, otworami w plamce 3. lub 4. stopnia, przerwaniem ciągłości siatkówki; leczenia nie należy wznawiać do czasu wykonania odpowiedniej korekty tych zmian;
- z pogorszeniem najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) związanym z leczeniem o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku; leczenia nie należy wznawiać wcześniej niż podczas następnej zaplanowanej wizyty
- z ciśnieniem śródgałkowym ≥ 30 mmHg;
- z krwotokiem podsiatkówkowym obejmującym centrum dołka siatkówki lub jeżeli wielkość krwotoku obejmuje $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;
- po zabiegach chirurgicznych wewnątrz gałki ocznej w ciągu minionych 28 dni lub z zaplanowanymi zabiegami tego typu w ciągu następnych 28 dni; leczenia nie należy wznawiać wcześniej niż podczas następnej zaplanowanej wizyty.

Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki

Do czynników ryzyka mogących prowadzić do przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po leczeniu nAMD lekami anti-VEGF należą rozległe i (lub) daleko posunięte odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Rozpoczynając leczenie farycymabem należy zachować ostrożność u chorych, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki. Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) jest powikłaniem odwarstwienia nabłonka barwnikowego (PED) u chorych z nAMD. Przypadki przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki są częste u chorych z nAMD i PED leczonych lekami anti-VEGF podawanymi do ciała szklistego, w tym farycymabem. Obserwowano większy odsetek przypadków przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki w grupie leczonej farycymabem (2,9%) niż w grupie leczonej afliberceptem (1,4%). Większość zdarzeń wystąpiła w fazie nasycenia, miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wpływała na widzenie.

Populacje z ograniczoną ilością danych

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu chorych z nAMD w wieku ≥ 85 lat oraz chorych z DME i cukrzycą typu I, chorych z HbA1c powyżej 10%, chorych z dużym ryzykiem wystąpienia proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (DR), z wysokim ciśnieniem krwi ($\geq 140/90$ mmHg) i chorobą naczyniową, w przypadku utrzymywania odstępów pomiędzy dawkami

krótszych niż co 8 tygodni (Q8W) lub u chorych na nAMD i DME z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa w przypadku utrzymywania odstępów pomiędzy dawkami wynoszących 8 tygodni lub mniej i może to być związane z wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych dotyczących oka i ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym ciężkich działań niepożądanych. Brak także doświadczenia ze stosowaniem farycymabu u chorych z cukrzycą i niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Lekarz powinien wziąć pod uwagę brak tych informacji lecząc wyżej wymienionych chorych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniego wstrzyknięcia farycymabu do ciała szklistego.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania farycymabu u kobiet w ciąży. Ekspozycja ogólnoustrojowa na farycymab po podaniu do oka jest niska, ale z uwagi na swój mechanizm działania (tj. zahamowanie VEGF) farycymab musi być uważany za potencjalnie teratogeny i toksyczny dla zarodka lub płodu. Farycymabu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy farycymab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt karmionych piersią. Produkt leczniczy Vabysmo® nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią. Należy podjąć decyzję, czy zakończyć karmienie piersią lub zakończyć bądź nie rozpoczynać leczenia farycymabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Wpływ na płodność

Nie obserwowano wpływu na narządy rozrodcze ani na płodność w 6-miesięcznym badaniu z farycymabem przeprowadzonym na małpach cynomolgus.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Vabysmo® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przejściowe zaburzenia widzenia mogą wystąpić po wstrzyknięciu do ciała szklanego i związanym z nim badaniu oka. Chorzy nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu odzyskania wystarczającej zdolności widzenia.

9.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały: zaćma (11%), krwotok spojówkowy (7%), zwiększenie IOP (4%), męty w ciele szklanym (4%), ból oka (3%) i przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki (tylko w przypadku nAMD) (3%).

Do najcięższych zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie błony naczyniowej oka (0,5%), zapalenie ciała szklanego (0,3%), zapalenie wnętrza gałki ocznej (0,3%), przedarcie siatkówki (0,2%) i przedarciowe odwarstwienie siatkówki (< 0,1%).

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane zgłoszone w trakcie badań klinicznych. Częstość ich występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania zdarzenia niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 92
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Vabysmo® w badaniach klinicznych.

Farycymab	
Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania
Zaćma	Bardzo często
Krwotok spojówkowy	Często
Męty w ciele szklanym	Często
Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki (tylko w przypadku nAMD)	Często
Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego	Często
Ból oka	Często
Nasilone łzawienie	Często

Farycymab	
Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania
Podrażnienie oka	Niezbyt często
Krwotok do ciała szklanego	Niezbyt często
Dyskomfort w obrębie gałki ocznej	Niezbyt często
Świąd oka	Niezbyt często
Erozja rogówki	Niezbyt często
Przekrwienie oka	Niezbyt często
Niewyraźne widzenie	Niezbyt często
Zapalenie tęczówki	Niezbyt często
Zapalenie błony naczyniowej	Niezbyt często
Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego	Niezbyt często
Zapalenie ciała szklanego	Niezbyt często
Uczucie obecności ciała obcego	Niezbyt często
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	Niezbyt często
Przedarcie siatkówki	Niezbyt często
Przekrwienie spojówki	Niezbyt często
Zmniejszenie ostrości wzroku	Niezbyt często
Przejściowe zmniejszenie ostrości wzroku	Rzadko
Przedarciowe odwarstwienie siatkówki	Rzadko

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Vabysmo®*

9.1.3. Opis wybranych zdarzeń niepożądanych

Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w obrębie tętnic, w tym udaru mózgu i zawału serca, po podaniu dożylnym inhibitorów VEGF. W badaniach klinicznych z farycymabem, u chorych z nAMD i DME odnotowano małą częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w obrębie tętnic. W badanych wskazaniach nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami leczonymi farycymabem i terapią porównawczą.

Immunogenność

Istnieje możliwość wystąpienia odpowiedzi immunologicznej u chorych leczonych farycymabem. Po podawaniu farycymabu przez okres do 48 (nAMD) i 100 (DME) tygodni, przeciwciała przeciwko farycymabowi występujące podczas leczenia stwierdzono u około 10,4% i 9,6% chorych odpowiednio z nAMD i DME. Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko farycymabowi dla bezpieczeństwa stosowania jest obecnie niejasne. Częstość występowania

zapalenia wnętrza gałki ocznej u chorych z obecnością przeciwciał przeciwko farycymabowi wynosiła 5/75 (6,7%; nAMD) i 15/128 (11,7%; DME), a u chorych, u których nie stwierdzono przeciwciał przeciwko farycymabowi, 7/582 (1,2%; nAMD) i 5/1124 (0,4%; DME). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących oka u chorych z obecnością przeciwciał przeciwko farycymabowi wynosiła 3/75 (4,0%; nAMD) i 14/128 (10,9%; DME), a u chorych, u których nie stwierdzono przeciwciał przeciwko farycymabowi, 8/582 (1,4%; nAMD) i 45/1124 (4,0%; DME). Obecność przeciwciał przeciwko farycymabowi nie wiązała się z wpływem na skuteczność kliniczną lub farmakokinetykę ogólnoustrojową.

9.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez FDA

Na stronie FDA odnaleziono jeden dokument odnoszący się do bezpieczeństwa stosowania farycymabu (FDA DSC 2022). Jest to komunikat bezpieczeństwa (DSC, ang. *Drug Safety Communication*).

Analiza dokumentu FDA z 2022 roku wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem leku Vabysmo® są zgodne z opisanymi szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego i obejmują:

- zapalenie wnętrza gałki ocznej i odwarstwienie siatkówki;
- zwiększenie ciśnienia śródgałkowego;
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe [FDA DSC 2022].

9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków*, odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vabysmo®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia w obrębie oka, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia serca.

Tabela 93

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Vabysmo®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza WHO (data zbierania danych: 08.09.2022 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3
Zaburzenia psychiczne	1
Zaburzenia układu nerwowego	1
Zaburzenia w obrębie oka	5
Zaburzenia serca	3
Zaburzenia naczyniowe	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1

10. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- brak badań dla bezpośredniego porównania FAR względem BRO w leczeniu chorych na nAMD;
- wyniki dla porównania FAR względem RAN w leczeniu chorych na nAMD i DME dostępne wyłącznie dla okresów obserwacji nie dłuższych niż 36-52 tygodnie;
- w badaniu *STAIRWAY* grupa chorych leczonych RAN liczyła tylko 16 osób;
- w badaniu *STAIRWAY* wyniki przedstawiono dla 80%CI;
- do badań dla FAR w populacji chorych na nAMD włączono wyłącznie chorych niestosujących wcześniej żadnej terapii, co ogranicza możliwość uogólnienia wyników na chorych stosujących wcześniej terapię anti-VEGF. Należy jednak zauważyć, że badania rejestracyjne innych leków anti-VEGF we wskazaniu nAMD obejmowały wyłącznie populacje nieleczone;
- zarówno w nAMD, jak i w DME farycymab podawano tylko jednostronnie. Nie uzyskano żadnych danych nieklinicznych ani klinicznych dotyczących stosowania obustronnego, co stanowi ograniczenie z uwagi na fakt, iż leczenie obustronne jest przewidziane w praktyce klinicznej dla obu wskazań. Ponadto dane dotyczące obustronnego leczenia farycymabem są niezbędne do ustalenia bezpiecznych odstępów pomiędzy zabiegami obojga oczu, ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej, co w konsekwencji może zwiększyć ryzyko ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych w przypadku równoległego leczenia obu oczu;
- zastosowanie analizy statystycznej z różnymi poziomami istotności statystycznej (zarówno między badaniami, jaki i w poszczególnych badaniach między różnymi punktami końcowymi);
- w badaniach dotyczących porównania FAR względem AFL, u chorych w grupie kontrolnej leczenie było prowadzone zgodnie z ustalonym schematem, bez możliwości zmiany odstępów pomiędzy dawkami;
- w badaniu *BOULEVARD* zastosowano RAN w dawce niezgodnej z zarejestrowaną na terenie UE, tj. w dawce 0,3 mg zamiast 0,5 mg – w publikacji wskazano że taka dawka w USA jest zatwierdzoną dawką w leczeniu DME a badanie nie było prowadzone poza USA;

-
- przyjęcie stosunkowo szerokich zakresów czasowych, tj. 48-56 tygodni oraz 98-104 tygodni za odpowiedniki okresów obserwacji wynoszących 12 i 24 miesiące;
 - w badaniu *BOULEVARD* wskazano, że nie przeprowadzono formalnych porównań statystycznych między grupami leczenia dla żadnego punktu końcowego skuteczności.
-

11. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo farycymabu w leczeniu dorosłych chorych na neowaskularną (wysiękową) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD) oraz zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).

Analiza kliniczna składa się z 2 części, tj.:

- porównań bezpośrednich stanowiących podstawę niniejszej analizy, które zostały przeprowadzone na podstawie wysokiej jakości badań randomizowanych dla farycymabu względem afliberceptu oraz ranibizumabu;

- [REDACTED]

Podczas przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 7 wysokiej jakości badań randomizowanych. W populacji chorych na nAMD zidentyfikowano 4 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FAR, w tym 2 dla porównania z AFL (badania *TENAYA* i *LUCERNE*) oraz 2 dla porównania z RAN (badania *AVENUE* i *STAIRWAY*).

Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących FAR z BRO.

Z kolei w populacji chorych na DME zidentyfikowano 3 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FAR, w tym 2 dla porównania z AFL (badania *YOSEMITE* i *RHINE*) oraz 1 dla porównania z RAN (badanie *BOULEVARD*).

11.1. Podsumowanie oceny skuteczności

Ocenę skuteczności FAR w porównaniu z AFL w populacji chorych na nAMD przeprowadzono na podstawie badań *TENAYA* i *LUCERNE* a w populacji chorych na DME na podstawie badań *YOSEMITE* i *RHINE*.

Okres obserwacji w badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* wynosił 112 tygodni a wyniki przedstawiono dla 3 punktów czasowych oceny, tj. 48, 52 i [REDACTED]. Z kolei w badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* wyniki przedstawiono dla 1. i 2. roku obserwacji.


Ocenę skuteczności FAR w porównaniu z RAN w populacji chorych na nAMD przeprowadzono na podstawie badań *AVENUE* i *STAIRWAY* a w populacji chorych na DME na podstawie badania *BOULEVARD*.



Okres obserwacji w badaniach *AVENUE* i *BOULEVARD* wynosił 36 tygodni, natomiast w badaniu *STAIRWAY* 52 tygodnie.

Ocenę przeprowadzono na podstawie wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych.


11.1.1. Porównanie bezpośrednie FAR vs AFL

Zmiana wyniku BCVA stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności. Na podstawie wyników analizy wykazano, że FAR jest nie mniej skuteczny pod względem poprawy wyniku BCVA w porównaniu z AFL, zarówno u chorych na nAMD (w tygodniu 48.), jak i chorych na DME (w 1. roku) – potwierdzono hipotezę *non-inferiority* dla populacji ogółem.

Uzyskana poprawa BCVA u chorych na nAMD utrzymywała się do 60. tygodnia. 


 Z kolei wyniki długookresowe dla chorych na DME wskazują, że średnia zmiana BCVA w populacji ITT utrzymywała się do 2 roku (również potwierdzono hipotezę *non-inferiority*).

Wyniki dla obu punktów czasowych wskazują, że chorych na nAMD/DME leczonych FAR w odstępach maksymalnie Q16W średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej jest co najmniej równoważna w porównaniu do zmiany u chorych leczonych AFL z częstością Q8W.

W analizie przedstawiono również wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych dotyczących BCVA. Ogółem wyniki w populacji uzyskane zarówno u chorych na nAMD, jak i DME były zbliżone dla porównania FAR z AFL. Podobny odsetek chorych w obu grupach terapeutycznych zarówno w populacji nAMD, jak i DME uzyskał poprawę o ≥ 15 lub ≥ 10 liter wg tablicy ETDRS. Należy podkreślić, że minimalna różnica istotna klinicznie dla wyniku BCVA została określona jako zysk ≥ 10 liter, co odpowiada poprawie o ≥ 2 linie liter na tablicy ETDRS. Co więcej podobny odsetek chorych (około 95% w nAMD w czasie 48-60 tygodni i ponad 96% w DME w 1 roku) uniknęły utraty 15 lub więcej liter. Należy zwrócić uwagę, że jest to klinicznie istotny punkt końcowy oznaczający stabilne utrzymywanie się ostrości wzroku. 

Zgodnie ze współczesnym podejściem do leczenia zarówno nAMD, jak i DME, należy dążyć do redukcji częstości dawkowania, ponieważ częste iniekcje mogą być pod wieloma względami uciążliwe zarówno dla chorych, jak i opiekunów. W związku z powyższym jednym z drugorzędowych punktów końcowych w badaniach była ocena częstości dawkowania. W populacji chorych na nAMD zarówno w 48., jak i 60. tygodniu niemal 80% chorych osiągnęło dawkowanie co 12 tygodni lub rzadziej.

Podobne wyniki uzyskano w populacji DME, gdzie zarówno w 52., jak i 96. tygodniu ponad 70% chorych otrzymujących FAR uzyskało częstość dawkowania Q16W lub Q12W.

Zmiana CST stanowiła drugorzędowy punkt końcowy skuteczności. Jest to marker w ocenie odpowiedzi na leczenie, a większa redukcja wyniku świadczy o większej skuteczności leczenia. Poprawa CST względem wartości początkowej była porównywalna pomiędzy grupami FAR i AFL dla każdego ze wskazań.

W populacji chorych na nAMD redukcję CST stwierdzono już w 4. tygodniu terapii, utrzymywała się ona do 60. tygodnia na podobnym poziomie.

W populacji chorych na DME stwierdzono znaczną poprawę wyniku CST. Równocześnie należy zwrócić uwagę, że wielkość redukcji CST w 1. roku była wyższa w grupie leczonej FAR w porównaniu do grupy leczonej AFL i utrzymywała się do 2. roku (w badaniach nie przeprowadzono analizy statystycznej dla tego punktu końcowego). W przypadku chorych na DME dodatkowo oceniano także ustąpienie cukrzycowego obrzęku płamki, zdefiniowanego jako CST <325 µm. Brak DME do 56. tygodnia osiągnięto u większego odsetka chorych leczonych FAR w porównaniu z AFL.

Występowanie płynu podsiatkówkowego (SRF) i płynu śródsiatkówkowego (IRF) w różnych lokalizacjach stanowi jedną z najczęstszych cech aktywności choroby w badaniu OCT. W przypadku populacji chorych na nAMD obie interwencje miały porównywalny wpływ na zmniejszenie objętości SRF i IRF. Z kolei w przypadku populacji chorych na DME brak IRF do 56. tygodnia osiągnięto u większego odsetka chorych leczonych FAR w porównaniu z AFL, natomiast brak SRF w obu grupach terapeutycznych osiągnięto prawie 100% chorych w 16. tygodniu a wynik utrzymywał się do 56. tygodnia.

W populacji chorych na nAMD ogólnie obserwowano porównywalne zmiany w całkowitej powierzchni neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV) oraz zmniejszeniu powierzchni wycieku z CNV względem stanu wyjściowego zarówno u chorych z grupy leczonej FAR i u chorych z grupy otrzymującej AFL.

W populacji chorych na DME dodatkowo oceniano zmianę wyniku w skali ETDRS-DRSS. Uzyskanie poprawy o ≥ 2 stopnie oraz o ≥ 3 stopnie odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach terapeutycznych. W przypadku populacji chorych, u których możliwa była ocena retinopatii cukrzycowej w większości przypadków wykazano, że FAR jest nie mniej skuteczny pod względem poprawy o ≥ 2 stopnie w skali ETDRS-DRSS w porównaniu z AFL.

U chorych na nAMD i DME leczonych FAR stwierdzono klinicznie istotną poprawę tj. zmianę o ≥ 4 punkty względem wartości początkowej. Wielkość tych zmian odpowiadała zyskowi 15 liter w BCVA. W populacji chorych na DME wyniki utrzymywały się do tygodnia 100. Poprawa odnotowana w grupie FAR była porównywalna z poprawą obserwowaną u chorych leczonych AFL.

Wyniki uzyskane na podstawie kwestionariusza NEI VFQ-25 w populacji chorych na nAMD wskazują na porównywalny wpływ terapii FAR i AFL na poprawę jakości życia chorych. Świadczą o tym zarówno wyniki w czasie 48., [REDACTED] wyniki uzyskane w czasie 48 tygodni osiągnęły istotność kliniczną. W przypadku chorych na DME wyniki również wskazują na uzyskiwanie przez chorych leczonych FAR i AFL porównywalnej poprawy wyniku a poprawa uzyskana w czasie 52 tygodni była istotna klinicznie.

11.1.2. Porównanie bezpośrednie FAR vs RAN

Ocenę skuteczności FAR względem RAN wykonano w badaniu *AVENUE* w 36. tygodniu, a w badaniu *STAIRWAY* w 40. tygodniu (ang. *primary end point visit*) i dodatkowo na ostatniej

wizycie w 52. tygodniu – w przypadku chorych na nAMD oraz w badaniu *BOULEVARD* w 24. tygodniu – w przypadku chorych na DME.

U chorych na nAMD uczestniczących w badaniu *AVENUE* nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między FAR a RAN pod względem zmiany BCVA w 36. tygodniu. Zwrócono natomiast uwagę, że zmiana BCVA u chorych leczonych FAR nie była ani lepsza, ani gorsza³² niż u chorych leczonych RAN. Podobnie w badaniu *STAIRWAY* zarówno w 40., jak i 52. tygodniu wyniki w obu grupach terapeutycznych były zbliżone, a ponadto nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między FAR i RAN. Z kolei u chorych na DME w badaniu *BOULEVARD* wykazano, że FAR jest istotnie statystycznie lepszy (ang. *superior*) od RAN pod względem poprawy ostrości wzroku w 24. tygodniu u chorych uprzednio nieleczonych.

U chorych na nAMD w 36. tygodniu badania *AVENUE* stwierdzono istotnych statystycznie różnic między FAR a RAN pod względem częstości zmiany BCVA. Z kolei w badaniu *STAIRWAY*, zarówno w 40., jak i 52 tygodniu wykazano, że wyniki dotyczące częstości zmiany BCVA były zbliżone w obu grupach terapeutycznych. Co więcej, nie odnotowano klinicznie istotnych różnic między FAR a RAN. Również w populacji chorych na DME w badaniu *BOULEVARD* wykazano, że różnica między FAR a RAN pod względem częstość uzyskiwania poprawy BCVA nie była istotna statystycznie w 24. tygodniu badania.

W ramach oceny skuteczności FAR względem RAN oceniano także zmianę w zakresie oceny zmian strukturalnych. W przypadku chorych na nAMD nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między interwencjami pod względem poprawy CST w badaniu *AVENUE*. W badaniu *STAIRWAY* wskazano z kolei, że wyniki w obu grupach były zbliżone, a ponadto nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między FAR a RAN w zakresie zmiany grubości siatkówki. W badaniu *BOULEVARD* w populacji chorych na DME redukcja grubości siatkówki (CST, FCPT) w grupie FAR była wartościowo wyższa w porównaniu do grupy RAN – zarówno u chorych uprzednio nieleczonych anti-VEGF, jak i chorych uprzednio leczonych anti-VEGF. W populacji ogółem redukcja FCPT była istotnie statystycznie większa w grupie FAR w porównaniu z RAN. Dodatkowo zwrócono uwagę, że w 24. tygodniu więcej chorych w grupie FAR w porównaniu do grupy RAN osiągnęło wartość CST ≤ 325 μm (oznaczającą ustąpienie

³² Należy podkreślić, że badanie *AVENUE* nie zostało zaprojektowane w taki sposób by wykazać niemniejszą skuteczność FAR względem RAN (hipoteza *non-inferiority*) – w badaniu testowano hipotezę *superiority*.

DME) – u chorych uprzednio leczonych/nieleczonych anti-VEGF, a także doświadczyli większej redukcji średniej objętości dołka plamki w porównaniu do chorych leczonych RAN.

Pozostałe strukturalne punkty końcowe w populacji chorych na nAMD dotyczyły neowaskularyzacji naczyńiówkowej. Zmiany wyników CNV względem wartości początkowej były porównywalne w obu grupach terapeutycznych. W 36. tygodniu badania *AVENUE* nie wykazano statystycznie istotnych różnic między FAR a RAN. Również w badaniu *STAIRWAY* nie stwierdzono klinicznie istotnej różnicy między ramionami FAR i RAN pod względem wielkości zmiany całkowitego obszaru CNV i całkowitego obszaru przecieku CNV.

U chorych na nAMD w ramach oceny skuteczności przedstawiono również wyniki dotyczące częstości dawkowania. W badaniu *STAIRWAY* po 52 tygodniach (wliczając początkowe 4 comiesięczne wstrzyknięcia inicjujące u chorych w grupie FAR) częstość dawkowania u chorych leczonych FAR była około 2-krotnie mniejsza niż częstość dawkowania w grupie RAN.

Z kolei u chorych na DME w ramach oceny skuteczności przedstawiono również wyniki dotyczące prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu choroby wg Kaplana-Meiera oraz zmiany wyniku wg skali ETDRS-DRSS. Wykazano, że istnieje większe prawdopodobieństwo, że u chorych leczonych FAR czas do ponownego leczenia będzie dłuższy w porównaniu z grupą RAN. Z kolei ocena w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej w 24. tygodniu wykazała, że odsetek chorych nieleczonych anti-VEGF, którzy osiągnęli poprawę w skali ETDRS-DRSS o ≥ 2 stopnie w 24. tygodniu był istotnie statystycznie większy w grupie FAR względem RAN. Istotnie statystycznie częściej poprawę o ≥ 2 stopnie w skali ETDRS-DRSS w grupie FAR uzyskali zarówno chorzy z początkowym wynikiem ≥ 47 pkt, jak i ≥ 53 pkt w porównaniu do grupy RAN. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami FAR i RAN w przypadku chorych leczonych uprzednio anti-VEGF.

11.1.3.






11.1.3.1. 




























11.1.3.2. 








[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11.1.3.3. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

11.2.1. Porównanie bezpośrednie FAR vs AFL

Ogólnie FAR był dobrze tolerowany. Jego profil bezpieczeństwa był akceptowalny i porównywalny z AFL. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych do 48. tygodnia w przypadku badań *TENAYA* i *LUCERNE* oraz do 56. tygodnia w przypadku badań *YOSEMITE* i *RHINE* była porównywalna pomiędzy grupami.

Zdarzenia oczne w badanym oku miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Jak podkreślają autorzy publikacji, zgłoszone zdarzenia niepożądane były zgodne z obserwowanymi podczas stosowania doszkliskowej terapii anty-VEGF zarówno w nAMD, jak i w DME.

We wszystkich 4 badaniach częstość występowania zapalenia wewnątrzgałkowego była niska. W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* większość przypadków zapalenia wewnątrzgałkowego ustąpiła lub ustępowała w 48. tygodniu. Z kolei w badaniach *YOSEMITE* i *RHINE* większość z tych zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustąpiła lub ustępowała w 56. tygodniu.

Ogółem, zarówno w populacji chorych na nAMD w okresie obserwacji wynoszącym 48. tygodni oraz populacji chorych na DME w okresie obserwacji wynoszącym 56. tygodni częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych była podobna. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między FAR a AFL w przypadku większości punktów końcowych takich jak: ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym OSAE, non-OSAE oraz

TROSAE³³), OAESI³⁴ (w tym OAESI związane z IOI o ciężkim stopniu nasilenia, OAESI związane z utratą BCVA o ≥ 30 liter wg ETDRS przez >1 h, OAESI wymagający interwencji chirurgicznej lub medycznej, aby zapobiec trwałej utracie wzroku), zdarzenia niepożądane (w tym OAE, non-OAE, TROAE, zdarzenia niepożądane związane z IOI³⁵), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane określone zgodnie z *Anti Platelet Trialists' Collaboration* (zdarzenia APTC), obejmujące zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nie prowadzący do zgonu oraz udar nie prowadzący do zgonu.

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść FAR stwierdzono jedynie w badaniu *YOSEMITE* w przypadku takich punktów końcowych jak OSAE ogółem, OAESI ogółem, OAESI związane z IOI o ciężkim stopniu nasilenia oraz w badaniu *LUCERNE* w przypadku ≥ 1 AE prowadzące do przerwania leczenia. Należy jednak podkreślić, że autorzy badań zwrócili uwagę, że różnice liczbowe między grupami terapeutycznymi nie wydają się mieć znaczenia klinicznego.

Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (60 tygodni) w populacji chorych na nAMD nie różnią się od wyników uzyskanych w 48. tygodniu. [REDACTED]

[REDACTED] Częstość występowania zdarzeń była ogólnie porównywalna pomiędzy grupami FAR i AFL. W populacji chorych na DME [REDACTED]

[REDACTED] w okresie do 56 tygodni. Częstość występowania zdarzeń była porównywalna pomiędzy grupami FAR i AFL.

11.2.2. Porównanie bezpośrednie FAR vs RAN

Porównanie bezpieczeństwa FAR względem RAN przedstawiono dla populacji chorych na nAMD na podstawie badań *AVENUE* i *STAIRWAY* trwających odpowiednio 36 tygodni

³³ OSAE – ciężkie oczne zdarzenia niepożądane, non-OSAE – ciężkie zdarzenia niepożądane inne niż oczne, TROSAE – ciężkie oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

³⁴ OAESI – oczne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

³⁵ OAE – oczne zdarzenia niepożądane, non-OAE – zdarzenia niepożądane inne niż oczne, TROAE – oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, IOI – zapalenie wewnątrzgałkowe

i 52 tygodnie oraz dla populacji chorych na DMA na podstawie badania *BOULEVARD*, w którym przedstawiono dane dla okresu wynoszącego 24 tygodnie.

Ogólnie częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych była podobna. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między FAR a RAN w przypadku większości punktów końcowych takich jak: zgon, OSAE, non-OSAE, OAE, OAE inne niż ciężkie, zdarzenie IOI, non-OAE, non-OAE inne niż ciężkie oraz zdarzenia APTC.

Leczenie FAR było dobrze tolerowane. W badaniach odsetek zgłaszanych ocznych zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych był niski. Profil bezpieczeństwa FAR był akceptowalny i porównywalny z RAN. Profil bezpieczeństwa FAR był ponadto porównywalny we wszystkich badaniach (*AVENUE*, *STAIRWAY* i *BOULEVARD*, w których łącznie oceniono około 600 chorych).

11.2.3. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11.2.4. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA oraz WHO UMC. Należy mieć na uwadze, że przedstawione informacje dotyczą zastosowania produktu leczniczego Vabysmo® dla chorych z chorobami siatkówki ogółem (tj. łącznie dla chorych na nAMD i DME).

Zgodnie z ChPL zdarzenia niepożądane zgłaszane bardzo często (u $\geq 1/10$ chorych) w następstwie leczenia produktem leczniczym Vabysmo® obejmowały zaćmę. Z kolei zdarzenia niepożądane zgłaszane często (u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ chorych) obejmowały krwotok

spojówkowy, męty w ciele szklistym, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki (tylko w przypadku nAMD), zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, ból oka oraz nasilone łzawienie.

W dokumencie FDA profil bezpieczeństwa przedstawiony w rozdziale ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Vabysmo® jest zgodny z opisanym szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W dokumencie FDA zwrócono uwagę, że stosowanie FAR może wiązać się z wystąpieniem takich zdarzeń niepożądanych jak zapalenie wnętrza gałki ocznej i odwarstwienie siatkówki, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

W związku z tym, że pierwsza data rejestracji produktu leczniczego Vabysmo® na świecie to 28 stycznia 2022 r. oraz, że lek otrzymał pozwolenie na dopuszczenie na terenie Unii Europejskiej do obrotu 15 września 2022 r., liczba zdarzeń raportowanych w bazie WHO UMC jest niewielka (w bazie ADRReports nie odnaleziono żadnego zgłoszenia). Należy zauważyć że najczęściej zgłaszano zaburzenia w obrębie oka, co jest zgodne z informacjami przedstawionymi w analizie.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Vabysmo® oceniono jako pozytywny.

11.3. Wnioski

Analiza skuteczności farycymabu względem komparatorów, tj. AFL, RAN i BRO w leczeniu nAMD oraz względem AFL i RAN w leczeniu DME wykazała, że farycymab jest lekiem o porównywalnej skuteczności. Wykazano również, że cechuje się on zbliżonym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z AFL, RAN i BRO. Uzyskane w ramach niniejszej analizy wyniki świadczą o długotrwałym utrzymywaniu się efektów zdrowotnych osiągniętych w czasie pierwszego roku leczenia FAR.

Zgodnie ze współczesnym podejściem do leczenia chorób siatkówki należy dążyć do redukcji częstości dawkowania i tym samym wydłużania odstępów pomiędzy kolejnymi podaniami leku. Wynika to z faktu, iż częste iniekcje stanowią znaczące obciążenie zarówno dla samych chorych, jak i dla ich opiekunów a w szerszej perspektywie obciążają również budżet płatnika publicznego. Uzyskane w niniejszej analizie wyniki wskazują jednoznacznie, że w przypadku

terapii z zastosowaniem farycymabu możliwe jest stosowanie leku ze znacznie niższą częstością, wydłużając z czasem odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami. Co istotne, możliwe jest to z zachowaniem wysokiej skuteczności leczenia w długim okresie obserwacji.

Analiza profilu bezpieczeństwa farycymabu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami jest porównywalna. Zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia farycymabem nie odbiegały od tych, które raportowane są dla inhibitorów anty-VEGF, których profile bezpieczeństwa ze względu na ich powszechne stosowanie są dobrze znane. Warto podkreślić również, że w długim okresie obserwacji nie zaobserwowano występowania nowych, wcześniej nieraportowanych zaburzeń.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania farycymabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest wysoce akceptowalny.

Farycymab jest pierwszym i jedynym bispecyficznym przeciwciałem zaprojektowanym do podania doszkliskowego, który jest skierowany na dwa różne szlaki chorobowe, poprzez neutralizację zarówno Ang-2, jak i VEGF-A. Poprzez podwójne hamowanie Ang-2 i VEGF-A lek ten, zmniejsza przepuszczalność naczyń i stan zapalny, hamuje patologiczną angiogenezę i przywraca stabilność naczyń. Stanowi niewątpliwie odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na nAMD i DME.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie farycymabu w praktyce klinicznej leczenia nAMD i DME i objęcie go refundacją w ramach Programu lekowego B.70 dotyczącego leczenia chorób siatkówki u dorosłych chorych.

12. Dyskusja

Choroby oczu stanowią istotny problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny, a częstość ich występowania zwiększa się wraz z wiekiem. Pogorszenie wzroku spowodowane chorobami siatkówki może w prowadzić do jego całkowitej utraty. Z uwagi na rosnącą chorobowość, stanowi to poważny problem dla zdrowia publicznego.

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem postępuje gwałtownie i szybko doprowadza do poważnego upośledzenia widzenia, a nieleczone może doprowadzić nawet do trwałej utraty widzenia centralnego. Co więcej, pomimo powszechnego stosowania doszklistikowych terapii anti-VEGF, nAMD wciąż pozostaje główną przyczyną utraty wzroku. Z kolei wystąpienie DME należy do najczęstszych powodów pogorszenia widzenia centralnego i jest drugą po AMD pod względem częstości przyczyną trwałego upośledzenia wzroku. Do rozwoju DME może dojść w każdej postaci retinopatii cukrzycowej.

Vabysmo® (farycymab) jest lekiem o innowacyjnym mechanizmie działania. Jest to humanizowane bispecyficzne przeciwciało z klasy immunoglobulin G1, które działa przez zahamowanie dwóch odrębnych szlaków, neutralizując zarówno angiopoetynę-2 (Ang-2), jak i czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego A (VEGF-A). Dzięki podwójnemu zahamowaniu angiopoetyny-2 jak i czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego farycymab zmniejsza przepuszczalność naczyń i stan zapalny, hamuje patologiczną angiogenezę i przywraca stabilność naczyń.

Niniejsza analiza została przeprowadzona w populacji dorosłych chorych na nAMD i DME. Komparatorami dla FAR w nAMD są AFL, RAN i BRO a w DME wyłącznie AFL i RAN. Wszystkie komparatory są aktualnie objęte finansowaniem w ramach programu lekowego B.70, który dotyczy leczenia chorób siatkówki u dorosłych chorych i obejmuje zarówno nAMD, jak i DME.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano wysokiej jakości badania randomizowane, na podstawie których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla porównań bezpośrednich FAR z AFL i RAN w nAMD i DME. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednich dla porównania FAR względem BRO w leczeniu chorych na nAMD.

Wyniki porównań bezpośrednich wskazują, że farycymab jest lekiem o co najmniej nie gorszej skuteczności od AFL i RAN w populacji chorych na nAMD i DME. Wykazano jego wysoką

skuteczność w zakresie kluczowych punktów końcowych, do których należy zaliczyć m.in. poprawę oceny ostrości wzroku (BCVA) oraz redukcję grubości siatkówki w polu centralnym (CST). Zmiana CST odzwierciedla zmiany strukturalne i jest markerem w ocenie odpowiedzi na zastosowane leczenie. Zaobserwowano, że korzystne efekty zdrowotne uzyskane w czasie pierwszego roku leczenia u chorych leczonych FAR utrzymują się w czasie [REDACTED] na względnie stałym, wysokim poziomie.

Uzyskane wyniki należy odnieść również do niezaspokojonej potrzeby medycznej chorych. Warto szczególnie podkreślić fakt, iż współczesne podejście do leczenia chorób siatkówki polega na dążeniu do redukcji częstości dawkowania leku. Ocenę zmiany częstości dawkowania FAR i AFL oraz RAN oceniono na podstawie badań bezpośrednich. Wyniki wskazują jednoznacznie, że FAR jest lekiem, który umożliwia zastosowanie znacznie mniejszej liczby dawek poprzez zwiększanie odstępów pomiędzy kolejnymi podaniami leku i co szczególnie ważne – zmniejszanie częstości podań odbywało się bez wpływu na pogorszenie uzyskiwanych przez chorych korzyści z leczenia. U chorych na nAMD zarówno w 48., jak i 60. tygodniu niemal 80% chorych osiągnęło dawkowanie co 12 tygodni lub rzadziej.

[REDACTED] Podobne wyniki uzyskano w populacji DME, gdzie zarówno w 52., jak i 96. tygodniu ponad 70% chorych otrzymujących FAR uzyskało częstość dawkowania Q16W lub Q12W.

Jest to efekt, którego obecnie oczekują zarówno sami chorzy, jak również ich opiekunowie. Niższa częstość podań leku przekłada się bezpośrednio na wysoki stopień przestrzegania schematu leczenia przez chorych i w konsekwencji do ograniczenia negatywnych skutków zdrowotnych jego zaniechania. Dodatkowo, zmniejszenie częstości podań leku jest korzystne z punktu widzenia finansowania tego typu leczenia ze środków publicznych oraz organizacji systemu opieki nad osobami z chorobami siatkówki.

Wyniki oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie badań bezpośrednich wskazują, że FAR jest lekiem dobrze tolerowanym zarówno w krótkim, jak i długim okresie obserwacji, niezależnie od tego, czy jest on stosowany u chorych na nAMD czy DME. Zakres zdarzeń niepożądanych oraz częstość ich raportowania wśród chorych poddanych leczeniu FAR oraz komparatorami w postaci AFL i RAN są zasadniczo porównywalne. [REDACTED]

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Z kolei wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako względnie wysoka. W raporcie uwzględniono wyłącznie dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych. Ze względu na fakt, iż FAR został zarejestrowany stosunkowo niedawno, nie są jeszcze dostępne doniesienia na temat skuteczności praktycznej dla tej interwencji. Biorąc jednak pod uwagę bardzo liczną i tym samym zróżnicowaną pod względem demograficznym i klinicznym grupę chorych stanowiących uczestników badań włączonych do analizy można uznać, że przedstawione wyniki są reprezentatywne. Do badań dla FAR w populacji chorych na nAMD włączono wyłącznie chorych niestosujących wcześniej żadnej terapii, co stanowić może pewne ograniczenie dla możliwości uogólnienia wyników na chorych stosujących wcześniej terapię anti-VEGF. Należy jednak zauważyć, że badania rejestracyjne innych leków anti-VEGF we wskazaniu nAMD również obejmowały wyłącznie populacje wcześniej nieleczone. Uznano tym samym, że uzyskane wyniki mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Przegląd rejestrów badań klinicznych nie dostarczył informacji o badaniach zakończonych, które nie zostały jeszcze opublikowane, w związku z czym ryzyko *publication bias* określono jako niskie.

Do części niniejszego przeglądu systematycznego dotyczącej wyszukiwania opracowań wtórnych włączono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria systematyczności Cook. W wyniku oceny na podstawie skali AMSTAR 2 wykazano, że przegląd *Khan 2020* jest przeglądem bardzo niskiej, a przegląd *Sarohia 2022* – niskiej jakości. Mimo to, wnioski przedstawione przez autorów wskazanych przeglądów są spójne z tymi, jakie sformułowano w ramach niniejszej analizy, w związku z czym należy uznać, że są one wysokiej jakości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośredniego dla porównania FAR względem BRO. Należy jednak wskazać, że BRO należy do tej samej grupy leków co AFL i RAN. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe, wydaje się również zasadne przyjęcie założenia, że pomimo dostępności wyników porównań FAR względem RAN w czasie krótszym niż dla porównań FAR względem AFL, wyniki w dłuższym okresie obserwacji (do dwóch lat) z wysokim prawdopodobieństwem byłyby porównywalne z tymi, jakie uzyskano dla porównania FAR względem AFL.

W badaniach RCT włączonych do niniejszego opracowania wyniki były analizowane z zastosowaniem niejednorodnych poziomów istotności statystycznej, co może stanowić utrudnienie w zakresie wnioskowania. Różnice zaobserwowano zarówno pomiędzy badaniami, jak również pomiędzy poszczególnymi punktami końcowymi w ramach jednego badania. Biorąc jednak pod uwagę fakt, iż wnioskowanie przeprowadzone na podstawie badań jest spójne z tym, jakie opracowano na podstawie wyników NMA, czynnik ten należy uznać za nieznaczący. Co więcej, różnice te wynikają ze specyfiki badań projektowanych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w okulistyce oraz faktu, iż często badania te przeprowadzone są w podejściu non-inferiority do testowania hipotezy statystycznej.

13. Załączniki

13.1. Zmiana BCVA

13.1.1. Analiza wrażliwości

13.1.1.1. Badania *TENAYA* i *LUCERNE*

W badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* przeprowadzono dodatkowo następujące analizy wrażliwości/uzupełniające, aby ocenić wiarygodność wyników przy użyciu tej samej metody MMRM, co w analizie głównej, ale stosując różne strategie postępowania dla zdarzeń (chorób) współwystępujących i brakujących danych:

- analiza LOCF – brakujące oceny BCVA z jakiegokolwiek powodu zostały przypisane przy użyciu danych z ostatniej dokonanej obserwacji – analiza wrażliwości;
- strategia zgodna z polityką leczenia dla wszystkich zdarzeń współwystępujących, tj. niezależnie od występowania zdarzeń współwystępujących;
- hipotetyczna strategia dla wszystkich zdarzeń współwystępujących – hipotetyczną strategię zastosowano w przypadku zdarzeń współwystępujących zarówno niezwiązanych z COVID-19, jak i związanych z COVID-19.

Ponadto przeprowadzono również następujące analizy przy użyciu metody ANCOVA i różnych strategii postępowania w przypadku zdarzeń współwystępujących i brakujących danych:

- analiza średnich obciętych (ang. *trimmed means*), tj. metoda redukowania wpływu ekstremów na średnią, w której użyto rozkładu uciętego (ang. *truncated distribution*), nie uwzględniając chorych z najgorszym wynikiem, przy założeniu, że chorzy mają najgorszy wynik po zdarzeniach współwystępujących niezwiązanych z COVID-19. Brakujące dane i pomiary po zdarzeniach związanych z COVID-19, a także brakujące dane z innych powodów, zostały uznane za brakujące z przyczyn losowych (MAR) i zostały ocenzone;
 - analiza ANCOVA dla danych niebrakujących – będących średnią z tygodnia 40., 44. i 48. jako zmienną zależną. Wyniki odnotowane po współwystępujących zdarzeniach związanych z COVID-19 zostały ocenzone, a dla brakujących danych nie przypisano wartości;
-

- wielokrotna imputacja, w której dla brakujących danych z powodu zdarzeń nie związanych z COVID-19 przyjęto podejście braku danych z przyczyn nie losowych. Brakujące dane po współwystępujących zdarzeniach związanych z COVID-19, a także brakujące dane z innych powodów, zostały przypisane przy użyciu metody wielokrotnej imputacji, zakładając MAR.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 94.
Zmiana BCVA – analiza wrażliwości w badaniach *TENAYA* i *LUCERNE*

Badanie (publikacja)	OBS	FAR		AFL		Różnica między interwencjami (95% CI)	Non-inferiority
		AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N		
Zmiana BCVA względem BL (populacja ITT, LOCF)							
<i>TENAYA</i> (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	5,9 (4,6; 7,1)	334	5,1 (3,9; 6,4)	337	0,7 (-1,1; 2,5)	TAK
<i>LUCERNE</i> (EMA EPAR 2022)		6,8 (5,5; 8,0)	331	6,6 (5,4; 7,9)	327	0,1 (-1,6; 1,9)	TAK
Zmiana BCVA względem BL – strategia zgodna z polityką leczenia (populacja ITT, MMRM)							
<i>TENAYA</i> (Heier 2022, EMA EPAR 2022)	48 tyg.	5,7 (4,4; 6,9)	334	5,0 (3,8; 6,3)	337	0,6 (-1,2; 2,4)	TAK
<i>LUCERNE</i> (Heier 2022, EMA EPAR 2022)		6,4 (5,2; 7,7)	331	6,6 (5,3; 7,8)	327	-0,1 (-1,9; 1,6)	TAK
<i>TENAYA</i> (EMA EPAR 2022)	60 tyg.	5,1 (3,7; 6,4)	334	4,4 (3,1; 5,8)	337	0,6 (-1,3; 2,6)	TAK
<i>LUCERNE</i> (EMA EPAR 2022)		6,4 (5,1; 7,7)	331	7,0 (5,7; 8,3)	327	-0,6 (-2,4; 1,2)	TAK
Zmiana BCVA względem BL – strategia zgodna z hipotetyczną polityką leczenia (populacja ITT, MMRM)							
<i>TENAYA</i> (Heier 2022, EMA EPAR 2022)	48 tyg.	5,8 (4,6; 7,1)	334	5,1 (3,9; 6,4)	337	0,7 (-1,1; 2,5)	TAK
<i>LUCERNE</i> (Heier 2022, EMA EPAR 2022)		6,7 (5,4; 7,9)	331	6,5 (5,3; 7,7)	327	0,2 (-1,6; 1,9)	TAK
<i>TENAYA</i> (EMA EPAR 2022)	60 tyg.	5,4 (4,0; 6,8)	334	4,6 (3,2; 6,0)	337	0,7 (-1,2; 2,7)	TAK
<i>LUCERNE</i> (EMA EPAR 2022)		6,7 (5,5; 8,0)	331	7,1 (5,8; 8,4)	327	-0,4 (-2,2; 1,4)	TAK
Zmiana BCVA względem BL – analiza średnich przeciętnych (populacja ITT, ANCOVA)							
<i>TENAYA</i> (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	7,9 (b/d)	334	7,5 (b/d)	337	0,4 (1,2; 1,9)	TAK
<i>LUCERNE</i> (EMA EPAR 2022)		9,2 (b/d)	331	9,4 (b/d)	327	-0,16 (-1,7; 1,4)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	FAR		AFL		Różnica między interwencjami (95% CI)	Non-inferiority
		AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N		
Zmiana BCVA względem BL – analiza ANCOVA (populacja ITT, ANCOVA)							
TENAYA (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	4,6 (2,8; 6,4)	334	4,3 (2,5; 6,1)	337	0,3 (-1,5; 2,2)	TAK
LUCERNE (EMA EPAR 2022)		6,3 (4,6; 8,0)	331	6,5 (4,8; 8,3)	327	-0,2 (-2,1; 1,6)	TAK
Zmiana BCVA względem BL – analiza z wielokrotną imputacją (populacja ITT, ANCOVA)							
TENAYA (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	4,9 (3,2; 6,6)	334	3,9 (2,2; 5,6)	337	1 (-0,8; 2,8)	TAK
LUCERNE (EMA EPAR 2022)		6,2 (4,6; 7,9)	331	6,5 (4,8; 8,2)	327	-0,2 (-2,0; 1,5)	TAK
TENAYA (EMA EPAR 2022)	60 tyg.	4,2 (2,3; 6,0)	334	3,3 (1,4; 5,1)	337	0,9 (-1,0; 2,8)	TAK
LUCERNE (EMA EPAR 2022)		6,5 (4,8; 8,1)	331	7,3 (5,6; 9,1)	327	-0,9 (-2,7; 1,0)	TAK

13.1.1.2. Badania YOSEMITE i RHINE

W badaniach YOSEMITE i RHINE przeprowadzono dodatkowo następujące analizy wrażliwości/uzupełniające, aby ocenić wiarygodność wyników przy użyciu tej samej metody MMRM, co w analizie głównej, ale stosując różne strategie postępowania dla zdarzeń (chorób) współwystępujących i brakujących danych:

- analiza LOCF – brakujące oceny BCVA z jakiegokolwiek powodu zostały przypisane przy użyciu danych z ostatniej dokonanej obserwacji – analiza wrażliwości;
- strategia zgodna z polityką leczenia dla wszystkich zdarzeń współwystępujących, tj. niezależnie od występowania zdarzeń współwystępujących;
- hipotetyczna strategia dla wszystkich zdarzeń współwystępujących – hipotetyczną strategię zastosowano w przypadku zdarzeń współwystępujących zarówno niezwiązanych z COVID-19, jak i związanych z COVID-19.

Ponadto przeprowadzono również następujące analizy przy użyciu metody ANCOVA i różnych strategii postępowania w przypadku zdarzeń współwystępujących i brakujących danych:

- analiza średnich obciętych (ang. *trimmed means*), tj. metoda redukcji wpływu ekstremów na średnią, w której użyto rozkładu uciętego (ang. *truncated distribution*), nie uwzględniając chorych z najgorszym wynikiem, przy założeniu, że chorzy mają najgorszy wynik po zdarzeniach współwystępujących niezwiązanych z COVID-19.

Brakujące dane i pomiary po zdarzeniach związanych z COVID-19, a także brakujące dane z innych powodów, zostały uznane za brakujące z przyczyn losowych (MAR) i zostały ocenzone;

- analiza ANCOVA dla danych niebrakujących – będących średnią z tygodnia 48., 52. i 56. jako zmienną zależną. Wyniki odnotowane po współwystępujących zdarzeniach związanych z COVID-19 zostały ocenzone, a dla brakujących danych nie przypisano wartości;
- wielokrotna imputacja, w której dla brakujących danych z powodu zdarzeń nie związanych z COVID-19 przyjęto podejście braku danych z przyczyn nie losowych. Brakujące dane po współwystępujących zdarzeniach związanych z COVID-19, a także brakujące dane z innych powodów, zostały przypisane przy użyciu metody wielokrotnej imputacji, zakładając MAR.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 95.
Zmiana BCVA – analiza wrażliwości w badaniach YOSEMITE i RHINE

Badanie (publikacja)	OBS	FAR PTI		AFL Q8W		Różnica między interwencjami LS (97,5% CI)	Non-inferiority
		AMC (97,5% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (97,5% CI) [litery ETDRS]	N		
Zmiana BCVA względem BL (populacja ITT, MMRM LOCF)							
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)	1 rok	11,3 (10,1; 12,6)	313	10,7 (9,5; 12,0)	312	0,6 (-1,1; 2,4)	TAK
RHINE (EMA EPAR 2022)	1 rok	10,7 (9,6; 11,9)	319	10,1 (9,0; 11,2)	315	0,6 (-1,0; 2,2)	TAK
Zmiana BCVA względem BL – strategia zgodna z polityką leczenia (populacja ITT, MMRM)							
YOSEMITE (Wykoff 2022)	1 rok	11,5 (10,2; 12,7)	313	10,8 (9,6; 12,1)	312	0,6 (-1,1; 2,4)	TAK
RHINE (Wykoff 2022)	1 rok	10,7 (9,5; 11,8)	319	10,2 (9,1; 11,4)	315	0,5 (-1,2; 2,1)	TAK
Zmiana BCVA względem BL – strategia zgodna z hipotetyczną polityką leczenia (populacja ITT, MMRM)							
YOSEMITE (Wykoff 2022)	1 rok	11,6 (10,4; 12,9)	313	10,9 (9,7; 12,2)	312	0,7 (-1,1; 2,5)	TAK
RHINE (Wykoff 2022)	1 rok	10,8 (9,6; 11,9)	319	10,3 (9,1; 11,4)	315	0,5 (-1,1; 2,1)	TAK
Zmiana BCVA względem BL – analiza średnich przeciętnych (populacja ITT, ANCOVA)							
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)	1 rok	11,9 (b/d)	313	11,4 (b/d)	312	0,5 (-1,0; 2,0)	TAK
RHINE (EMA EPAR 2022)	1 rok	11,7 (b/d)	319	11,6 (b/d)	315	0,1 (-1,4; 1,6)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	FAR PTI		AFL Q8W		Różnica między interwencjami LS (97,5% CI)	Non-inferiority
		AMC (97,5% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (97,5% CI) [litery ETDRS]	N		
Zmiana BCVA względem BL – analiza ANCOVA (populacja ITT, ANCOVA)							
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)	1 rok	10,8 (9,3; 12,4)	313	10,2 (8,6; 11,7)	312	0,7 (-1,2; 2,5)	TAK
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)	1 rok	10,1 (8,8; 11,5)	319	10,0 (8,6; 11,3)	315	0,2 (-1,5; 1,8)	TAK
Zmiana BCVA względem BL – analiza z wielokrotną imputacją (populacja ITT, ANCOVA)							
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)	1 rok	10,8 (9,4; 12,1)	313	10,1 (8,8; 11,5)	312	0,6 (-0,9; 2,2)	TAK
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)	1 rok	10,1 (8,9; 11,2)	319	9,5 (8,3; 10,7)	315	0,6 (-0,8; 2,0)	TAK

13.1.2. Analiza podgrup

13.1.2.1. Badania *TENAYA* i *LUCERNE*

Tabela 96.
Zmiana BCVA – analiza podgrup w badaniach *TENAYA* i *LUCERNE*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		FAR		AFL		Różnica między interwencjami (95% CI)
				AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	
Zmiana BCVA								
<i>TENAYA</i> (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Wartość początkowa BCVA	≥74 litery	1,9 (b/d)	42	3,2 (b/d)	48	-1,3 (-4,3; 1,6)
<i>LUCERNE</i> (EMA EPAR 2022)				1,9 (b/d)	45	2,1 (b/d)	37	-0,2 (-4,0; 3,6)
<i>TENAYA</i> (EMA EPAR 2022)			73-55 liter	5,3 (b/d)	177	4,6 (b/d)	174	0,7 (-1,6; 2,9)
<i>LUCERNE</i> (EMA EPAR 2022)				5,8 (b/d)	164	6,4 (b/d)	160	-0,5 (-2,9; 1,8)
<i>TENAYA</i> (EMA EPAR 2022)			≤54 litery	9,6 (b/d)	73	7,5 (b/d)	78	2,1 (-2,2; 6,5)
<i>LUCERNE</i> (EMA EPAR 2022)				9,8 (b/d)	93	8,7 (b/d)	94	1,1 (-2,4; 4,6)
<i>TENAYA</i> (EMA EPAR 2022)		LLD	<33 litery	7,2 (b/d)	204	6,4 (b/d)	212	0,8 (-1,0; 2,6)
<i>LUCERNE</i> (EMA EPAR 2022)				7,5 (b/d)	219	7,1 (b/d)	210	0,4 (-1,5; 2,3)
<i>TENAYA</i> (EMA EPAR 2022)			≥33 litery	2,6 (b/d)	85	1,9 (b/d)	84	0,8 (-3,5; 5,1)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		FAR		AFL		Różnica między interwencjami (95% CI)
				AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	
LUCERNE (EMA EPAR 2022)				4,0 (b/d)	80	5,2 (b/d)	81	-1,2 (-5,4; 3,1)
TENAYA (EMA EPAR 2022)		Wiek	<75 r.ż.	8,1 (b/d)	117	6,8 (b/d)	108	1,3 (-1,4; 4,1)
LUCERNE (EMA EPAR 2022)				6,6 (b/d)	150	7,3 (b/d)	124	-0,7 (-3,8; 2,4)
TENAYA (EMA EPAR 2022)			≥75 r.ż.	4,4 (b/d)	175	4,2 (b/d)	192	0,2 (-2,2; 2,5)
LUCERNE (EMA EPAR 2022)				6,6 (b/d)	152	9,1 (b/d)	167	0,5 (-1,6; 2,6)
TENAYA (EMA EPAR 2022)		Płeć	Kobiety	5,7 (b/d)	168	5,1 (b/d)	182	0,6 (-1,6; 2,8)
LUCERNE (EMA EPAR 2022)				6,5 (b/d)	185	6,3 (b/d)	164	0,3 (-1,9; 2,4)
TENAYA (EMA EPAR 2022)			Mężczyźni	6,1 (b/d)	124	5,2 (b/d)	118	0,9 (-2,2; 4,0)
LUCERNE (EMA EPAR 2022)				6,7 (b/d)	117	6,9 (b/d)	127	-0,2 (-3,3; 2,8)
TENAYA (EMA EPAR 2022)		Typ CNV	Typ 1 (ang. <i>occult CNV</i>)	4,7 (b/d)	158	4,5 (b/d)	152	0,2 (-1,9; 2,3)
LUCERNE (EMA EPAR 2022)				4,8 (b/d)	154	5,9 (b/d)	128	-1,1 (-3,4; 1,2)
TENAYA (EMA EPAR 2022)			Typ 2 (ang. <i>classic CNV</i>)	8,0 (b/d)	72	6,8 (b/d)	66	1,2 (-3,3; 5,7)
LUCERNE (EMA EPAR 2022)				10,0 (b/d)	89	7,8 (b/d)	96	2,2 (-1,6; 6,0)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		FAR		AFL		Różnica między interwencjami (95% CI)	
				AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N		
TENAYA (EMA EPAR 2022)		Typ 1 i 2 (mieszany) (ang. <i>minimally classic CNV</i>)	Proliferacja naczyniakowata siatkówki	5,8 (b/d)	26	5,4 (b/d)	27	0,4 (-6,0; 6,8)	
LUCERNE (EMA EPAR 2022)				5,8 (b/d)	28	5,7 (b/d)	26	0,1 (-5,2; 5,4)	
TENAYA (EMA EPAR 2022)				4,3 (b/d)	13	2,0 (b/d)	23	2,3 (-4,7; 9,4)	
LUCERNE (EMA EPAR 2022)				n/d	0	n/d	0	n/d	
TENAYA (EMA EPAR 2022)		Wielkość zmiany CNV	<1 mm ²		8,4 (b/d)	59	6,7 (b/d)	64	1,7 (-1,2; 4,6)
LUCERNE (EMA EPAR 2022)					8,2 (b/d)	79	7,7 (b/d)	66	0,6 (-3,2; 4,3)
TENAYA (EMA EPAR 2022)			1-3 mm ²		6,4 (b/d)	100	7,1 (b/d)	95	-0,7 (-3,7; 2,3)
LUCERNE (EMA EPAR 2022)					6,7 (b/d)	97	8,1 (b/d)	108	-1,4 (-4,3; 1,5)
TENAYA (EMA EPAR 2022)			>3 mm ²		4,0 (b/d)	130	3,0 (b/d)	135	1,0 (-2,0; 4,0)
LUCERNE (EMA EPAR 2022)					5,5 (b/d)	123	4,4 (b/d)	113	1,1 (-1,7; 3,9)
TENAYA (EMA EPAR 2022)		Obszar zmiany CNV	<1 mm ²	8,2 (b/d)	46	7,2 (b/d)	60	1,0 (-2,1; 4,1)	
LUCERNE (EMA EPAR 2022)				8,3 (b/d)	64	7,7 (b/d)	47	0,6 (-3,1; 4,2)	
TENAYA (EMA EPAR 2022)			1-3 mm ²	6,8 (b/d)	92	6,6 (b/d)	81	0,3 (-2,7; 3,3)	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		FAR		AFL		Różnica między interwencjami (95% CI)
				AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	
LUCERNE (EMA EPAR 2022)				6,9 (b/d)	88	7,2 (b/d)	104	-0,2 (-3,4; 3,0)
TENAYA (EMA EPAR 2022)			>3 mm ²	4,7 (b/d)	150	3,6 (b/d)	153	1,1 (-1,7; 3,9)
LUCERNE (EMA EPAR 2022)				5,8 (b/d)	147	5,4 (b/d)	135	0,4 (-2,3; 3,0)

*w przypadku części podgrup wydaje się, że istnieje wzorzec wykazujący większą liczbową poprawę BCVA względem BL w obu ramionach leczenia w określonych podgrupach, np. chorzy z wyjściowym wynikiem BCVA ≤54 litery, chorzy z niskim niedoborem luminancji <33 litery, chorzy w wieku <75 r.ż., chorzy z CNV typu 1, i chorzy z mniejszym rozmiarem zmiany CNV

13.1.2.2. Badania YOSEMITE i RHINE

Tabela 97.

Zmiana BCVA – analiza podgrup w badaniach YOSEMITE i RHINE

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		FAR PTI		AFL Q8W		Różnica między interwencjami (95% CI)
				AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	
Zmiana BCVA								
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)	1 rok	Wartość początkowa BCVA	≥64 litery	9,1 (b/d)	157	8,9 (b/d)	147	0,3 (-1,6; 2,1)
RHINE (EMA EPAR 2022)				7,9 (b/d)	161	8,4 (b/d)	151	-0,4 (-2,1; 1,3)
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)			<64 litery	14,7 (b/d)	119	13,3 (b/d)	129	1,4 (-1,2; 4,0)
RHINE (EMA EPAR 2022)				14,2 (b/d)	132	12,5 (b/d)	128	1,7 (-0,6; 4,1)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		FAR PTI		AFL Q8W		Różnica między interwencjami (95% CI)
				AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)		Wiek	<65 r.ż.	13,2 (b/d)	153	12,4 (b/d)	163	0,8 (-1,3; 2,9)
RHINE (EMA EPAR 2022)				11,6 (b/d)	164	11,0 (b/d)	167	0,6 (-1,3; 2,5)
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)			≥65 r.ż.	9,7 (b/d)	123	8,8 (b/d)	113	0,9 (-1,3; 3,1)
RHINE (EMA EPAR 2022)				9,6 (b/d)	129	9,0 (b/d)	112	0,5 (-1,7; 2,7)
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)		Płeć	Kobiety	10,8 (b/d)	102	11,3 (b/d)	121	-0,5 (-2,9; 2,0)
RHINE (EMA EPAR 2022)				9,7 (b/d)	111	10,4 (b/d)	114	-0,7 (-3,0; 1,6)
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)			Mężczyźni	12,0 (b/d)	174	10,7 (b/d)	155	1,4 (-0,7; 3,4)
RHINE (EMA EPAR 2022)				11,4 (b/d)	182	10,1 (b/d)	165	1,2 (-0,6; 3,1)
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)		Rasa	Biała	12,3 (b/d)	213	11,6 (b/d)	228	0,7 (-0,9; 2,4)
RHINE (EMA EPAR 2022)				10,8 (b/d)	232	9,9 (b/d)	221	0,9 (-0,7; 2,5)
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)			Azjaci	9,7 (b/d)	26	7,8 (b/d)	23	1,8 (-3,0; 6,6)
RHINE (EMA EPAR 2022)				11,1 (b/d)	33	10,3 (b/d)	31	0,8 (-3,2; 4,7)
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)	Inna		9,0 (b/d)	37	8,2 (b/d)	25	0,8 (-5,8; 7,3)	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		FAR PTI		AFL Q8W		Różnica między interwencjami (95% CI)
				AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)				9,6 (b/d)	28	12,7 (b/d)	27	-3,1 (-8,6; 2,4)
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)		Region	USA i Kanada	13,3 (b/d)	151	12,4 (b/d)	147	0,9 (-1,2; 3,0)
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)				11,9 (b/d)	101	11,1 (b/d)	96	0,8 (-1,7; 3,3)
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)			Azja	8,1 (b/d)	19	6,9 (b/d)	19	1,2 (-3,9; 6,3)
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)				11,4 (b/d)	27	10,3 (b/d)	25	1,1 (-3,3; 5,6)
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)			Reszta świata	9,8 (b/d)	106	9,6 (b/d)	110	0,2 (-2,3; 2,7)
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)				9,9 (b/d)	165	9,7 (b/d)	158	0,2 (-1,7; 2,0)
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)		Wcześniejsza terapia anty-VEGF	Tak	12,5 (b/d)	61	9,5 (b/d)	64	3,0 (0,3; 5,7)
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)				9,1 (b/d)	62	9,1 (b/d)	66	-0,1 (-3,2; 3,1)
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)			Nie	11,4 (b/d)	215	11,3 (b/d)	212	0,0 (-1,8; 1,9)
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)				11,2 (b/d)	231	10,5 (b/d)	213	0,6 (-1,0; 2,2)
<i>YOSEMITE</i> (EMA EPAR 2022)		Początkowy wynik DRSS	<47 pkt	10,6 (b/d)	165	10,5 (b/d)	157	0,0 (-1,9; 1,9)
<i>RHINE</i> (EMA EPAR 2022)				9,7 (b/d)	165	9,7 (b/d)	154	-0,0 (-1,9; 1,9)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		FAR PTI		AFL Q8W		Różnica między interwencjami (95% CI)
				AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	AMC (95% CI) [litery ETDRS]	N	
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)			47-53 pkt	13,6 (b/d)	88	12,2 (b/d)	93	1,5 (-1,4; 4,3)
RHINE (EMA EPAR 2022)				12,0 (b/d)	89	11,6 (b/d)	97	0,4 (-2,1; 2,9)
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)			>53 pkt	13,2 (b/d)	18	6,8 (b/d)	17	6,4 (-3,1; 15,9)
RHINE (EMA EPAR 2022)				13,2 (b/d)	34	8,2 (b/d)	20	5,0 (-0,6; 10,6)
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)		Początkowa wartość HbA _{1c}	≤8%	11,8 (b/d)	172	11,0 (b/d)	186	0,8 (-0,9; 2,6)
RHINE (EMA EPAR 2022)				10,5 (b/d)	186	9,8 (b/d)	171	0,7 (-1,0; 2,4)
YOSEMITE (EMA EPAR 2022)			>8%	11,4 (b/d)	101	10,9 (b/d)	90	0,5 (-2,6; 3,6)
RHINE (EMA EPAR 2022)				11,2 (b/d)	102	10,5 (b/d)	104	0,7 (-1,9; 3,3)

13.2. Profil bezpieczeństwa w badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* do 60. tygodnia

Rysunek 38.

Profil bezpieczeństwa w badaniach *TENAYA* i *LUCERNE* (do 60. tygodnia)

	Pooled (TENAYA and LUCERNE)			
	Baseline through Week 48		Baseline through Week 60	
	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Total number of patients with at least one AE	471 (70.9%)	483 (73.0%)	508 (76.5%)	510 (77.0%)
Total number of AEs	1670	1658	2022	1947
Total number of patients with at least one SAE	83 (12.5%)	101 (15.3%)	94 (14.2%)	117 (17.7%)
Total number of SAEs	115	189	144	215
Total number of deaths	9 (1.4%)	8 (1.2%)	12 (1.8%)	8 (1.2%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	8 (1.2%)	10 (1.5%)	14 (2.1%)	13 (2.0%)
Total number of patients withdrawn from study treatment due to an AE	11 (1.7%)	4 (0.6%)	16 (2.4%)	9 (1.4%)
Total number of patients with at least one AESI	14 (2.1%)	20 (3.0%)	20 (3.0%)	26 (3.9%)
Ocular events: study eye total number of patients with at least one AE	254 (38.3%)	246 (37.2%)	278 (41.9%)	266 (40.2%)
SAE	11 (1.7%)	13 (2.0%)	14 (2.1%)	17 (2.6%)
AE leading to withdrawal from study treatment	6 (0.9%)	1 (0.2%)	9 (1.4%)	5 (0.8%)
Treatment related AEs	19 (2.9%)	17 (2.6%)	19 (2.9%)	18 (2.7%)
Treatment related SAEs	8 (1.2%)	1 (0.2%)	8 (1.2%)	2 (0.3%)
AE of Special Interest	8 (1.2%)	12 (1.8%)	11 (1.7%)	16 (2.4%)
Drop in VA score >=30	7 (1.1%)	9 (1.4%)	8 (1.2%)	12 (1.8%)
Associated with severe IOI	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0	0	1 (0.2%)
Non-ocular events total number of patients with at least one AE	346 (52.1%)	363 (54.8%)	388 (58.4%)	398 (60.1%)
SAE	68 (10.2%)	82 (12.4%)	76 (11.4%)	94 (14.2%)
AE leading to withdrawal from study treatment	5 (0.8%)	3 (0.5%)	7 (1.1%)	4 (0.6%)
AE of Special Interest	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Elevated ALT or AST with either elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0	0	0
Adjudicated APTC events	7 (1.1%)	6 (0.9%)	13 (2.0%)	10 (1.5%)
Non-fatal MI	3 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
Non-fatal Stroke	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
Death	2 (0.3%)	3 (0.5%)	7 (1.1%)	5 (0.8%)

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; AESI=Adverse Event of Special Interest; APTC=Antiplatelet Trialists' Collaboration. IOI=Intraocular

Inflammation; SAE=Serious Adverse Event; VA=Visual Acuity.

APTC events are defined as non-fatal strokes or non-fatal myocardial infarctions or vascular deaths (including deaths of unknown cause).

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1.

Drop in VA score >=30 is defined as causing a decrease of >=30 VA score (compared with the last of VA prior to the most recent assessment) lasting more than 1 hour.

Cases of potential drug-induced liver injury that include an elevated ALT or AST with either an elevated bilirubin or clinical jaundice, as defined by

Hy's Law.

Intervention req. to prevent permanent vision loss is defined as required surgical or medical intervention to prevent permanent loss of sight.

Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for the "Total

number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Includes AEs with onset up to Day 433 (last day of Week 60 analysis visit window).

Źródło: EMA EPAR 2022

13.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie

Tabela 98.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	farcimab OR "RG 7716" OR "RO 6867461" OR "RG7716" OR "RO6867461" OR Vabysmo	68	58	153 ^{^^}
#2	#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	81

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (56), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 1, Cochrane Protocols 1, Cochrane answers 0

^{^^}dotatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 26.04.2023 r.

13.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych –



Tabela 99.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1		1 597 569	2 004 811	1 508 910
#2		865 543	94 198	718 994
#3		511 311	19 621	458 076
#4		72 253	18 880	71 070
#5		92 907	5 524	86 394
#6		129 359	18 892	117 559
#7		28 435	3 450	40 837
#8		141 797	19 703	136 048
#9		3 558	1 199	6 093 ^{^^}

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#10		6 529	2 379	9 351 ^{^^}
#11		279	102	414 ^{^^}
#12		8 645	3 220	13 013
#13		5 945	1 669	6 055
#14	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	1 915 271	n/d	2 260 800 ^{**}
#15	#13 AND #14	1 528	n/d	1 361
#16	#15 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	604
#17	PubMed: from 2022/4/1 - 3000/12/12 Cochrane: with Cochrane Library publication date from Apr 2022 to present Embase: #16 AND [01-04-2022]/sd	141	105 [^]	47

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (99), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 4, Cochrane Protocols 2

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{**}dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 20.04.2023 r.³⁶

³⁶ Analiza kliniczna została zaktualizowana 9 maja 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.6.2023.9.KDe z dnia 18 kwietnia 2023 r. Zgodnie z uwagą nr 2 przeprowadzono aktualizację NMA.

Tabela 100.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1		1 109 116	122 510	1 266 099
#2		602 429	87 553	470 254
#3		194 650	22 925	238 825
#4		14 439	4 187	15 926
#5		5 996	2 767	7 847
#6		17 509	5 830	19 095
#7		3 557	1 199	6 093 ^{^^}
#8		6 529	2 379	9 351 ^{^^}
#9		8 507	3 203	12 841
#10		1 776	1 087	2 394
#11	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	1 915 174	n/d	2 260 800 ^{**}
#12	#10 AND #11	587	n/d	762
#13	#12 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	399
#14	PubMed: from 2021/8/1 - 3000/12/12 Cochrane: with Cochrane Library publication date from Aug 2021 to present Embase: #13 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [01-08-2021]/sd	92	122[^]	62

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (116), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 3, Cochrane Protocols 3, Cochrane answers 0

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

**dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 20.04.2023 r.³⁷

13.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 101.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	(faricimab OR Vabysmo)	26
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	faricimab	0
	Vabysmo	0
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	faricimab	1
	Vabysmo	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	(faricimab OR Vabysmo)	13**
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(faricimab OR Vabysmo)	15
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(faricimab OR Vabysmo)	9
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	farycymab	0
	Vabysmo	0

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

**na stronie odnaleziono 1 rekord obejmujący 13 publikacji

Data wyszukiwania: 26.10.2022 r.

³⁷ Analiza kliniczna została zaktualizowana 9 maja 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.6.2023.9.KDe z dnia 18 kwietnia 2023 r. Zgodnie z uwagą nr 2 przeprowadzono aktualizację NMA.

13.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 102.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Sarohia 2022</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: niska jakość.	Baza Central; Baza Embase przez Ovid; Baza Medline przez Ovid; Data przeszukania baz: 29 stycznia 2021 r.	Porównanie skuteczności terapii anti-VEGF stosowanych w schemacie „ <i>treat-and-extend</i> ”, „ <i>pro re nata</i> ” lub podawanych w stałych dawkach u chorych na DME obejmujący centrum plamki w 12 i 24 miesiącu.	<u>DME</u> Wyniki analizy potwierdziły, że po 12 i 24 mies. leczenia ostrość wzroku i wyniki anatomiczne są podobne w przypadku schematu „ <i>treat-and-extend</i> ”, schematu stałego dawkowania i schematu „ <i>pro re nata</i> ”. Uznano, iż istnieje konieczność przeprowadzenia większej ilości badań bezpośrednio porównujących schemat „ <i>treat-and-extend</i> ”, schemat stałego dawkowania i schemat „ <i>pro re nata</i> ”, aby dostarczyć dane dotyczące ocznych i funkcjonalnych wyników badań po 2 latach.
<i>Khan 2020</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy); Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość.	Baza Pubmed/Medline; Data przeszukiwania baz: b/d	Podsumowanie informacji na temat VEGF, czynników angiopoetyny i angiopoetynopodobnych oraz kompleksu Ang-2/Tie-2. Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące FAR i jego zastosowania w leczeniu chorób naczyniowych siatkówki oraz podsumowano wyniki badań klinicznych oraz omówiono trwające badania kliniczne dla FAR.	<u>DME/nAMD</u> Wyniki przeglądu wskazały na to, iż blokowanie Ang-2, oprócz VEGF-A, przy użyciu FAR powoduje aktywację Tie-2 i stabilizację naczyń. Skutkiem tego może być poprawa ostrości wzroku i trwałości leczenia u chorych z nAMD i DME w porównaniu ze standardowym leczeniem. Zaznaczono, że trwające badania kliniczne III fazy potwierdzą bezpieczeństwo i skuteczność FAR u chorych z nAMD i DME.

13.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 103.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		Sarohia 2022	Khan 2020
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	NIE
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	Nie można odpowiedzieć
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	Nie można odpowiedzieć
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	NIE
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		Sarohia 2022	Khan 2020
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Nie ma zastosowania
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	Nie ma zastosowania
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska jakość	Bardzo niska jakość

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – porównania bezpośrednie

13.8.1. nAMD

13.8.1.1. Badanie TENAYA

TENAYA [Heier 2022]
Metodyka
<p>Badanie, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, aktywnie kontrolowane, z grupą równoległą, fazy 3;</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; chorzy zostali przydzieleni losowo do grup w stosunku 1:1, przy użyciu numerów identyfikacyjnych wygenerowanych za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowego systemu odpowiedzi, ze stratyfikacją według początkowych wartości BCVA ETDRS w 1. dniu (≥ 74, 73–55, ≤ 54 litery), LLD (< 33, ≥ 33 litery) i regionu (USA i Kanada, Azja oraz reszta świata);</p> <p>Zaślepienie: tak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, zaślepieni zostali chorzy, główny badacz, lekarze oceniający, personel ośrodka badawczego, badacze BCVA, dostawcy badań, personel centralnego ośrodka czytelniczego i sponsor badania. Dodatkowo badacz oceniający BCVA został również zaślepiony pod kątem prawego vs. lewego oka. Każdy ośrodek badawczy miał co najmniej dwóch badaczy (co najmniej jednego zaślepionego lekarza oceniającego i co najmniej jednego niezaślepionego lekarza prowadzącego). Na każdej wizycie w ramach badania wymagana była obecność zaślepionego i niezaślepionego badacza. Wszyscy chorzy uczestniczyli w wizytach kontrolnych co 4 tygodnie i otrzymywali wstrzyknięcia pozorowane w czasie wizyt niezwiązanych z podawaniem badanego leku;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak,</p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 334 chorych przydzielonych do grupy otrzymującej FAR, 333 chorych została poddana leczeniu. Spośród nich, utracono łącznie 26 (7,8%) chorych, w tym: 10 (3,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; po 4 (1,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz zgonu; po 2 (0,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, decyzji lekarza oraz z innych powodów; po 1 (0,3%) chorym z powodu utraty skuteczności leczenia oraz naruszenia protokołu badania; • spośród 337 chorych przydzielonych do grupy otrzymującej AFL, 336 chorych została poddana leczeniu. Spośród nich, utracono łącznie 15 (4,5%) chorych, w tym: 8 (2,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; po 3 (0,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz zdarzeń niepożądanych; 1 (0,3%) chorego z powodu zgonu; <p>Wyniki dla populacji ITT: tak; pierwotne i wtórne analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT obejmującej wszystkich losowo przydzielonych do odpowiednich grup chorych. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich losowo przydzielonych do grup chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną iniekcję (FAR lub AFL) w badanym oku, zgodnie z rzeczywistym schematem leczenia do 48. tygodnia badania;</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: F Hoffmann-La Roche;</p> <p>Liczba ośrodków: 149 ośrodków w 15 krajach;</p> <p>Okres obserwacji: badanie ma trwać do 112 tygodnia leczenia; w momencie publikacji badania, chorzy ukończyli 60 tydzień leczenia. Wyniki przedstawiono dla 2 okresów obserwacji: 48 tygodni (wyniki przedstawiono jako średnią z tygodni 40., 44. i 48.) oraz 60 tygodni (wyniki przedstawiono jako średnią z tygodni 52., 56. i 60.);</p> <p>Analiza statystyczna: pierwotna analiza skuteczności pierwotnej dla pierwszorzędnego punktu końcowego została przeprowadzona przy użyciu mieszanego modelu powtarzanych pomiarów (MMRM), który obejmował zmianę względem wartości wyjściowej w tygodniach 4. – 48. jako zmienną odpowiedzi, zmienne katégoryczne: grupa leczenia, wizyta i oddziaływanie między grupą leczoną a wizytą oraz zmienne ciągłe: wyjściowa wartość BCVA (zmienna odpowiedzi) jak również czynniki stratyfikacji randomizacji jako efekty stałe. Zastosowano</p>

TENAYA [Heier 2022]

nieuporządkowaną strukturę kowariancji. Brakujące dane były imputowane przy użyciu MMRM, przy założeniu MAR;

Drugorzędowe PK, oceniane w skali ciągłej, analizowano przy użyciu MMRM, tak jak dla pierwszorzędowych MMRM. Eksploracyjne PK zostały podsumowane przy użyciu statystyk opisowych. Bezpieczeństwo oceniano za pomocą opisowych podsumowań i ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, zgonów i ocen okulistycznych do 48. tygodnia badania. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu programu SAS w wersji 9.4;

Podejście do testowania hipotezy: *non-inferiority*.

Populacja

Kryteria włączenia dla grupy badanej:

- wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu;
- wiek ≥ 50 lat w 1. dniu badania;
- zdolność do przestrzegania protokołu badania, w ocenie badacza;
- wyrażenie zgody na powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych przez kobiety w wieku rozrodczym lub stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych (których wskaźnik nieskuteczności wynosi $<1\%$ rocznie) w czasie leczenia i przez ≥ 3 miesiące po ostatniej dawce leku otrzymanej w ramach badania;
- nieleczone wcześniej CNV, w przebiegu nAMD;
- CNV podsiatkówkowa lub podsiatkówkowa/nasiatkówkowa CNV z komponentem podsiatkówkowym związanym z aktywnością CNV, zidentyfikowana przez FFA lub OCT;
- zmiana CNV jakiegokolwiek rodzaju (tj. typ 1, typ 2, typ mieszany, proliferacja naczynek siatkówki), która wykazuje wszystkie następujące cechy:
 - całkowita wielkość zmiany (w tym krew, atrofia, zwłóknienie i neowaskularyzacja) ≤ 9 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego w badaniu FFA;
 - obszar CNV wynoszący $\geq 50\%$ całkowitej wielkości zmiany w badaniu FFA;
 - aktywna postać CNV potwierdzona w badaniu FFA (z potwierdzonym przeciekaniem);
 - wysięk CNV potwierdzony w badaniu OCT (obecność płynu);
- wynik BCVA 78-24 litery uzyskany na tablicy ETDRS mierzony w odległości 4 m w dniu 1. badania (20/32-20/320 przybliżony ekwiwalent Snellena);
- wystarczająco przejrzysty ośrodek wzroku i odpowiednie rozszerzenie źrenic, umożliwiające uzyskanie dobrej jakości obrazów siatkówki w celu potwierdzenia diagnozy;

Kryteria wykluczenia dla grupy badanej:

- jakkolwiek znacząca choroba lub znaczący zabieg chirurgiczny w czasie 1 miesiąca przed badaniem skriningowym;
- aktywna choroba nowotworowa w czasie ostatnich 12 miesięcy, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka in situ szyjki macicy, nieczerniakowego raka skóry oraz raka gruczołu krokowego z wynikiem w skali Gleasona < 6 i stabilnym stężeniem antygenu swoistego dla gruczołu krokowego przez >12 miesięcy;
- wymóg stałego stosowania leków i zabiegów wskazanych w badaniu jako terapie niedozwolone;
- leczenie ogólnoustrojowe z powodu podejrzenia lub aktywnego zakażenia ogólnoustrojowego w 1. dniu badania (dopuszczalne jest stosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii);
- niekontrolowane ciśnienie krwi, zdefiniowane jako skurczowe ciśnienie krwi >180 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi >100 mmHg podczas gdy chory jest w stanie spoczynku w 1. dniu badania;
- udar mózgu lub zawał serca w czasie 6 miesięcy przed 1. dniem badania;
- Inne choroby w wywiadzie, zaburzenia metaboliczne, wyniki badania fizykalnego lub historyczne albo aktualne wyniki badań laboratoryjnych, które budzą uzasadnione podejrzenie stanu, który jest przeciwwskazaniem do stosowania badanego leku lub który może wpłynąć na jego działanie lub które mogą wpływać na interpretację wyników badania lub mogą wpłynąć na narażenie chorego na wysokie ryzyko powikłań leczenia w opinii badacza;
- ciąża lub karmienie piersią albo zamiar zajścia w ciążę w czasie badania (kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego w moczu w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Jeśli test ciążowy w moczu jest dodatni, musi być on potwierdzony testem ciążowym z surowicy);
- ciężka reakcja alergiczna lub reakcja anafilaktyczna na lek biologiczny w wywiadzie lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik FAR lub AFL, preparaty związane z procedurą badania (w tym fluoresceinę), krople rozszerzające źrenice lub jakiegokolwiek krople znieczulające i przeciwbakteryjne stosowane przez chorego w czasie badania;
- udział w badaniu obejmującym leczenie jakimkolwiek lekiem lub urządzeniem (z wykluczeniem suplementów i witamin) w czasie 3 miesięcy przed 1. dniem badania;

TENAYA [Heier 2022]

- CNV spowodowane przyczynami innymi niż AMD, takimi jak zespół histoplazmozy ocznej, uraz, patologiczna krótkowzroczność, pasma naczyniaste, pęknięcie naczyniówki lub zapalenie błony naczyniowej;
- wszelkie zmiany patologiczne plamki w wywiadzie niezwiązane z AMD, wpływające na widzenie lub przyczyniające się do obecności płynu śródsiatkówkowego lub podsiatkówkowego;
- obecność podczas badania skriningowego centralnej surowiczej chorioretinopatii;
- obecność rozdarcia nabłonka barwnikowego siatkówki obejmującego plamkę w 1. dniu badania;
- widoczny w badaniu FFA/CFP:
 - krwotok podsiatkówkowy o powierzchni > 50% całkowitej powierzchni zmiany i/lub obejmujący dołek środkowy siatkówki oka;
 - zwłóknienie lub zanik >50% całkowitego obszaru zmiany i/lub obejmujący dołek środkowy siatkówki oka;
- jakiegokolwiek współistniejące schorzenia wewnątrzgałkowe (np. amblyopia, afakia, odwarstwienie siatkówki, zaćma, retinopatia cukrzycowa lub makulopatia lub błona nasiatkówkowa z trakcją), które w opinii badacza mogłyby zmniejszyć potencjał poprawy widzenia lub wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej w czasie badania;
- krwotok do ciała szklistego w 1. dniu badania;
- niekontrolowana jaskra;
- ekwiwalent sferyczny wady refrakcji wykazujący >8 dioptrii krótkowzroczności (w przypadku chorych, którzy przeszli wcześniej operację refrakcyjną lub zaćmę, przedoperacyjna wada refrakcji nie powinna przekraczać -8 dioptrii);
- jakiegokolwiek wcześniejsze lub równoczesne leczenie CNV lub nieprawidłowości w obrębie powierzchni szklistej, w tym m.in. leczenie doszkliskowe (np. anti-VEGF, steroidy, tkankowy aktywator plazminogenu, ocriplazmina, C3F8, powietrze), okołogałkowa interwencja farmakologiczna, fotokoagulacja laserem argonowym, werteporfiną, terapia fotodynamiczna, laser diodowy, termoterapia przezręczniczna lub interwencja chirurgiczna w obrębie oka;
- jakakolwiek operacja zaćmy lub leczenie powikłań operacji zaćmy z użyciem steroidów lub kapsułotomia laserem YAG w czasie 3 miesięcy przed 1. dniem badania;
- jakiegokolwiek inne zabiegi wewnątrzgałkowe (np. witrektomia *pars plana*, operacja jaskry, przeszczep rogówki lub radioterapia);
- wcześniejsze okołogałkowe leczenie farmakologiczne lub doszkliskowe (w tym leki anti-VEGF) z powodu innych chorób siatkówki;
- oko niebadane cechujące brak funkcjonowania, definiowane jako:
- wynik BCVA na poziomie ruchu dłonią lub gorszy;
- brak fizycznej obecności oka niebadanego;
- wcześniejsze podanie doszkliskowe FAR w którymkolwiek oku;
- jakiegokolwiek idiopatyczne lub autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie w którymkolwiek oku;
- aktywne zapalenie oka lub aktywne zakażenie okołogałkowe lub oczne lub jego podejrzenie w którymkolwiek oku w 1. dniu badania.

Dane demograficzne

Parametr	FAR	AFL
Liczba chorych	334	337
Liczba mężczyzn, n (%)	143 (42,8)	126 (37,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]	75,9 (8,6)	76,7 (8,8)
Pochodzenie etniczne/ rasa, n (%)*	Hiszpańska/Latynosi	26 (7,8)
	Biała	303 (90,7)
	Azjatycka	26 (7,8)
	Indianie amerykańscy/rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (0,3)
		2 (0,6)

TENAYA [Heier 2022]			
	Czarna/Afroamer ykanie	0 (0,0)	3 (0,9)
Region, n (%)	USA i Kanada	182 (54,5)	184 (54,6)
	Reszta świata**	126 (37,7)	127 (37,7)
	Azja***	26 (7,8)	26 (7,7)
BCVA, średnia (SD) [litery ETDRS]		61,3 (12,5)	61,5 (12,9)
Kategorie BCVA, n (%)	≥74 (20/32 lub lepszy)	47 (14,1)	52 (15,4)
	73–55 (20/40– 20/80)	200 (59,9)	201 (59,6)
	≤54 (20/80 lub gorszy)	87 (26,0)	84 (24,9)
CST, średnia (SD) [µm]****		360,5 (124,1)	356,1 (107,0)
Ciśnienie wewnątrzgałkowe, średnia (SD) [mm Hg]		15,0 (2,8)	15,0 (2,9)
Czas, jaki upłynął od rozpoznania AMD, n (%)	≤ 1 miesiąc	248 (74,3)	246 (73,0)
	> 1 miesiąc	66 (19,8)	77 (22,8)
Oczy fakijne, n (%)		193 (57,8)	184 (54,6)
Obecność IRF, n (%)		146 (43,7)	157 (46,6)
Obecność SRF, n (%)		216 (64,7)	225 (66,8)
Położenie CNV w badaniu FFA, n (%)	Poddołkowe	201 (60,2)	186 (55,2)
	Okołodołkowe	88 (26,3)	88 (26,1)
	Pozadołkowe	41 (12,3)	55 (16,3)
Rodzaj CNV potwierdzony badaniem FFA, n (%)	Ukryta błona neowaskularna	177 (53,0)	174 (51,6)
	Klasyczna błona neowaskularna	84 (25,1)	73 (21,7)
	Minimalnie klasyczna błona neowaskularna	32 (9,6)	30 (8,9)
	RAP	14 (4,2)	27 (8,0)
	Głównie klasyczna błona neowaskularna	17 (5,1)	19 (5,6)
Całkowity obszar zmiany CNV stwierdzony w badaniu FFA, średnia (SD) [mm²]		4,7 (4,8)	4,5 (4,1)
Interwencja			
Interwencja badana: FAR podawany w odstępach maksymalnie Q16W			
FAR podawany doszklistkowo w dawce 6,0 mg co 4 tygodnie do 12. tygodnia badania (4 iniekcje). Po pierwszych dawkach leku (dzień 1. oraz tygodnie 4., 8., i 12.) chorzy oceniani byli w tygodniach 20. i 24. pod kątem zdefiniowanej w protokole aktywności choroby na podstawie kryteriów strukturalnych i funkcjonalnych oraz oceny klinicznej lekarza prowadzącego.			

TENAYA [Heier 2022]

Chorzy z aktywną chorobą w 20. tygodniu kontynuowali leczenie FAR w stałym 8-tygodniowym schemacie dawkowania do 60. tygodnia. Po drugiej ocenie aktywności choroby w tygodniu 24., chorzy z aktywną chorobą (z wyłączeniem tych, którzy już otrzymywali schemat 8-tygodniowy) kontynuowali leczenie FAR w stałym 12-tygodniowym schemacie dawkowania do 60. tygodnia. Chorzy, którzy nie mieli aktywnej choroby w tygodniach 20. i 24. otrzymali FAR w tygodniu 28. i kontynuowali leczenie w stałym 16-tygodniowym schemacie dawkowania do 60. tygodnia.

W 2. roku badania wszyscy chorzy otrzymujący FAR mają otrzymać aktywną dawkę FAR, począwszy od 60. tygodnia i przyjmować lek według spersonalizowanej przerwy w leczeniu (PTI). W schemacie PTI, podawanie kolejnych dawek może być wydłużane do odstępów 4-tygodniowych lub skracane do odstępów 4-tygodniowych lub 8-tygodniowych (z minimum co 8 tygodni i maksimum co 16 tygodni), lub utrzymane na podstawie oceny aktywności choroby podczas wizyt, związanych z podawaniem leku. Leczenie będzie prowadzone do 108. tygodnia, natomiast ostatnia wizyta przypadnie na 112. tydzień leczenia.

Interwencja kontrolna: AFL Q8W

AFL podawany dożylnie w dawce 2,0 mg co 4 tygodnie do 8. tygodnia badania (3 iniekcje), a następnie co 8 tygodni (bez możliwości podania dodatkowych dawek w czasie badania).

Leczenie wspomagające:

Chorzy otrzymywali leczenie w stałych odstępach czasu do tygodnia 60. bez stosowania terapii uzupełniającej.

Punkty końcowe

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ocena BCVA, w tym zmiana BCVA względem wartości początkowej – pierwszorzędowy punkt końcowy oraz częstość zmiany BCVA;
- częstość dawkowania;
- zmiany strukturalne, w tym zmiana CST oraz wyniki dotyczące CNV;
- wynik w skali NEI VFQ-25;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- dane przedstawione łącznie dla badań TENAYA i LUCERNE (ang. *pooled*);
- dane dotyczące farmakokinetyki i immunogenności;
- liczba dawek leku podanych do 48. tygodnia (odstąpiono od przedstawienia tego punktu końcowego ponieważ w analizie przedstawiono częstość dawkowania);
- znaczne odchylenia od protokołu zgłoszone do 48. tygodnia;
- zdarzenia niepożądane, które nie występowały w żadnej z grup terapeutycznych w równocześnie w badaniu TENAYA i LUCERNE;

Punkty końcowe nie zostały uwzględnione w analizie ponieważ nie są odpowiednie do porównania skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem komparatora.

*nie wszystkie kategorie są wymienione; dlatego sumy przedstawionych proporcji nie są równe 100%;

**obejmuje Argentynę, Australię, Austrię, Brazylię, Bułgarię, Danię, Francję, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Meksyk, Holandię, Polskę, Portugalię, Rosję, Hiszpanię, Szwajcarię, Turcję i Wielką Brytanię;

***obejmuje HongKong, Japonię, Singapur, Koreę Południową i Tajwan;

****pomiar CST obejmuje odległość między ILM a RPE.

13.8.1.2. Badanie LUCERNE

LUCERNE [Heier 2022]
Metodyka
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, aktywnie kontrolowane, z grupą równoległą, fazy 3;</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; chorzy zostali przydzieleni losowo do grup w stosunku 1:1, przy użyciu numerów identyfikacyjnych wygenerowanych za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowego systemu odpowiedzi, ze stratyfikacją według początkowych wartości BCVA ETDRS w 1. dniu (≥ 74, 73–55, ≤ 54 litery) LLD (< 33, ≥ 33 litery) i regionu (USA i Kanada, Azja oraz reszta świata);</p> <p>Zaślepienie: tak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, zaślepieni zostali chorzy, główny badacz, lekarze oceniający, personel ośrodka badawczego, badacze BCVA, dostawcy badań, personel centralnego ośrodka czytelniczego i sponsor badania. Dodatkowo badacz oceniający BCVA został również zaślepiony pod kątem prawego vs. lewego oka. Każdy ośrodek badawczy miał co najmniej dwóch badaczy (co najmniej jednego zaślepionego lekarza oceniającego i co najmniej jednego niezaślepionego lekarza prowadzącego). Na każdej wizycie w ramach badania wymagana była obecność zaślepionego i niezaślepionego badacza. Wszyscy chorzy uczestniczyli w wizytach kontrolnych co 4 tygodnie i otrzymywali wstrzyknięcia pozorowane w czasie wizyt niezwiązanych z podawaniem badanego leku;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak;</p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 331 chorych przydzielonych do grupy otrzymującej FAR, wszyscy chorzy poddani zostali leczeniu. Spośród nich, utracono łącznie 18 (5,4%) chorych, w tym: 7 (2,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; 6 (1,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 chorych (0,6%) z powodu zgonu; po 1 (0,3%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji, naruszenia protokołu badania i innych powodów; • spośród 327 chorych przydzielonych do grupy otrzymującej AFL, 326 chorych została poddana leczeniu. Spośród nich, utracono łącznie 22 (6,7%) chorych, w tym: 8 (2,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; 5 (1,5%) chorych z powodu zgonu, 4 (1,2%) chorych z powodu decyzji lekarza, 2 (0,6%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz po 1 (0,3%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych, naruszenia protokołu badania oraz utraty z okresu obserwacji; <p>Wyniki dla populacji ITT: tak; pierwotne i wtórne analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT obejmującej wszystkich losowo przydzielonych do odpowiednich grup chorych. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich losowo przydzielonych do grup chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną iniekcję (FAR lub AFL) w badanym oku, zgodnie z rzeczywistym schematem leczenia do 48. tygodnia badania;</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: F Hoffmann-La Roche;</p> <p>Liczba ośrodków: 122 ośrodki w 20 krajach;</p> <p>Okres obserwacji: badanie ma trwać do 112 tygodnia leczenia; w momencie publikacji badania, chorzy ukończyli 60 tydzień leczenia. Wyniki przedstawiono dla 2 okresów obserwacji: 48 tygodni (wyniki przedstawiono jako średnią z tygodni 40., 44. i 48.) oraz 60 tygodni (wyniki przedstawiono jako średnią z tygodni 52., 56. i 60.);</p> <p>Analiza statystyczna: pierwotna analiza skuteczności dla pierwszorzędnego punktu końcowego została przeprowadzona przy użyciu mieszanego modelu powtarzanych pomiarów (MMRM), który obejmował zmianę od wartości wyjściowej w tygodniach 4.-48. jako zmienną odpowiedzi, zmienne kategoryczne: grupa leczenia, wizyta i oddziaływanie między grupą leczoną a wizytą oraz zmienne ciągłe: wyjściowa wartość BCVA (zmienna odpowiedzi) jak również czynniki stratyfikacji randomizacji jako efekty stałe. Zastosowano nieuporządkowaną strukturę kowariancji. Brakujące dane były imputowane przy użyciu MMRM, przy założeniu MAR;</p> <p>Drugorzędowe PK, oceniane w skali ciągłej, analizowano przy użyciu MMRM, tak jak dla pierwszorzędowych MMRM. Eksploracyjne PK zostały podsumowane przy użyciu statystyk opisowych. Bezpieczeństwo oceniano za pomocą opisowych podsumowań i ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, zgonów i ocen okulistycznych do 48. tygodnia badania. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu programu SAS w wersji 9.4;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i>.</p>
Populacja
<p>Kryteria włączenia dla grupy badanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu;

LUCERNE [Heier 2022]

- wiek ≥ 50 lat w 1. dniu badania;
- zdolność do przestrzegania protokołu badania, w ocenie badacza;
- wyrażenie zgody na powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych przez kobiety w wieku rozrodczym lub stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych (których wskaźnik nieskuteczności wynosi $<1\%$ rocznie) w czasie leczenia i przez ≥ 3 miesiące po ostatniej dawce leku otrzymanej w ramach badania;
- nieleczone wcześniej CNV, w przebiegu nAMD;
- CNV podsiatkówkowa lub podsiatkówkowa/nasiatkówkowa CNV z komponentem podsiatkówkowym związanym z aktywnością CNV, zidentyfikowana przez FFA lub OCT;
- Zmiana CNV jakiegokolwiek rodzaju (tj. typ 1, typ 2, typ mieszany, proliferacja naczynek siatkówki), która wykazuje wszystkie następujące cechy:
 - całkowita wielkość zmiany (w tym krew, atrofia, zwłóknienie i neowaskularyzacja) ≤ 9 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego w badaniu FFA;
 - obszar CNV wynoszący $\geq 50\%$ całkowitej wielkości zmiany w badaniu FFA;
 - aktywna postać CNV potwierdzona w badaniu FFA (z potwierdzonym przeciekaniem);
 - wysięk CNV potwierdzony w badaniu OCT (obecność płynu);
- wynik BCVA 78-24 litery uzyskany na tablicy ETDRS mierzony w odległości 4 m w dniu 1. badania (20/32-20/320 przybliżony ekwiwalent Snellena);
- wystarczająco przejrzysty ośrodek wzroku i odpowiednie rozszerzenie źrenic, umożliwiające uzyskanie dobrej jakości obrazów siatkówki w celu potwierdzenia diagnozy;

Kryteria wykluczenia dla grupy badanej:

- jakkolwiek znacząca choroba lub znaczący zabieg chirurgiczny w czasie 1 miesiąca przed badaniem skriningowym;
- aktywna choroba nowotworowa w czasie ostatnich 12 miesięcy, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka in situ szyjki macicy, nieczerniakowego raka skóry oraz raka gruczołu krokowego z wynikiem w skali Gleasona < 6 i stabilnym stężeniem antygenu swoistego dla gruczołu krokowego przez >12 miesięcy;
- wymóg stałego stosowania leków i zabiegów wskazanych w badaniu jako terapie niedozwolone;
- leczenie ogólnoustrojowe z powodu podejrzenia lub aktywnego zakażenia ogólnoustrojowego w 1. dniu badania (dopuszczalne jest stosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii);
- niekontrolowane ciśnienie krwi, zdefiniowane jako skurczowe ciśnienie krwi >180 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi >100 mmHg podczas gdy chory jest w stanie spoczynku w 1. dniu badania;
- udar mózgu lub zawał serca w czasie 6 miesięcy przed 1. dniem badania;
- Inne choroby w wywiadzie, zaburzenia metaboliczne, wyniki badania fizykalnego lub historyczne albo aktualne wyniki badań laboratoryjnych, które budzą uzasadnione podejrzenie stanu, który jest przeciwwskazaniem do stosowania badanego leku lub który może wpłynąć na jego działanie lub które mogą wpływać na interpretację wyników badania lub mogą wpłynąć na narażenie chorego na wysokie ryzyko powikłań leczenia w opinii badacza;
- ciąża lub karmienie piersią albo zamiar zajścia w ciążę w czasie badania (kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego w moczu w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Jeśli test ciążowy w moczu jest dodatni, musi być on potwierdzony testem ciążowym z surowicy);
- ciężka reakcja alergiczna lub reakcja anafilaktyczna na lek biologiczny w wywiadzie lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik FAR lub AFL, preparaty związane z procedurą badania (w tym fluoresceinę), krople rozszerzające źrenice lub jakiegokolwiek krople znieczulające i przeciwbakteryjne stosowane przez chorego w czasie badania;
- udział w badaniu obejmującym leczenie jakimkolwiek lekiem lub urządzeniem (z wykluczeniem suplementów i witamin) w czasie 3 miesięcy przed 1. dniem badania;
- CNV spowodowane przyczynami innymi niż AMD, takimi jak zespół histoplazmozy ocznej, uraz, patologiczna krótkowzroczność, pasma naczyń, pęknięcie naczyńki lub zapalenie błony naczyniowej;
- wszelkie zmiany patologiczne plamki w wywiadzie niezwiązane z AMD, wpływające na widzenie lub przyczyniające się do obecności płynu śródsiatkówkowego lub podsiatkówkowego;
- obecność podczas badania skriningowego centralnej surowiczej chorioretinopatii;
- obecność rozdarcia nabłonka barwnikowego siatkówki obejmującego plamkę w 1. dniu badania;
- widoczny w badaniu FFA/CFP:
 - krwotok podsiatkówkowy o powierzchni $> 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany i/lub obejmujący dołek środkowy siatkówki oka;
 - zwłóknienie lub zanik $>50\%$ całkowitego obszaru zmiany i/lub obejmujący dołek środkowy siatkówki oka;
- jakiegokolwiek współistniejące schorzenia wewnątrzgałkowe (np. amblyopia, afakia, odwarstwienie siatkówki, zaćma, retinopatia cukrzycowa lub makulopatia lub błona nasiatkówkowa z trakcją), które w opinii badacza

LUCERNE [Heier 2022]

mogłyby zmniejszyć potencjał poprawy widzenia lub wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej w czasie badania;

- krwotok do ciała szklanego w 1. dniu badania;
- niekontrolowana jaskra;
- ekwiwalent sferyczny wady refrakcji wykazujący >8 dioptrii krótkowzroczności (w przypadku chorych, którzy przeszli wcześniej operację refrakcyjną lub zaćmę, przedoperacyjna wada refrakcji nie powinna przekraczać -8 dioptrii);
- jakiegokolwiek wcześniejsze lub równoczesne leczenie CNV lub nieprawidłowości w obrębie powierzchni szklistej, w tym m.in. leczenie doszkliskowe (np. anti-VEGF, steroidy, tkankowy aktywator plazminogenu, ocriplazmina, C3F8, powietrze), okołogałkowa interwencja farmakologiczna, fotokoagulacja laserem argonowym, werteporfiną, terapia fotodynamiczna, laser diodowy, termoterapia przezźreniczną lub interwencja chirurgiczna w obrębie oka;
- jakiegokolwiek operacja zaćmy lub leczenie powikłań operacji zaćmy z użyciem steroidów lub kapsulotomia laserem YAG w czasie 3 miesięcy przed 1. dniem badania;
- jakiegokolwiek inne zabiegi wewnątrzgałkowe (np. witrektomia *pars plana*, operacja jaskry, przeszczep rogówki lub radioterapia);
- wcześniejsze okołogałkowe leczenie farmakologiczne lub doszkliskowe (w tym leki anti-VEGF) z powodu innych chorób siatkówki;
- oko niebadane cechujące brak funkcjonowania, definiowane jako:
 - wynik BCVA na poziomie ruchu dłonią lub gorszy;
 - brak fizycznej obecności oka niebadanego;
- wcześniejsze podanie doszkliskowe FAR w którymkolwiek oku;
- jakiegokolwiek idiopatyczne lub autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie w którymkolwiek oku;
- aktywne zapalenie oka lub aktywne zakażenie okołogałkowe lub oczne lub jego podejrzenie w którymkolwiek oku w 1. dniu badania.

Dane demograficzne

Parametr		FAR	AFL
Liczba chorych		331	327
Liczba mężczyzn, n (%)		128 (38,7)	139 (42,5)
Wiek, średnia (SD) [lata]		74,8 (8,4)	76,1 (8,6)
Pochodzenie etniczne/ rasa, n (%)*	Hiszpańska/Latynosi	35 (10,6)	46 (14,1)
	Biała	278 (84,0)	270 (82,6)
	Azjatycka	38 (11,5)	34 (10,4)
	Indianie amerykańscy/rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (0,3)	0 (0,0)
	Czarna/Afroamerykanie	2 (0,6)	5 (1,5)
Region, n (%)	USA i Kanada	135 (40,8)	132 (40,4)
	Reszta świata**	161 (48,6)	162 (49,5)
	Azja***	35 (10,6)	33 (10,1)
BCVA, średnia (SD) [litery ETDRS]		58,7 (14,0)	58,9 (13,3)
Kategorie BCVA, n (%)	≥74 (20/32 lub lepszy)	45 (13,6)	39 (11,9)
	73–55 (20/40–20/80)	181 (54,7)	183 (56,0)

LUCERNE [Heier 2022]			
	≤54 (20/80 lub gorszy)	105 (31,7)	105 (32,1)
CST, średnia (SD) [µm]****		353,1 (120,1)	359,0 (131,1)
Ciśnienie wewnątrzgałkowe, średnia (SD) [mmHg]		14,9 (3,0)	14,8 (3,0)
Czas, jaki upłynął od rozpoznania AMD, n (%)	≤ 1 miesiąc	221 (66,8)	208 (63,6)
	> 1 miesiąc	96 (29,0)	107 (32,7)
Oczy fakijne, n (%)		190 (57,4)	185 (56,6)
Obecność IRF, n (%)		142 (42,9)	154 (47,1)
Obecność SRF, n (%)		221 (66,8)	222 (67,9)
Położenie CNV w badaniu FFA, n (%)	Poddołkowe	209 (63,1)	191 (58,4)
	Okołodołkowe	73 (22,1)	84 (25,7)
	Pozadołkowe	42 (12,7)	44 (13,5)
Rodzaj CNV potwierdzony badaniem FFA, n (%)	Ukryta błona neowaskularna	171 (51,7)	140 (42,8)
	Klasyczn błona neowaskularna	98 (29,6)	109 (33,3)
	Minimalnie klasyczn błona neowaskularna	30 (9,1)	31 (9,5)
	RAP	14 (4,2)	15 (4,6)
	Głównie klasyczna błona neowaskularna	6 (1,8)	16 (4,9)
Całkowity obszar zmiany CNV stwierdzony w badaniu FFA, średnia (SD) [mm ²]		4,7 (4,7)	4,3 (4,3)
Interwencja			
<p>Interwencja badana: FAR podawany w odstępach maksymalnie Q16W</p> <p>FAR podawany dożylnie w dawce 6,0 mg co 4 tygodnie do 12. tygodnia badania (4 iniekcje). Po pierwszych dawkach leku (dzień 1. oraz tygodnie 4., 8., i 12.) chorzy oceniani byli w tygodniach 20. i 24. pod kątem zdefiniowanej w protokole aktywności choroby na podstawie kryteriów strukturalnych i funkcjonalnych oraz oceny klinicznej lekarza prowadzącego.</p> <p>Chorzy z aktywną chorobą w 20. tygodniu kontynuowali leczenie FAR w stałym 8-tygodniowym schemacie dawkowania do 60. tygodnia. Po drugiej ocenie aktywności choroby w tygodniu 24., chorzy z aktywną chorobą (z wyłączeniem tych, którzy już otrzymywali schemat 8-tygodniowy) kontynuowali leczenie FAR w stałym 12-tygodniowym schemacie dawkowania do 60. tygodnia. Chorzy, którzy nie mieli aktywnej choroby w tygodniach 20. i 24. otrzymali FAR w tygodniu 28. i kontynuowali leczenie w stałym 16-tygodniowym schemacie dawkowania do 60. tygodnia.</p> <p>W 2. roku badania wszyscy chorzy otrzymujący FAR mają otrzymać aktywną dawkę FAR, począwszy od 60. tygodnia i przyjmować lek według spersonalizowanej przerwy w leczeniu (PTI). W schemacie PTI, podawanie kolejnych dawek może być wydłużane do odstępów 4-tygodniowych lub skracane do odstępów 4-tygodniowych lub 8-tygodniowych (z minimum co 8 tygodni i maksimum co 16 tygodni), lub utrzymane na podstawie oceny aktywności choroby podczas wizyt, związanych z podawaniem leku. Leczenie będzie prowadzone do 108. tygodnia, natomiast ostatnia wizyta przypadnie na 112. tydzień leczenia.</p> <p>Interwencja kontrolna: AFL Q8W</p>			

LUCERNE [Heier 2022]

AFL podawany doszkliskowo w dawce 2,0 mg co 4 tygodnie do 8. tygodnia badania (3 iniekcje), a następnie co 8 tygodni (bez możliwości podania dodatkowych dawek w czasie badania).

Leczenie wspomagające:

Chorzy otrzymywali leczenie w stałych odstępach czasu do tygodnia 60. bez stosowania terapii uzupełniającej.

Punkty końcowe

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ocena BCVA, w tym zmiana BCVA względem wartości początkowej – pierwszorzędowy punkt końcowy oraz częstość zmiany BCVA;
- częstość dawkowania;
- zmiany strukturalne, w tym zmiana CST oraz wyniki dotyczące CNV;
- wynik w skali NEI VFQ-25;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- dane przedstawione łącznie dla badań *TENAYA* i *LUCERNE* (ang. *pooled*);
- dane dotyczące farmakokinetyki i immunogenności;
- liczba dawek leku podanych do 48. tygodnia (odstąpiono od przedstawienia tego punktu końcowego ponieważ w analizie przedstawiono częstość dawkowania);
- znaczne odchylenia od protokołu zgłoszone do 48. tygodnia;
- zdarzenia niepożądane, które nie występowały w żadnej z grup terapeutycznych w równocześnie w badaniu *TENAYA* i *LUCERNE*;

Punkty końcowe nie zostały uwzględnione w analizie ponieważ nie są odpowiednie do porównania skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem komparatora.

*nie wszystkie kategorie są wymienione; dlatego sumy przedstawionych proporcji nie są równe 100%;

**obejmuje Argentynę, Australię, Austrię, Brazylię, Bułgarię, Danię, Francję, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Meksyk, Holandię, Polskę, Portugalię, Rosję, Hiszpanię, Szwajcarię, Turcję i Wielką Brytanię;

***obejmuje Hong Kong, Japonię, Singapur, Koreę Południową i Tajwan;

****pomiar CST obejmuje odległość między ILM a RPE.

13.8.1.3. Badanie STAIRWAY

STAIRWAY [Khanani 2020]

METODYKA

Badanie: randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, fazy II;

Opis metody randomizacji: tak, przeprowadzono randomizację w stosunku 1:2:2 do grup: RAN 0,5 mg Q4W, FAR 6,0 mg, Q12W (łącznie 4 wstrzyknięcia co 4 tygodnie od początku badania do 12 tygodnia) lub FAR 6,0 mg Q16W po rozpoczęciu leczenia (łącznie 4 wstrzyknięcia co 4 tygodnie od początku badania do 12 tygodnia). Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i internetowej i stratyfikowano względem wyjściowego BCVA (wynik literowy ETDRS ≥ 55 vs ≤ 54);

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: w badaniu zastosowano zaślepienie względem chorych, badaczy, personelu centralnego centrum czytelniczego, dostawcy oraz sponsora i jego agentów. Chorzy i badacze oceniający BCVA zostali zaślepieni pod kątem przydziału do leczenia. Ponadto badacze BCVA byli również zaślepieni w odniesieniu do badanego oka. Wszyscy inni pracownicy ośrodka, którzy nie odgrywali roli w przygotowywaniu leków i/lub dostarczaniu leczenia, byli zaślepieni pod kątem przydziału do leczenia dla badanego oka. Lekarz prowadzący leczenie danego choregoi/lub farmaceuta/wyznaczony personel odpowiedzialny za przygotowanie leku pozostał niez zaślepiony pod kątem przydziału do leczenia. Liczba niez zaślepionych osób należących do personelu badawczego była ograniczona, w celu zapewnienia integralności zaślepionego badania. Wszystkie obowiązki każdego członka personelu badawczego zostały jasno udokumentowane w dzienniku prowadzonym przez ośrodek. Dziennik ten udokumentował wszystkie ewentualne zmiany i został podpisany przez głównego badacza.

W badaniu zastosowano pozorowane podanie leku doszklstkowego, polegające na dociśnięciu tępego końca pustej strzykawki do znieczulonego oka, zamiast igły dołączonej do strzykawki wypełnionej lekiem. Puste opakowania leków wyglądały tak samo jak opakowania z badanymi lekami, dostarczonymi do iniekcji.

Opis utraty chorych z badania: spośród 76 chorych, którzy poddani zostali randomizacji, do 52. tygodnia badania utracono łącznie 5 (6,6%) chorych, w tym:

- żadnego w grupie RAN Q4W;
- żadnego w grupie FAR Q16W;
- w grupie FAR Q12W spośród 29 chorych utracono łącznie 5 (17,2%) z powodu naruszenia GCP.

Dodatkowo podano informację że przed 52 tyg. badania spośród 76 zrandomizowanych chorych leczenie przerwało łącznie 6 (7,9%) chorych, w tym:

- 0 (0,0%) z 16 chorych z grupy RAN 0,5 mg Q4W;
- 3 (10,3%) z 29 chorych z grupy FAR 6,0 mg Q12W, w tym: 2 (6,9%) chorych z powodu decyzji lekarza i 1 (3,4%) chory z powodu zgonu;
- 3 (9,7%) z 31 chorych z grupy FAR 6,0 mg Q16W, w tym: 2 (6,5%) chorych z powodu decyzji lekarza i 1 (3,2%) chory z powodu zgonu;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizę skuteczności dla pierwszorzędowych, drugorzędowych i eksploracyjnych PK przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, z wyjątkiem 5 osób wykluczonych ze wszystkich analiz z powodu niezgodności z GCP w jednym ośrodku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: F. Hoffmann-La Roche;

Liczba ośrodków: 25 (Stany Zjednoczone);

Okres obserwacji: 52 tygodnie;

Analiza statystyczna: pierwszorzędową, drugorzędową i dodatkową analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, z wyjątkiem 5 osób wykluczonych ze wszystkich analiz z powodu niezgodności z GCP w jednym ośrodku. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych (z wyłączeniem 5 osób z niezgodnością z GCP), którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku, niezależnie od tego, czy zostali przedwcześnie wycofani z badania, czy nie. Przy założeniu SD 13,5 liter ETDRS oraz przy dwustronnym przedziale ufności 80%, różnicę średnich między FAR i RAN oszacowano na 5,5 litery. Pierwotną analizę skuteczności zmiany BCVA w stosunku do wartości wyjściowej w 40. tygodniu przeprowadzono przy użyciu modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów. Korekta błędu typu I dla wielokrotnego testowania nie została przeprowadzona. Wtórą analizę skuteczności zmiany BCVA w stosunku do wartości wyjściowej w czasie przeprowadzono przy użyciu modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów, jak opisano powyżej. Wyniki katygoryczne mierzone wielokrotnie były oparte na zaobserwowanych danych. Nie przeprowadzono formalnych porównań statystycznych między grupami leczenia dla żadnego punktu końcowego skuteczności.

STAIRWAY [Khanani 2020]

Podejście do testowania hipotezy: *non-inferiority*;

POPULACJA

Kryteria włączenia:

Kryteria dotyczące oka badanego:

- nieleczone CNV w przebiegu AMD (nAMD)
- poddołkowa lub okołodołkowa CNV z komponentem poddołkowym związanym z aktywnością CNV zdiagnozowana w badaniu FFA lub SD-OCT (o czym świadczy płyn podsiatkówkowy, materiał hiperrefleksyjny podsiatkówkowy, przeciek lub krwotok);
- każdego typu zmiana CNV (głównie klasyczna błona neowaskularna, minimalna klasyczna błona neowaskularna lub ukryta błona neowaskularna) z:
 - całkowitą wielkością zmiany (w tym krew, atrofia, zwłóknienie i neowaskularyzacja) obszaru krążka ≤ 6 w badaniu FFA;
 - powierzchnią komponentu CNV wynoszącą $\geq 50\%$ całkowitej wielkości zmiany w badaniu FFA;
 - aktywną CNV potwierdzoną w badaniu FFA (z dowodem przecieku);
 - wysiękiem CNV potwierdzonym w badaniu SD-OCT (obecność płynu);
- punktacja BCVA od 73 do 24 liter (włącznie) na wykresach ETDRS (odpowiednik Snellena 20/40 do 20/320) w 1. dniu;
- przejrzyste pola oczne i odpowiednie rozszerzenie źrenic umożliwiające uzyskanie dobrej jakości obrazów siatkówki w celu potwierdzenia rozpoznania;

Kryteria ogólne:

- podpisanie świadomej zgody na badanie;
- wiek ≥ 50 lat w 1. dniu;
- zdolność do przestrzegania protokołu badania, w ocenie badacza;
- w przypadku kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie metody antykoncepcji ze wskaźnikiem niepowodzenia wynoszącym $< 1\%$ rocznie, w okresie leczenia i przez co najmniej 28 dni po ostatniej dawce badanego leku;
 - uważa się, że kobieta w wieku rozrodczym nie osiągnęła stanu postmenopauzalnego (≥ 12 ciągłych miesięcy z brakiem miesiączki bez zidentyfikowanej przyczyny innej niż menopauza) i nie przeszła sterylizacji chirurgicznej (usunięcie jajników i/lub macicy);
 - przykłady metod antykoncepcji o niepowodzeniu wynoszącym $< 1\%$ rocznie obejmują obustronne podwiązanie jajowodów, sterylizację u mężczyzny, hormonalne środki antykoncepcyjne hamujące owulację, wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające hormony oraz wkładki domaciczne z miedzi;
 - wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania klinicznego oraz preferowanego i zwykłego stylu życia chorej. Okresowa abstynencja (np. kalendarzowa, owulacyjna, objawowo-termiczna lub poowulacyjna) i odstawienie nie są akceptowalnymi metodami antykoncepcji;
- wyrażenie zgody na nieuczestniczenie w żadnym innym badaniu klinicznym, w tym badaniu produktu leczniczego lub urządzenia do czasu zakończenia bieżącego badania;

Kryteria wykluczenia:

Kryteria dotyczące oka badanego:

- CNV spowodowana przyczynami innymi niż AMD, takimi jak histoplazmoza oka, uraz, krótkowzroczność patologiczna, smugi naczynioruchowe, pęknięcie naczyńki lub zapalenie błony naczyniowej oka;
- centralna chorioretinopatia surowicza podczas badania przesiewowego;
- rozdarcie nabłonka barwnikowego siatkówki obejmujące plamkę;
- W badaniu FFA:
 - krwotok podsiatkówkowy zajmujący $> 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany i/lub obejmujący dołek;
 - zwłóknienie lub atrofia zajmująca $> 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany i/lub obejmująca dołek;
- jakiegokolwiek wcześniejsze lub równoczesne leczenie CNV, w tym (ale nie wyłącznie) leczenie IVT (steroidy, VEGF, tkankowy aktywator plazminogenu, okryplazmina, gaz C3F8, powietrze), interwencja farmakologiczna okołoooczna, fotokoagulacja laserem argonowym, terapia fotodynamiczna werteporfiną, laser diodowy, termoterapia przezżreniczną lub interwencja chirurgiczna;
- operacja zaćmy w czasie 3 miesięcy od oceny początkowej (1. dzień);
- wszelkie inne operacje wewnątrzgałkowe (witrektomia pars plana, operacja jaskry, przeszczep rogówki, radioterapia);
- wcześniejsze leczenie IVT (w tym leki anti-VEGF) z wyjątkiem leczenia powikłań zaćmy za pomocą sterydowego leczenia IVT;
- wcześniejsza okołoooczna interwencja farmakologiczna w innych chorobach siatkówki;

STAIRWAY [Khanani 2020]

Współistniejące schorzenia oczu:

- jakiegokolwiek współistniejące schorzenia wewnątrzgałkowe w badanym oku (np. niedowidzenie, bezsoczewkowość, odwarstwienie siatkówki, zaćma, retinopatia lub makulopatia cukrzycowa lub zespół trakcji szkliskowo-siatkówkowej współistniejącej z obecnością błony nasiatkówkowej), które w opinii badacza mogą zmniejszyć potencjał poprawy wizualnej lub mogą wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej w czasie badania;
- aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe (stopnia śladowego lub wyższego) w badanym oku w 1. dniu (przed randomizacją);
- aktualny krwotok do ciała szklanego w badanym oku;
- niekontrolowana jaskra (np. postępująca utrata pól widzenia lub zdefiniowana jako ciśnienie wewnątrzgałkowe ≥ 25 mmHg pomimo leczenia lekiem przeciwwjaskrowym) w badanym oku
- sferyczny odpowiednik wady refrakcji wykazujący więcej niż 8 dioptrii krótkowzroczności w badanym oku;
- przebyte idiopatyczne lub autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej oka w dowolnym oku;
- czynne zakaźne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie twardówki lub zapalenie wnętrza gałki ocznej w dowolnym oku w 1. dniu (przed randomizacją);

Kryteria ogólne:

- jakakolwiek poważna choroba lub poważny zabieg chirurgiczny w czasie 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym;
- niekontrolowane ciśnienie krwi (zdefiniowane jako skurczowe >180 mmHg i/lub rozkurczowe >100 mmHg podczas spoczynku chorego). Jeśli początkowy odczyt chorego przekracza te wartości, drugi odczyt można wykonać później tego samego dnia lub innego dnia w okresie badania przesiewowego. Jeśli ciśnienie krwi chorego jest kontrolowane lekami przeciwnadciśnieniowymi, chory powinien przyjmować ten sam lek nieprzerwanie przez co najmniej 30 dni przed 1. dniem;
- udar lub zawał mięśnia sercowego w czasie 3 miesięcy przed 1. dniem;
- przebyta inna choroba, dysfunkcja metaboliczna, wyniki badania fizykalnego lub wyniki badań klinicznych dających uzasadnione podejrzenie stanu, który jest przeciwwskazany do stosowania badanego leku lub który może wpływać na interpretację wyników badania lub narazić chorego na wysokie ryzyko powikłania leczenia w opinii badacza;
- ciąża lub karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas badania;
 - kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z moczu w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Jeśli wynik testu ciążowego z moczu jest pozytywny, należy to potwierdzić testem ciążowym z surowicy;
- znana nadwrażliwość na RAN, fluoresceinę, którykolwiek ze składników użytego preparatu, rozszerzające krople do oczu lub którekolwiek ze stosowanych kropli znieczulających i przeciwdrobnoustrojowych;
- leczenie terapią eksperymentalną w czasie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania.

Dane demograficzne

Parametr	RAN	FAR	FAR
	0,5 mg; Q4W	6,0 mg; Q12W	6,0 mg; Q16W
Liczba chorych	16	24	31
Mężczyźni, n (%)	6 (37,5)	11 (45,8)	13 (41,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]	77,3 (10,29)	80,3 (7,23)	77,7 (8,38)
Rasa, n (%)	Azjatycka	0 (0,0)	1 (3,2)
	Czarna/Afroamerykanie	0 (0,0)	0 (0,0)
	Kaukaska	16 (100,0)	23 (95,8)
BCVA, średnia (SD) [litery ETDRS]	55,3 (12,1)	57,8 (10,5)	60,4 (10,8)
CST, średnia (SD) [μ m]	443,1 (125,0)	417,9 (84,3)	382,2 (80,9)
Rodzaj zmiany CNV, n (%)	Klasyczna i ukryta błona neowaskularna	6 (37,5)	9 (37,5)
	Klasyczna błona neowaskularna	2 (12,5)	0 (0,0)

STAIRWAY [Khanani 2020]				
	Ukryta błona neowaskularna	8 (50,0)	15 (62,5)	20 (64,5)
Całkowita powierzchnia zmiany, średnia (SD) [mm ²]		7,3 (2,9)	7,1 (3,9)	5,9 (3,8)
Powierzchnia całkowitego wycieku zmiany, średnia (SD) [mm ²]		7,6 (2,9)	7,1 (3,8)	6,1 (3,4)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: FAR Q12W lub Q16W</p> <p><u>Schemat leczenia do 12. tygodnia</u> FAR podawany IVT w dawce 6,0 mg, łącznie podano 4 wstrzyknięcia co 4 tygodnie (Q4W) od punktu początkowego do 12. Tygodnia.</p> <p><u>Schemat leczenia od 12. tygodnia</u> Chorzy przydzieleni losowo do grupy FAR Q16W, bez aktywnej choroby w 24. tygodniu, kontynuowali leczenie Q16W do końca badania, natomiast chorym z aktywną chorobą w 24. tygodniu zmieniono leczenie Q16W→Q12W do końca badania.</p> <p>Chorzy z ramienia FAR, którzy otrzymywali dawkowanie Q16W, obejmowali zarówno osoby, które po początkowych 4-miesięcznych dawkach kontynuowały dawkowanie Q16W do końca badania, jak i tych, którym, z powodu aktywnej choroby zmieniono dawkowanie Q16W→Q12W w 24. tyg.</p> <p>Chorzy przydzieleni losowo do grupy FAR Q12W kontynuowali leczenie Q12W do końca badania.</p> <p>Chorzy nie mogli otrzymywać dodatkowych zastrzyków FAR podczas okresów dawkowania Q12W i Q16W.</p> <p>Interwencja kontrolna: RAN Q4W Chorzy przydzieleni do grupy RAN, 0,5 mg, otrzymywali dawkowanie Q4W przez cały okres badania;</p> <p>Leczenie wspomagające: brak. Pomimo, iż zgodnie z protokołem leczenia żadne leczenie ratunkowe nie było dozwolone w ramach badania, ze względów bezpieczeństwa chorzy mogli zrezygnować z leczenia w ramach badania i rozpocząć standardową terapię anty-VEGF.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena BCVA, w tym zmiana BCVA względem wartości początkowej – pierwszorzędowy punkt końcowy oraz częstość zmiany BCVA; • częstość dawkowania; • zmiany strukturalne, w tym zmiana CST i CFT oraz wyniki dotyczące CNV; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane dotyczące farmakokinetyki i immunogenności; • aktywność choroby w 24. tygodniu – w analizie nie uwzględniono wyników dotyczących oceny aktywności choroby, ponieważ jest to standardowa procedura w schemacie leczenia chorych na nAMD³⁸; • dane dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni. 				

³⁸ Zgodnie z zapisami ChPL po podaniu pierwszych 4 dawek Q4W zaleca się dokonanie oceny aktywności choroby po 20 i/lub 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, tak by umożliwić dostosowanie leczenia do indywidualnych potrzeb. U chorych bez aktywności choroby należy rozważyć podawanie FAR Q16W (co 4 miesiące), a u chorych z aktywnością choroby należy rozważyć leczenie Q8W (co 2 miesiące) lub Q12W (co 3 miesiące). W związku z tym, ocena aktywności choroby w badaniu STAIRWAY miała jedynie na celu przydział właściwego dawkowania FAR (Q12W lub Q16W) chorym zrandomizowanym do grupy Q16W z odpowiednio aktywną i nieaktywną chorobą w 24. tygodniu. Ten punkt końcowy nie jest klinicznie istotny do oceny skuteczności terapii

13.8.1.4. Badanie AVENUE

AVENUE [Sahni 2020]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, fazy II;

Opis metody randomizacji: tak, przeprowadzono randomizację w stosunku 3:2:2:2:3, w tym: do grupy otrzymującej RAN w dawce 0,5 mg co Q4W (ramię A), FAR 1,5 mg Q4W (ramię B), FAR 6,0 mg Q4W (ramię C), FAR 6,0 mg Q4W do tygodnia 12., a następnie FAR 6,0 mg Q8W (ramię D) oraz RAN 0,5 mg Q4W do tygodnia 8, a następnie FAR 6,0 mg Q4W (ramię E). Stratyfikację przeprowadzono na podstawie wyników BCVA w skali ETDRS wynoszących 68 lub mniej liter w porównaniu z ponad 68 literami (odpowiednik Snellena, 20/50) oraz obecności lub braku proliferacji naczynek siatkówki i/lub polipoidalnej waskulopatii naczyńkowej. Wszystkie analizy przeprowadzono oddzielnie dla wszystkich chorych nieleczonych wcześniej anty-VEGF w ramionach A, B, C i D (grupa 1) oraz dla wybranych chorych w ramionach A i E (grupa 2) predefiniowanych jako osoby z niepełną odpowiedzią na leczenie anty-VEGF, z wynikiem w skali BCVA ETDRS wynoszącym 68 lub mniej (odpowiednik Snellena, 20/50 lub gorszy) w 12. tygodniu, dla których ustalono nową wartość początkową w 12. tygodniu leczenia;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: chorzy, personel ośrodka badawczego (z wyjątkiem lekarza zarządzającego leczeniem, asystenta oraz farmaceuty lub wyznaczonego personelu), wyznaczony lekarz asesor, personel centralnego ośrodka czytania oraz sponsor i jego agenci (z wyjątkiem osób monitorujących zgodność przyjmowanego leczenia) byli zaślepieni pod kątem przydziału do leczenia. Badanie musiało zostać ocenione przez co najmniej dwóch badaczy na ośrodek. Co najmniej jeden badacz został wyznaczony jako lekarz asesor, który był zaślepiony do przydziału leczenia chorych i dokonywał wszystkich ocen okulistycznych. Co najmniej jeden inny niez zaślepiony badacz (i wyznaczony, w razie potrzeby niez zaślepiony asystent) został wyznaczony na lekarza zarządzającego leczeniem i przydzielał leczenie chorym w ramach badania. Po określeniu wyznaczonych ról, podczas prowadzenia badania niez zaślepiony personel badawczy nie mógł przejść do zaślepionej roli w badaniu. Ograniczono liczbę niez zaślepionych pracowników badawczych, aby zapewnić integralność zaślepionego badania. Wszystkie oceny wizyt, z wyjątkiem tych podczas badań przesiewowych, były wykonywane wyłącznie przez zaślepiony personel ośrodka;

Opis utraty chorych z badania: spośród 273 chorych, którzy poddani zostali randomizacji, do 36. tygodnia badania utracono łącznie 10 (3,7%) chorych z powodu naruszenia GCP, w tym: 5 (1,8%) chorych z ramienia E, 3 (1,1%) chorych z ramienia C oraz po 1 (0,4%) chorym z ramienia B i D, natomiast z ramienia A, 1 (0,4%) chory z 273 zrandomizowanych, wycofał zgodę na udział w badaniu po etapie randomizacji*;

Dodatkowo podano informację że przed 36 tyg. badania spośród 273 zrandomizowanych chorych leczenie przerwało łącznie 21 (7,7%) osób, w tym: 9 (3,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (2,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,1%) chorych z powodu decyzji lekarza oraz po 1 (0,4%) chorym z powodu utraty ciągłości leczenia i zgonu;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych chorych z wyjątkiem 10 osób, wykluczonych z powodu naruszenia GCP;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd;

Liczba ośrodków: 58 (Stany Zjednoczone);

Okres obserwacji: 36 tygodni;

Analiza statystyczna: w analizie skuteczności uwzględniono wszystkich zrandomizowanych chorych, z wyjątkiem 10 osób, utraconych z powodu naruszenia GCP w jednym ośrodku po randomizacji. Pierwotną analizę skuteczności przeprowadzono przy użyciu modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów. W grupie 1, wielkość próby zapewniła około 80% mocy do wykrycia rzeczywistej różnicy 5,9 liter ETDRS przy dwustronnym przedziale ufności 20% (przy założeniu SD 13,5 liter). Minimalna wykrywalna różnica wynosiła około 3,5 litery ETDRS. W grupie 2, wielkość próby zapewniła około 80% mocy do wykrycia rzeczywistej różnicy 4,8 liter ETDRS przy dwustronnym przedziale ufności 20% (przy założeniu SD 9,7 liter). Minimalna wykrywalna różnica wynosiła około 2,8 litery ETDRS. W obu populacjach główny test statystyczny miał na celu sprawdzenie hipotezy zerowej o braku różnicy między ramionami z FAR i RAN. Wszystkie drugorzędowe punkty końcowe dla zmiennych ciągłych analizowano przy użyciu tego samego modelu mieszanego, który był używany dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku, niezależnie, czy przerwali badanie w czasie jego trwania. Korekta błędów dla wielokrotnego testowania nie została przeprowadzona.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*;

AVENUE [Sahni 2020]

POPULACJA

Kryteria włączenia:

Kryteria dotyczące oka badanego:

- nieleczona CNV w przebiegu AMD;
- poddołkowa CNV lub okołodołkowa CNV z komponentem poddołkowym związanym z aktywnością CNV wykryta w badaniu FFA lub SD-OCT (o czym świadczy płyn podsiatkówkowy, materiał hiperrefleksyjny podsiatkówkowy, dowód przecieku lub krwotoku);
- każdy typ zmian CNV (głównie klasyczna błona neowaskularna, minimalna klasyczna błona neowaskularna lub ukryta błona neowaskularna) z:
 - całkowitym rozmiarem zmiany (w tym krew, atrofia, zwłóknienie i neowaskularyzacja) ≤ 6 obszarów krążka w badaniu FFA;
 - powierzchnią komponentu CNV $\geq 50\%$ całkowitej wielkości zmiany w badaniu FFA;
 - aktywną postacią CNV potwierdzoną w badaniu FFA (dowód wycieku);
 - wysiękiem CNV potwierdzonym w badaniu SD-OCT (obecność płynu);
- wynik w skali BCVA (przybliżony ekwiwalent Snellena) od 73 (20/40) do 24 (20/320) włącznie liter ETDRS w 1. dniu badania. Odsetek chorych z punktacją w skali BCVA (przybliżony ekwiwalent Snellena) od 73 do 69 (20/40) włącznie liter ETDRS w 1. dniu badania będzie ograniczony do maksymalnie 40% planowanej liczebności próby;
- przejrzysty ośrodek wzroku i odpowiednie rozszerzenie źrenic, aby umożliwić uzyskanie dobrej jakości obrazów siatkówki w celu potwierdzenia rozpoznania.

Kryteria ogólne:

- podpisany formularz świadomej zgody i zdolność do przestrzegania protokołu badania;
- wiek ≥ 50 lat;
- w przypadku kobiet, niebędących w okresie pomenopauzalnym (≥ 12 miesięcy braku miesiączki nie wywołanej terapią lub sterylizacją chirurgiczną (brak jajników i/lub macicy)): wyrażenie zgody na powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych lub stosowanie metody antykoncepcji o wskaźniku niepowodzeń $< 1\%$ rocznie w okresie leczenia i co najmniej do 36 tygodnia po leczeniu;
- w przypadku mężczyzn: zgoda na stosowanie barierowej metody antykoncepcji począwszy od pierwszego podania leku przez co najmniej 2 miesiące po ostatniej dawce leczenia;
- nieuczestniczenie w żadnych innych badaniach klinicznych, w tym badaniu produktu medycznego lub urządzenia, do czasu zakończenia bieżącego badania.

Kryteria wykluczenia:

Kryteria dotyczące oka badanego:

- CNV z przyczyn innych niż AMD, takich jak histoplazmoza oka, uraz, krótkowzroczność patologiczna, smugi naczyńoruchowe, pęknięcie naczyniówki lub zapalenie błony naczyniowej oka;
- centralna chorioretinopatia surowicza podczas badania przesiewowego;
- rozdarcie nabłonka barwnikowego siatkówki obejmujące plamkę;
- na FFA:
 - krwotok podsiatkówkowy obejmujący $>50\%$ całkowitej powierzchni zmiany i/lub który dotyczył dołka;
 - zwłóknienie lub atrofia na $> 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany i/lub która dotyczyła dołka;
- jakiegokolwiek wcześniejsze lub równoczesne leczenie CNV, w tym (ale nie wyłącznie) leczenie IVT (steroidy, anty-VEGF, aktywator transplazminogenu, okryplazmina, gaz C3F8, powietrze), interwencja farmakologiczna okołogałkowa, fotokoagulacja laserem argonowym, terapia fotodynamiczna werteporfiną, laser diodowy, termoterapia przezźreniczna lub interwencja chirurgiczna;
- operacja zaćmy w czasie 3 miesięcy od oceny początkowej (1. dzień);
- wszelkie inne zabiegi chirurgiczne wewnątrzgałkowe (witrektomia pars plana, operacja jaskry, przeszczep rogówki, radioterapia);
- wcześniejsze leczenie IVT (w tym leki anty-VEGF) z wyjątkiem leczenia powikłań zaćmy za pomocą sterydowego leczenia IVT;
- wcześniejsza okołoooczna interwencja farmakologiczna w przypadku innych chorób siatkówki.

Współistniejące schorzenia oczu:

- jakiegokolwiek współistniejące schorzenia wewnątrzgałkowe w badanym oku (np. niedowidzenie, bezsoczewkowość, odwarstwienie siatkówki, zaćma, retinopatia lub makulopatia cukrzycowa lub błona nasiatkówkowa z trakcją), które w opinii badacza mogą albo zmniejszyć możliwość poprawy widzenia, albo wymagają interwencji medycznej lub chirurgicznej w trakcie badania;
- aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe (stopnia śladowego lub wyższego) w badanym oku;
- aktualny krwotok do ciała szklistego w badanym oku;

AVENUE [Sahni 2020]

- niekontrolowana jaskra (np. postępująca utrata pól widzenia lub zdefiniowana jako ciśnienie wewnątrzgałkowe ≥ 25 mmHg pomimo leczenia lekiem przeciwjaskrowym) w badanym oku;
- sferyczny odpowiednik wady refrakcji wykazujący więcej niż 8 dioptrii krótkowzroczności w badanym oku;
- przebyte idiopatyczne lub autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej oka w dowolnym oku;
- czynne zakaźne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie twardówki lub zapalenie wnętrza gałki ocznej w dowolnym oku w 1. dniu (przed randomizacją).

Kryteria ogólne:

- jakakolwiek poważna choroba lub poważny zabieg chirurgiczny w czasie 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym;
- wartość HbA_{1c} > 7,5%;
- niekontrolowane ciśnienie krwi (definiowane jako skurczowe >180 mmHg i/lub rozkurczowe >100 mmHg podczas spoczynku chorego). Jeśli początkowy odczyt chorego przekroczył te wartości, drugi odczyt został wykonany później tego samego dnia lub innego dnia w okresie badania przesiewowego. Jeśli ciśnienie krwi chorego było kontrolowane lekami hipotensyjnymi, chory przyjmował ten sam lek nieprzerwanie przez co najmniej 30 dni przed 1. dniem;
- udar w czasie 12 miesięcy przed 1. dniem badania;
- w wywiadzie inna choroba, dysfunkcja metaboliczna, wyniki badania fizykalnego lub wyniki badań klinicznych, które dają uzasadnione podejrzenie stanu, który stanowi przeciwwskazanie do stosowania badanego leku lub który może wpływać na interpretację wyników badania lub narazić chorego na wysokie ryzyko powikłania leczenia w opinii badacza;
- w przypadku kobiet w wieku rozrodczym dodatni test ciąży z krwi;
- kobiety karmiące piersią;
- znana nadwrażliwość na RAN, fluoresceinę, zieleń indocyjaninową, jakiegokolwiek składniki użytego preparatu, rozszerzające krople do oczu lub na jakiegokolwiek stosowane krople znieczulające i przeciwdrobnoustrojowe;
- wszelkie inne ograniczenia związane ze stosowaniem RAN;
- leczenie terapią eksperymentalną w czasie 3 miesięcy przed 1. dniem badania.

Dane demograficzne

Parametr	Ramię					
	RAN Q4W	FAR 1,5 mg Q4W	FAR 6,0 mg Q4W	FAR 6,0 mg Q8W	RAN Q4W / FAR 6,0 mg Q4W	
Liczba chorych	68	46	39	46	64	
Mężczyźni, n (%)	29 (42,6)	14 (30,4)	12 (30,8)	12 (26,1)	24 (37,5)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	76,4 (8,9)	78,2 (8,9)	78,0 (9,1)	80,0 (8,0)	79,2 (8,3)	
Rasa kaukaska, n (%)	66 (97,1)	45 (97,8)	39 (100,0)	44 (95,7)	64 (100,0)	
BCVA, średnia (SD) [litery ETDRS]	55,2 (12,7)	56,7 (11,1)	56,2 (12,2)	56,3 (11,5)	55,7 (11,6)	
Punktacja literowa BCVA ETDRS (odpowiednik Snellena), n (%)*	<54 (20/80)	22 (32,8)	20 (43,5)	15 (38,5)	21 (45,7)	26 (40,6)
	≥ 54 (20/80)	45 (67,2)	26 (56,5)	24 (61,5)	25 (54,3)	38 (59,4)
CST, średnia (SD) [μ m]	437,8 (122,4)	446,2 (116,3)	481,4 (151,6)	464,4 (110,6)	445,5 (124,0)	
Rodzaj zmiany CNV, n (%)**	Klasyczna i ukryta błona neowaskularna	26 (38,8)	19 (42,2)	12 (30,8)	20 (44,4)	21 (32,8)
	Klasyczna błona neowaskularna	8 (11,9)	6 (13,3)	7 (17,9)	6 (13,3)	10 (15,6)

AVENUE [Sahni 2020]						
	Ukryta błona neowaskularna	33 (49,3)	20 (44,4)	20 (51,3)	19 (42,2)	33 (51,6)
	Powierzchnia CNV, średnia (SD) [mm ²]*	7,3 (3,8)	6,7 (4,1)	7,4 (4,7)	7,5 (4,4)	7,1 (3,8)
Kategorie LLD, kwantyle, n (%)	1 (<18 liter)	20 (29,4)	8 (17,4)	8 (20,5)	8 (17,4)	12 (18,8)
	2 (18-25 liter)	14 (20,6)	16 (34,8)	10 (25,6)	8 (17,4)	20 (31,3)
	3 (26-34 liter)	22 (32,4)	9 (19,6)	6 (15,4)	9 (19,6)	19 (29,7)
	4 (≥35 liter)	11 (16,2)	13 (28,3)	15 (38,5)	20 (43,5)	13 (20,3)
	Brakujące	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)
INTERWENCJA						
<p>Interwencja badana: FAR Q8W FAR w dawce 6 mg podawany IVT w odstępach Q8W po 4 pierwszych dawkach podawanych Q4W (ramię D)</p> <p>Interwencja kontrolna: RAN Q4W RAN w dawce 0,5 mg podawany IVT w odstępach Q4W (ramię A)</p> <p>Pozostałe ramiona nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ramię B: FAR w dawce 1,5 mg podawany IVT w odstępach Q4W; • ramię C: FAR w dawce 6,0 mg podawany IVT w odstępach Q4W; • ramię E: RAN w dawce 0,5 mg podawany IVT w odstępach Q4W do 8 tygodnia, a następnie FAR w dawce 6,0 mg podawany IVT w odstępach Q4W; <p>Leczenie wspomagające: brak;</p> <p>Chorzy otrzymywali iniekcje IVT 50 µl FAR lub RAN do badanego oka lub podanie pozorowane zgodnie z ich harmonogramem randomizacji do 32. tygodnia. Tylko 1 oko zostało wybrane jako oko badane; jeśli i jedno i drugie oko spełniało kryteria kwalifikacyjne, do badania włączano oko z gorszym wynikiem BCVA. Zastrzyki pozorowane podawano w celu utrzymania podwójnego zaślepienia w ramieniu D przez cały ustalony okres Q8W w 16, 24 i 32 tygodniu. Podawanie leczenia oraz ocena kliniczna i analiza bezpieczeństwa chorych zostały przeprowadzone przez 2 niezależnych badaczy, w celu utrzymania prawidłowego schematu zaślepienia badania.</p>						
PUNKTY KOŃCOWE						
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena BCVA, w tym zmiana BCVA względem wartości początkowej – pierwszorzędowy punkt końcowy oraz częstość zmiany BCVA; • zmiany strukturalne, w tym zmiana CST oraz wyniki dotyczące CNV; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane dotyczące farmakokinetyki i immunogenności. 						

*obejmuje 67 chorych w ramieniu A;

**obejmuje 67 chorych w ramieniu A, 45 w ramieniu B i 45 w ramieniu D

13.8.2. DME

13.8.2.1. Badanie YOSEMITE

YOSEMITE [Wykoff 2022]

METODYKA

Badanie: randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe;

Opis metody randomizacji: tak, w momencie włączenia do badania chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do trzech grup: FAR 6 mg doszklitkowo co 8 tygodni; FAR 6 mg doszklitkowo w spersonalizowanych odstępach podawania (z regulacją dawki do 16 tygodni); AFL 2 mg doszklitkowo co 8 tygodni. Randomizacja została przeprowadzona za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IxRS). Chorych przydzielono za pomocą schematu randomizacji permutowanych bloków, stratyfikowanego według wyjściowej najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), poprzedniego leczenia anty-VEGF oraz regionu geograficznego;

Zaślepienie: tak;

Opis metody zaślepienia: Chorzy, personel ośrodka badawczego, eksperci oceniający BCVA, dostawcy, personel centralnego centrum czytania oraz sponsor i jego agenci zostali zaślepieni do zadań związanych z leczeniem chorych. Aby utrzymać zaślepienie podczas leczenia wszyscy chorzy uczestniczyli w comiesięcznych wizytach i otrzymywali pozorowane zastrzyki;

Opis utraty chorych z badania: tak; z 940 chorych zrandomizowanych do badania wykluczono 87 (9,3%) z czego:

- w grupie przyjmującej FAR co 8 tygodni z 315 wykluczono 31 (9,8%) chorych, w tym 7 (22,6%) z powodu zgonu; 7 (22,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji; 6 (19,4%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; 6 (19,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; 3 (9,7%) z powodu decyzji lekarza; 1 (3,2%) z powodu braku efektywności leczenia oraz 1 (3,2%) z innego powodu;
- w grupie przyjmującej FAR wg indywidualnego schematu (PTI) z 313 wykluczono 30 (9,6%) chorych, w tym 9 (30%) z powodu zgonu; 7 (23,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 7 (23,3%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; 5 (16,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; 1 (3,3%) z powodu decyzji lekarza; 1 (3,3%) z powodu zajęcia w ciąży;
- w grupie przyjmującej AFL z 312 wykluczono 26 (8,3%) chorych, w tym 4 (15,4%) z powodu zgonu; 4 (15,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji; 3 (11,5%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; 11 (42,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; 1 (3,8%) z powodu decyzji lekarza; 1 (3,8%) z powodu braku efektywności leczenia; 1 (3,8%) z powodu odstępstwa od protokołu oraz 1 (3,8%) z innego powodu;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak; analiza skuteczności oparta była na wynikach populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) i obejmowała wszystkich zrandomizowanych do badania chorych. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę FAR lub AFL pogrupowanych według faktycznie otrzymanego schematu leczenia. Dodatkowo przeprowadzono analizy uzupełniające, które obejmowały: analizę *per protocol*, strategię leczenia dla wszystkich zdarzeń współistniejących oraz strategię hipotetyczną dla wszystkich zdarzeń współistniejących. Analiza *per protocol* przebiegała zgodnie z tymi samymi zdarzeniami współistniejącymi, postępowaniem z nimi i metodę analizy, co analiza pierwotna, z tym wyjątkiem, że analiza opierała się na populacji *per protocol*. Chorzy z dużymi odchyleniami od protokołu, które wpłynęły na ocenę skuteczności lub określenie odstępów między leczeniem, niezależnie od tego, czy było ono związane z COVID-19, czy nie, zostali wyłączeni z analizy;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: F Hoffmann-La Roche;

Liczba ośrodków: 179 (16 państw);

Okres obserwacji: 100 tygodni (okres kwalifikacyjny do 28 dni; okres leczenia 96 tygodni; ostatnia wizyta podczas badania w 100 tygodniu);

Analiza statystyczna: obliczenia wielkości próby oparto na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego: średniej zmiany BCVA w stosunku do wartości wyjściowych po 1 roku. Oszacowano, że wielkość próby 300 chorych na grupę zapewnia ponad 90% mocy do wykrycia, że FAR Q8W lub w schemacie PTI wykazuje nie gorszą skuteczność (ang. *non-inferiority*) w porównaniu z AFL Q8W w populacji ITT. Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano przy użyciu modelu MMRM. Hipotezy badano na ogólnym poziomie istotności $\alpha=0,0496$.

YOSEMITE [Wykoff 2022]

Bezpieczeństwo i tolerancję oceniano za pomocą statystyk opisowych w celu podsumowania zdarzeń niepożądanych ocznych i innych niż oczne.

Podejście do testowania hipotezy: *non-inferiority* (w populacji ogólnej) oraz *superiority* (w populacji chorych uprzednio nieleczonych anty-VEGF).

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- Wiek >18 r.ż;
- Świadoma zgoda na udział w badaniu;
- Udokumentowana diagnoza cukrzycy (typu 1 lub 2) oraz obecne regularne stosowanie insuliny lub innych leków do wstrzykiwań w celu leczenia cukrzycy i/lub obecne regularne stosowanie doustnych środków przeciwhiperglykemicznych;
- Wartość HbA_{1c} ≤10% do 2 miesięcy przed 1 dniem rozpoczęcia badania;
- Umiejętność i gotowość do podjęcia wszystkich zaplanowanych wizyt i ocen;
- W przypadku kobiet w wieku rozrodczym zgoda na powstrzymanie się od kontaktów seksualnych lub stosowanie dopuszczalnej metody antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń wynoszący <1% rocznie) w czasie leczenia i przez ≥3 miesiące po podaniu ostatniej dawki badanego leku;
- ośrodkowy obrzęk plamki w przebiegu cukrzycy typu 1 lub 2;
- Grubość centralnego pola widzenia (CST) ≥325 μm (zdefiniowana jako średnia grubość między wewnętrzną membraną ograniczającą i membraną Brucha w centralnej średnicy 1 mm siatki w badaniu wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej oraz wartość BCVA 25–73 liter na wykresie ETDRS (przybliżony odpowiednik Snellena 20/320–20/40);
- Brak wcześniejszego leczenia terapią anty-VEGF lub leczenie zakończone ≥3 miesiące przed pierwszą wizytą;

Kryteria wykluczenia:

- Brak obecnego leczenia lub brak wcześniejszego leczenia u chorych z cukrzycą, którzy rozpoczęli doustne lub wstrzykiwane przyjmowanie leków przeciwcukrzycowych lub insuliny <3 miesiące przed 1 dniem badania;
- Alergia lub nadwrażliwość na AFL lub którąkolwiek substancję pomocniczą, fluoresceinę lub jakiegokolwiek inne preparaty związane z leczeniem (np. środki dezynfekujące, znieczulające);
- Ciężka reakcja alergiczna lub reakcja anafilaktyczna na lek biologiczny lub znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik FAR lub na zastrzyki AFL, procedury leczenia związane z badaniem, krople rozszerzające lub którykolwiek z preparatów znieczulających i przeciwdrobnoustrojowych stosowanych przez chorego podczas badania;
- Aktywny rak w czasie ostatnich 12 miesięcy, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka in situ szyjki macicy, nieczerniakowego raka skóry i raka prostaty z wynikiem Gleasona ≤6 i stabilnym antygenem specyficznym dla prostaty przez >12 miesięcy;
- Ogólnoustrojowe leczenie podejrzenia lub czynnego zakażenia ogólnoustrojowego (bieżące stosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii może być dopuszczalne, ale musi być omówione z monitorem);
- Niewydolność nerek wymagająca przeszczepu nerki, hemodializy lub dializy otrzewnowej lub przewidywana konieczność hemodializy lub dializy otrzewnowej w dowolnym momencie badania;
- Inna choroba w wywiadzie, inne nie cukrzycowe zaburzenia metaboliczne, wyniki badania fizykalnego, aktualne kliniczne wyniki badań laboratoryjnych lub wyniki laboratoryjne w wywiadzie dające uzasadnione podejrzenie o stan, który jest przeciwwskazaniem do stosowania FAR lub AFL lub który może wpływać na interpretację wyników badania lub sprawia, że chory jest narażony na wysokie ryzyko powikłań leczenia w opinii badacza;
- Niekontrolowane nadciśnienie krwi (zdefiniowane jako skurczowe >180 mmHg i /lub rozkurczowe >100 mmHg w spoczynku);
- Udar mózgu (udar naczyniowy mózgu) lub zawał mięśnia sercowego <6 miesięcy przed 1 dniem badania;
- Ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas badania;
- Udział w innym badaniu klinicznym, które obejmuje leczenie dowolnym lekiem lub urządzeniem (z wyjątkiem witamin i suplementów diety) <3 miesiące przed 1 dniem badania;
- Niezdolność do przestrzegania procedur badania;
- Podawanie ogólnoustrojowych metod leczenia proangiogennego, takich jak leczenie oparte na VEGF niedokrwienia obwodowego lub wieńcowego (np. niedokrwienie kończyn lub zawał mięśnia sercowego) <3 miesiące lub 5 okresów półtrwania przed 1 dniem badania;
- Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa wysokiego ryzyka w badanym oku;
- Trakcyjne odwarstwienie siatkówki, zwłóknienie przedsiatkówkowe, trakcja szklistkowo-plamkowa lub błona nadsiatkówkowa obejmująca dołek lub zakłócająca strukturę plamki w badanym oku;

YOSEMITE [Wykoff 2022]

- Aktywna rubeoza, niekontrolowana jaskra, odwarstwienia siatkówki lub otworu plamki (etap 3 lub 4) w wywiadzie, afakia lub wszczepienie soczewki wewnątrzgałkowej do przedniej komory;
- Leczenie terapią anti-VEGF, fotokoagulacją panretinalną lub laserem plamki w czasie <3 miesiące przed 1 dniem badania;
- Operacja zaćmy lub leczenie powikłań operacji zaćmy za pomocą sterydów lub laserowej kapsulotomii YAG w czasie <3 miesiące przed 1 dniem badania oraz każda inna operacja wewnątrzgałkowa (np. przeszczep rogówki, filtracja jaskry, witrektomia pars plana lub radioterapia);
- Leczenie kortykosteroidami dożłkistkowymi lub okołogałkowymi lub stosowanie leczniczych implantów wewnątrzgałkowych, w tym produktu leczniczego Ozurdex® w czasie <6 miesięcy przed 1 dniem badania;
- Stosowanie implantów produktu leczniczego Iluvien® przed 1 dniem badania;
- Leczenie innych chorób siatkówki, które mogą prowadzić do obrzęku plamki.

Dodatkowe uzupełniające kryteria wykluczenia obejmowały oczne kryteria wykluczenia dla oka niebadanego, kryteria wykluczenia dla obu oczu oraz kryteria wykluczenia dla oczu ze współistniejącymi schorzeniami.

Dane demograficzne

Parametr		FAR (co 8 tygodni)	FAR (PTI)	AFL (co 8 tygodni)
Liczba chorych, n		315	313	312
Wiek, średnia (SD) [lata]		61,6 (9,5)	62,8 (10,0)	62,2 (9,6)
Mężczyźni; n (%)		187 (59,4)	197 (62,9)	178 (57,1)
Region geograficzny, n (%)	USA i Kanada	167 (53,0)	168 (53,7)	168 (53,8)
	Azja ³⁹	21 (6,7)	19 (6,1)	20 (6,4)
	Reszta świata ⁴⁰	127 (40,3)	126 (40,3)	124 (39,7)
Rasa/ pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	241 (76,5)	240 (76,7)	253 (81,1)
	Azjaci	31 (9,8)	26 (8,3)	27 (8,7)
	Czarna lub Afroamerykanie	22 (7,0)	25 (8,0)	12 (3,8)
	Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski	6 (1,9)	5 (1,6)	7 (2,2)
	Rdzenni hawajscy lub mieszkańcy wysp Pacyfiku	2 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,0)
Hiszpanie/ Latynosi, n (%)		37 (11,7)	40 (12,8)	37 (11,9)
BMI, średnia (SD), kg/m ²		30,9 (6,9)	30,9 (6,9)	31,0 (6,7)
Początkowa wartość HbA _{1c} , średnia (SD)	[%]	7,6 (1,1)	7,6 (1,1)	7,6 (1,1)
	[mmol/mol]	59,0 (12,2)	60,0 (12,5)	60,0 (12,4)
Cukrzyca typu 2, n (%)		291 (92,4)	299 (95,5)	299 (95,8)

³⁹ obejmuje Chiny, Hongkong, Japonię, Singapur, Koreę Południową, Tajwan i Tajlandię

⁴⁰ obejmuje Argentynę, Australię, Austrię, Belgię, Brazylię, Bułgarię, Czechy, Danię, Francję, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Meksyk, Holandię, Nową Zelandię, Peru, Polskę, Portugalię, Rosję, Słowację, Republikę Południowej Afryki, Hiszpanię, Szwajcarię, Turcję, Ukrainę i Wielką Brytanię

YOSEMITE [Wykoff 2022]				
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mm Hg]		136,9 (15,9)	137,7 (16,0)	136,1 (14,8)
Parametry związane z okiem	Wartość BCVA/ETDRS, średnia (SD)	62,0 (9,9)	61,9 (10,2)	62,2 (9,5)
	CST, średnia (SD) [µm]	492,3 (135,8)	485,8 (130,8)	484,5 (131,1)
	Niedokrwienie płamki, n (%)	127 (40,3)	117 (37,4)	122 (39,1)
	Wyciek płamki, n (%)	305 (96,8)	301 (96,2)	293 (93,9)
	Czas od diagnozy DME, średnia (SD) [miesiące]	14,0 (21,7)	17,6 (36,2)	17,5 (27,6)
	Chorzy nieleczeni wcześniej terapią anti-VEGF, n (%)	238 (75,6)	245 (78,3)	242 (77,6)
	Chorzy leczeni wcześniej terapią anti-VEGF, n (%)	77 (24,4)	68 (21,7)	70 (22,4)
	Czas, jaki upłynął od podania ostatniej dawki anti-VEGF, średnia (SD) [miesiące]	20,5 (20,5)	17,6 (17,2)	16,6 (12,6)
	Posiadanie implantu soczewki, n (%)	242 (76,8)	230 (73,5)	229 (73,4)
Status ETDRS-DRSS	Retinopatia cukrzycowa nieobecna lub wątpliwa; łagodna do umiarkowanej NPDR (ETDRS-DRSS poziom 10/12, 14/20, 35, 43), n (%)	174 (55,2)	187 (59,7)	182 (58,3)
	Umiarkowana do ciężkiej NPDR (ETDRS-DRSS poziom 47, 53), n (%)	113 (35,9)	99 (31,6)	103 (33,0)
	PDR (ETDRS-DRSS poziom 61, 65, 71/75), n (%)	22 (7,0)	21 (6,7)	18 (5,8)
	Nie można ocenić (ETDRS-DRSS poziom 90), n (%)	4 (1,3)	5 (1,6)	7 (2,2)
	Brakujące dane, n (%)	2 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,6)
INTERWENCJA				

YOSEMITE [Wykoff 2022]

Interwencja badana: FAR PTI

FAR doszklitkowo w dawce 6 mg co 4 tygodnie do 20 tygodnia (sześć wstrzyknięć), a następnie co 8 tygodni do 96 tygodnia;

Grupa PTI: FAR do ciała szklistego w dawce 6 mg co 4 tygodnie do 12 tygodnia (cztery wstrzyknięcia), aż do pierwszego osiągnięcia CST <325 μm w 12 tygodniu lub po nim, a następnie regulowane dawkowanie (od 4 do maksymalnie 16 tygodni) do 96 tygodnia;

Interwencja kontrolna: AFL Q8W

AFL doszklitkowo w dawce 2 mg co 8 tygodni do 16 tygodnia (5 wstrzyknięć), następnie co 8 tygodni do 96 tygodnia.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ocena BCVA, w tym zmiana BCVA względem wartości początkowej – pierwszorzędowy punkt końcowy oraz częstość zmiany BCVA;
- częstość dawkowania;
- zmiany strukturalne, w tym zmiana CST, DME oraz obecność płynu SRF i IRF;
- wynik w skali NEI VFQ-25;
- wynik w skali ETDRS-DRSS;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- dane przedstawione łącznie dla badań YOSEMITE i RHINE (ang. *pooled*);
- dane dotyczące farmakokinetyki i immunogenności;
- wyniki dla ramienia FAR Q8W (w ramieniu FAR Q8W pierwsze 4 dawki były zgodne z ChPL, jednak zgodnie z zasadami ekstrakcji dane przedstawiono dla najdłuższego okresu obserwacji);
- znaczne odchylenia od protokołu zgłoszone do 48. tygodnia;
- zdarzenia niepożądane, które nie występowały w żadnej z grup terapeutycznych w równocześnie w badaniu YOSEMITE i RHINE;

Punkty końcowe nie zostały uwzględnione w analizie ponieważ nie są odpowiednie do porównania skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem komparatora.

13.8.2.2. Badanie RHINE

RHINE [Wykoff 2022]

METODYKA

Badanie: randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, aktywnie kontrolowane, fazy 3;

Opis metody randomizacji: tak, w momencie włączenia do badania chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do trzech grup: FAR 6 mg doszklitkowo co 8 tygodni; FAR 6 mg doszklitkowo w spersonalizowanych odstępach podawania (z regulacją dawki do 16 tygodni); AFL 2 mg doszklitkowo co 8 tygodni. Randomizacja została przeprowadzona za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IxRS). Chorych przydzielono za pomocą schematu randomizacji permutowanych bloków, stratyfikowanego według wyjściowej najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), poprzedniego leczenia anty-VEGF oraz regionu geograficznego;

Zaślepienie: tak;

Opis metody zaślepienia: Chorzy, personel ośrodka badawczego, eksperci oceniający BCVA, dostawcy, personel centralnego centrum czytania oraz sponsor i jego agenci zostali zaślepieni do zadań związanych z leczeniem chorych. Aby utrzymać zaślepienie podczas leczenia wszyscy chorzy uczestniczyli w comiesięcznych wizytach i otrzymywali pozorowane zastrzyki;

Opis utraty chorych z badania: tak; z 951 chorych zrandomizowanych do badania wykluczono 54 (5,7%) z czego:

- W grupie przyjmującej FAR co 8 tygodni z 317 wykluczono 24 (7,6%) chorych, w tym 5 (20,8%) z powodu zgonu; 6 (25,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji; 4 (16,7%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; 7 (29,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; 1 (4,2%) z powodu decyzji lekarza; oraz 1 (4,2%) z innego powodu;
- W grupie przyjmującej FAR wg indywidualnego schematu (PTI) z 319 wykluczono 11 (3,4%) chorych, w tym 4 (36,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 3 (27,3%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; 4 (36,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- w grupie przyjmującej AFL z 315 wykluczono 19 (6,0%) chorych, w tym 5 (26,3%) z powodu zgonu; 3 (15,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji; 4 (21,1%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; 5 (26,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; 1 (5,3%) z powodu decyzji lekarza; 1 (5,3%) z innego powodu;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak; analiza skuteczności oparta była na wynikach populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) i obejmowała wszystkich zrandomizowanych do badania chorych. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę FAR lub AFL, pogrupowanych według faktycznie otrzymanego schematu leczenia. Dodatkowo przeprowadzono analizy uzupełniające, które obejmowały: analizę *per protocol*, strategię leczenia dla wszystkich zdarzeń współistniejących oraz strategię hipotetyczną dla wszystkich zdarzeń współistniejących. Analiza *per protocol* przebiegała zgodnie z tymi samymi zdarzeniami współistniejącymi, postępowaniem z nimi i metodę analizy, co analiza pierwotna, z tym wyjątkiem, że analiza opierała się na populacji *per protocol*. Chorzy z dużymi odchyleniami od protokołu, które wpłynęły na ocenę skuteczności lub określenie odstępów między leczeniem, niezależnie od tego, czy było ono związane z COVID-19, czy nie, zostali wyłączeni z analizy;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: F Hoffmann-La Roche;

Liczba ośrodków: 174 (24 państwa);

Okres obserwacji: 100 tygodni (okres, w którym prowadzono badania przesiewowe do 28 dni; okres leczenia 96 tygodni; ostatnia wizyta podczas badania w 100 tygodniu);

Analiza statystyczna: Obliczenia wielkości próby oparto na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego: średniej zmiany BCVA w stosunku do wartości wyjściowych po 1 roku. Oszacowano, że wielkość próby 300 chorych na grupę zapewnia ponad 90% mocy do wykrycia, że FAR Q8W lub w schemacie PTI wykazuje nie gorszą skuteczność (ang. *non-inferiority*) w porównaniu z AFL Q8W w populacji ITT. Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano przy użyciu modelu MMRM. Hipotezy badano na ogólnym poziomie istotności $\alpha = 0,0496$ przy użyciu procedury testowej opartej na wykresie w celu kontrolowania ogólnego poziomu błędów typu I;

Podejście do testowania hipotezy: *non-inferiority* (w populacji ogólnej) oraz *superiority* (w populacji chorych uprzednio nieleczonych anty-VEGF).

POPULACJA

RHINE [Wykoff 2022]

Kryteria włączenia:

- Wiek >18 r.ż;
- Świadoma zgoda na udział w badaniu;
- Udokumentowana diagnoza cukrzycy (typu 1 lub 2) oraz obecne regularne stosowanie insuliny lub innych leków do wstrzykiwań w celu leczenia cukrzycy i/lub obecne regularne stosowanie doustnych środków przeciwhiperglykemicznych;
- Wartość HbA_{1c} ≤10% do 2 miesięcy przed 1 dniem rozpoczęcia badania;
- Umiejętność i gotowość do podjęcia wszystkich zaplanowanych wizyt i ocen;
- W przypadku kobiet w wieku rozrodczym zgoda na powstrzymanie się od kontaktów seksualnych lub stosowanie dopuszczalnej metody antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń wynoszący <1% rocznie) w czasie leczenia i przez ≥3 miesiące po podaniu ostatniej dawki badanego leku;
- ośrodkowy obrzęk płamki w przebiegu cukrzycy typu 1 lub 2;
- Grubość centralnego pola widzenia (CST) ≥325 μm (zdefiniowana jako średnia grubość między wewnętrzną membraną ograniczającą i membraną Brucha w centralnej średnicy 1 mm siatki w badaniu wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej oraz wartość BCVA 25–73 liter na wykresie ETDRS (przybliżony odpowiednik Snellena 20/320–20/40);
- Brak wcześniejszego leczenia terapią anti-VEGF lub leczenie zakończone ≥3 miesiące przed pierwszą wizytą;

Kryteria wykluczenia:

- Brak obecnego leczenia lub brak wcześniejszego leczenia u chorych z cukrzycą, którzy rozpoczęli doustne lub wstrzykiwane przyjmowanie leków przeciwcukrzycowych lub insuliny <3 miesiące przed 1 dniem badania;
- Alergia lub nadwrażliwość na AFL lub którąkolwiek substancję pomocniczą, fluoresceinę lub jakiegokolwiek inne preparaty związane z leczeniem (np. środki dezynfekujące, znieczulające);
- Ciężka reakcja alergiczna lub reakcja anafilaktyczna na lek biologiczny lub znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik FAR lub na zastrzyki AFL, procedury leczenia związane z badaniem, krople rozszerzające lub którykolwiek z preparatów znieczulających i przeciwdrobnoustrojowych stosowanych przez chorego podczas badania;
- Aktywny rak w czasie ostatnich 12 miesięcy, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka in situ szyjki macicy, nieczerniakowego raka skóry i raka prostaty z wynikiem Gleasona ≤6 i stabilnym antygenem specyficznym dla prostaty przez >12 miesięcy;
- Ogólnoustrojowe leczenie podejrzenia lub czynnego zakażenia ogólnoustrojowego (bieżące stosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii może być dopuszczalne, ale musi być omówione z monitorem);
- Niewydolność nerek wymagająca przeszczepu nerki, hemodializy lub dializy otrzewnowej lub przewidywana konieczność hemodializy lub dializy otrzewnowej w dowolnym momencie badania;
- Inna choroba w wywiadzie, inne niecukrzycowe zaburzenia metaboliczne, wyniki badania fizykalnego, aktualne kliniczne wyniki badań laboratoryjnych lub wyniki laboratoryjne w wywiadzie dające uzasadnione podejrzenie o stan, który jest przeciwwskazaniem do stosowania FAR lub AFL lub który może wpływać na interpretację wyników badania lub sprawia, że chory jest narażony na wysokie ryzyko powikłań leczenia w opinii badacza;
- Niekontrolowane nadciśnienie krwi (zdefiniowane jako skurczowe >180 mmHg i /lub rozkurczowe >100 mmHg w spoczynku);
- Udar mózgu (udar naczyniowy mózgu) lub zawał mięśnia sercowego <6 miesięcy przed 1 dniem badania;
- Ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas badania;
- Udział w innym badaniu klinicznym, które obejmuje leczenie dowolnym lekiem lub urządzeniem (z wyjątkiem witamin i suplementów diety) <3 miesiące przed 1 dniem badania;
- Niezdolność do przestrzegania procedur badania;
- Podawanie ogólnoustrojowych metod leczenia proangiogenne, takich jak leczenie oparte na VEGF niedokrwienia obwodowego lub wiesńcowego (np. niedokrwienie kończyn lub zawał mięśnia sercowego) <3 miesiące lub 5 okresów półtrwania przed 1 dniem badania;
- Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa wysokiego ryzyka w badanym oku;
- Trakcyjne odwarstwienie siatkówki, zwłóknienie przedsiatkówkowe, trakcja szklistkowo-płamkowa lub błona nadsiatkówkowa obejmująca dołek lub zakłócająca strukturę płamki w badanym oku;
- Aktywna rubeoza, niekontrolowana jaskra, odwarstwienia siatkówki lub otworu płamki (etap 3 lub 4) w wywiadzie, afakia lub wszczepienie soczewki wewnątrzgałkowej do przedniej komory;
- Leczenie terapią anti-VEGF, fotokoagulacją panretinalną lub laserem płamki w czasie <3 miesiące przed 1 dniem badania;

RHINE [Wykoff 2022]

- Operacja zaćmy lub leczenie powikłań operacji zaćmy za pomocą sterydów lub laserowej kapsułotomii YAG w czasie <3 miesiące przed 1 dniem badania oraz każda inna operacja wewnątrzgałkowa (np. przeszczep rogówki, filtracja jaskry, witrektomia pars plana lub radioterapia);
- Leczenie kortykosteroidami dożklistkowymi lub okołogałkowymi lub stosowanie leczniczych implantów wewnątrzgałkowych, w tym produktu leczniczego Ozurdex® w czasie <6 miesięcy przed 1 dniem badania;
- Stosowanie implantów produktu leczniczego Iluvien® przed 1 dniem badania;
- Leczenie innych chorób siatkówki, które mogą prowadzić do obrzęku plamki;

Dodatkowe uzupełniające kryteria wykluczenia obejmowały oczne kryteria wykluczenia dla oka niebadanego, kryteria wykluczenia dla obu oczu oraz kryteria wykluczenia dla oczu ze współistniejącymi schorzeniami.

Dane demograficzne

Parametr		FAR (co 8 tygodni)	FAR (PTI)	AFL (co 8 tygodni)
Liczba chorych, n		317	319	315
Wiek, średnia (SD) [lata]		62,5 (10,1)	61,6 (10,1)	62,3 (10,1)
Mężczyźni; n (%)		194 (61,2)	199 (62,4)	186 (59,0)
Region geograficzny, n (%)	USA i Kanada	110 (34,7)	111 (34,8)	109 (34,6)
	Azja ⁴¹	29 (9,1)	29 (9,1)	26 (8,3)
	Reszta świata ⁴²	178 (56,2)	179 (56,1)	180 (57,1)
Rasa/ pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	250 (78,9)	249 (78,1)	253 (80,3)
	Azjaci	34 (10,7)	36 (11,3)	32 (10,2)
	Czarna lub Afroamerykanie	18 (5,7)	23 (7,2)	24 (7,6)
	Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)
	Rdzenni hawajczycy lub mieszkańcy wysp Pacyfiku	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hiszpanie/ Latynosi, n (%)		56 (17,7)	78 (24,5)	67 (21,3)
BMI, średnia (SD), kg/m ²		30,5 (6,1)	29,9 (5,7)	30,1 (6,1)
Początkowa wartość HbA _{1c} , średnia (SD)	[%]	7,6 (1,2)	7,7 (1,2)	7,7 (1,2)
	[mmol/mol]	60,0 (12,6)	61,0 (12,8)	60,0 (13,1)

⁴¹ obejmuje Chiny, Hongkong, Japonię, Singapur, Koreę Południową, Tajwan i Tajlandię

⁴² obejmuje Argentynę, Australię, Austrię, Belgię, Brazylię, Bułgarię, Czechy, Danię, Francję, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Meksyk, Holandię, Nową Zelandię, Peru, Polskę, Portugalię, Rosję, Słowację, Republikę Południowej Afryki, Hiszpanię, Szwajcarię, Turcję, Ukrainę i Wielką Brytanię

RHINE [Wykoff 2022]				
Cukrzyca typu 2, n (%)		297 (93,7)	300 (94,0)	298 (94,6)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mm Hg]		137,0 (15,6)	138,1 (15,6)	137,6 (17,3)
Parametry związane z okiem	Wartość BCVA średnia (SD) [litery ETDRS]	61,9 (10,1)	62,5 (9,3)	62,1 (9,4)
	CST, średnia (SD) [µm]	466,2 (119,4)	471,3 (127,0)	477,3 (129,4)
	Niedokrwienie plamki, n (%)	126 (39,7)	138 (43,3)	132 (41,9)
	Wyciek plamki, n (%)	300 (94,6)	309 (96,9)	299 (94,9)
	Czas od diagnozy DME, średnia (SD) [miesiące]	18,9 (32,2)	20,7 (33,0)	20,3 (37,1)
	Chorzy nieleczeni wcześniej terapią anti-VEGF, n (%)	254 (80,1)	255 (79,9)	248 (78,7)
	Chorzy leczeni wcześniej terapią anti-VEGF, n (%)	63 (19,9)	64 (20,1)	67 (21,3)
	Czas, jaki upłynął od podania ostatniej dawki anti-VEGF, średnia (SD) [miesiące]	20,7 (20,8)	15,5 (19,5)	19,9 (17,4)
	Posiadanie implantu soczewki, n (%)	234 (73,8)	244 (76,5)	239 (75,9)
Status ETDRS-DRSS	Retinopatia cukrzycowa nieobecna lub wątpliwa; łagodna do umiarkowanej NPDR (ETDRS-DRSS poziom 10/12, 14/20, 35, 43), n (%)	183 (57,7)	178 (55,8)	180 (57,1)
	Umiarkowana do ciężkiej NPDR (ETDRS-DRSS poziom 47, 53), n (%)	109 (34,4)	99 (31,0)	105 (33,3)
	PDR (ETDRS-DRSS poziom 61, 65, 71/75), n (%)	20 (6,3)	37 (11,6)	20 (6,3)
	Nie można ocenić (ETDRS-DRSS poziom 90), n (%)	2 (0,6)	5 (1,6)	2 (0,6)
	Brakujące dane, n (%)	3 (0,9)	0 (0,0)	5 (1,6)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: FAR PTI FAR doszkliskowo w dawce 6 mg co 4 tygodnie do 20 tygodnia (sześć wstrzyknięć), a następnie co 8 tygodni do 96 tygodnia;</p> <p>Grupa PTI: FAR do ciała szklistego w dawce 6 mg co 4 tygodnie do 12 tygodnia (cztery wstrzyknięcia), aż do pierwszego osiągnięcia CST < 325 µm w 12 tygodniu lub po nim, a następnie regulowane dawkowanie (od 4 do maksymalnie 16 tygodni) do 96 tygodnia;</p> <p>Interwencja kontrolna: AFL Q8W AFL doszkliskowo w dawce 2 mg co 4 tygodnie do 16 tygodnia (5 wstrzyknięć), następnie co 8 tygodni do 96 tygodnia.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				

RHINE [Wykoff 2022]

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ocena BCVA, w tym zmiana BCVA względem wartości początkowej – pierwszorzędowy punkt końcowy oraz częstość zmiany BCVA;
- częstość dawkowania;
- zmiany strukturalne, w tym zmiana CST, DME oraz obecność płynu SRF i IRF;
- wynik w skali NEI VFQ-25;
- wynik w skali ETDRS-DRSS;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- dane przedstawione łącznie dla badań *YOSEMITE* i *RHINE* (ang. *pooled*);
- dane dotyczące farmakokinetyki i immunogenności;
- wyniki dla ramienia FAR Q8W (w ramieniu FAR Q8W pierwsze 4 dawki były zgodne z ChPL, jednak zgodnie z zasadami ekstrakcji dane przedstawiono dla najdłuższego okresu obserwacji);
- znaczne odchylenia od protokołu zgłoszone do 48. tygodnia;
- zdarzenia niepożądane, które nie występowały w żadnej z grup terapeutycznych w równocześnie w badaniu *YOSEMITE* i *RHINE*;

Punkty końcowe nie zostały uwzględnione w analizie ponieważ nie są odpowiednie do porównania skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem komparatora.

13.8.2.3. Badanie **BOULEVARD**

BOULEVARD [Sahni 2019]
METODYKA
<p>Badanie: prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, aktywnie kontrolowane, fazy 2;</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, w momencie włączenia do badania chorzy nieleczeni terapią anti-VEGF zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do trzech grup: FAR 6 mg; FAR 1,5 mg oraz RAN 0,3 mg. Chorzy leczeni terapią anti-VEGF zostali przydzieleni w stosunku 1:1 do dwóch grup: FAR 6 mg oraz RAN 0,3 mg. Randomizacja została przeprowadzona za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IxRS). Randomizacja została przeprowadzona ze stratyfikacją według wyjściowej najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), poprzedniego leczenia anti-VEGF oraz leczenia laserem plamki;</p> <p>Zaślepienie: tak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, chorzy, personel ośrodka badawczego, eksperci oceniający BCVA, dostawcy, personel centralnego centrum czytania oraz sponsor i jego agenci zostali zaślepieni do zadań związanych z leczeniem chorych;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak; z 229 chorych zrandomizowanych do badania wykluczono 39 (17,0%) z czego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W grupie chorych nieprzyjmujących wcześniej terapii anti-VEGF ze 168 zrandomizowanych wykluczono 5 (3,0%) chorych przed przystąpieniem do leczenia; • W grupie chorych nieprzyjmujących wcześniej terapii anti-VEGF ze 168 zrandomizowanych wykluczono 26 (15,5%) chorych po przystąpieniu do leczenia, z czego: <ul style="list-style-type: none"> • W grupie przyjmującej FAR w dawce 6 mg z 55 zrandomizowanych wykluczono 9 (16,4%) chorych, w tym 1 (11,1%) chorego z powodu zgonu; 3 (33,3%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji; 2 (22,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; 3 (33,3%) chorych z innych powodów; • W grupie przyjmującej FAR w dawce 1,5 mg z 54 zrandomizowanych wykluczono 5 (9,3%) chorych, w tym 1 (20,0%) chorego z powodu zgonu; 1 (20,0%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; 3 (60,0%) chorych z innych powodów; • W grupie przyjmującej RAN z 59 zrandomizowanych wykluczono 12 (20,3%) chorych, w tym 2 (16,7%) chorych z powodu zgonu; 2 (16,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji; 2 (16,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; 2 (16,7%) chorych z powodu decyzji lekarza; 4 (33,3%) chorych z innych powodów; • W grupie chorych przyjmującej wcześniej terapię anti-VEGF z 61 zrandomizowanych wykluczono 8 (13,1%) chorych, z czego: <ul style="list-style-type: none"> • W grupie przyjmującej FAR w dawce 6 mg z 29 zrandomizowanych wykluczono 5 (17,2%) chorych, w tym 1 (20,0%) chorego z powodu zgonu; 1 (20,0%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji; 3 (60,0%) chorych z innych powodów; • W grupie przyjmującej RAN z 31 zrandomizowanych wykluczono 3 (9,7%) chorych, w tym 1 (33,3%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji; 1 (33,3%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; 1 (33,3%) chorego z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak; pierwotna i wtórna analiza skuteczności oparta była na wynikach populacji ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>) i obejmowała wszystkich chorych nieleczonych wcześniej anti-VEGF, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej FAR lub RAN. Chorzy leczeni wcześniej anti-VEGF zostali włączeni do oddzielnej analizy z uwzględnieniem populacji ITT. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę FAR;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland;</p> <p>Liczba ośrodków: 59 (Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: 36 tygodni (okres leczenia 20 tygodni; okres obserwacji 16 tygodni);</p> <p>Analiza statystyczna: Wielkość próby zapewniła około 80% mocy do wykrycia rzeczywistej różnicy 5 liter ETDRS przy jednostronnym przedziale ufności 10% (przy założeniu SD 11 liter ETDRS oraz wskaźnika nieukończenia badania na poziomie 10%). Minimalna wykrywalna różnica wynosiła około 3 liter ETDRS. Analiza dla pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności dla zmiany BCVA względem BL przeprowadzono przy użyciu modelu liniowego. Korekta błędów typu I dla wielokrotnego testowania nie została przeprowadzona. Wszystkie drugorzędowe punkty końcowe dla zmiennych ciągłych analizowano przy użyciu tego samego modelu liniowego, który był używany dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Dokładny test Fishera został użyty do</p>

BOULEVARD [Sahni 2019]

porównań między 2 ramionami, gdy uogólnione modele równań estymacyjnych nie były zbieżne. W celu oceny trwałości działania FAR w porównaniu z RAN w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia wykorzystano estymator Kaplana-Meiera. Punkty końcowe czasu do wystąpienia zdarzenia badano za pomocą dwustronnego, stratyfikowanego testu log-rank. Cenzurę danych stosowano w przypadku wycofania się chorego z badania lub po zakończeniu badania w 36. tygodniu;

Podęście do testowania hipotezy: superiority

POPULACJA

Kryteria włączenia:

Kryteria ogólne:

- Wiek >18 r.ż;
- Rozpoznanie cukrzycy (typu 1 lub 2), zgodnie z definicją WHO i / lub ADA;
- Zdolność i chęć do wyrażenia pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu oraz przestrzeganie protokołu badania;
- Wyrażenie zgody na powstrzymanie się od kontaktów seksualnych lub stosowanie dopuszczalnej metody antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń wynoszący <1% rocznie) przez kobiety w wieku rozrodczym w czasie leczenia;
- Wyrażenie zgody na stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji w czasie leczenia oraz przez ≥4 tygodnie po podaniu ostatniej dawki badanego leku;
- Zapewnienie braku udziału w innym badaniu klinicznym w trakcie trwania badania;

Kryteria związane z badanym okiem:

- Obrzęk płamki związany z DR zdefiniowany jako pogrubienie płamki widoczne w badaniu SD-OCT obejmujące środek płamki;
- Zmniejszone VA przypisywane głównie DME, z wynikiem BCVA wynoszącym 73–24 litery (włącznie) na wykresach ETDRS (przybliżony odpowiednik Snellena 20/320–20/40) w 1 dniu badania;
- Przejrzyste pole oczne i odpowiednie rozszerzenie źrenic umożliwiające uzyskanie dobrej jakości obrazów siatkówki w celu potwierdzenia rozpoznania.

Kryteria wykluczenia:

Kryteria związane z badanym okiem:

- Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa wysokiego ryzyka;
- Fotokoagulacja panretinalna przed 1. dniem badania lub fotokoagulacja laserowa płamki w czasie ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- Stosowanie implantów Iluvien® lub Ozurdex® przed 1. dniem badania;
- Leczenie terapią anti-VEGF lub leczenie kortykosteroidami doawkowymi lub okołogałkowymi w czasie <3 miesiące przed pierwszą wizytą;
- Wcześniejsze leczenie osoczem bogatopłytkowym;
- Operacyjne usunięcie jaskry lub operacja witreoretinalna w wywiadzie;
- Operacja zaćmy lub leczenie powikłań operacji zaćmy za pomocą sterydów w czasie <3 miesiące przed 1. dniem badania;
- Niekontrolowana jaskra;
- Rubeoza w badanym oku;
- Każda choroba oka inna niż DME (obecna lub w wywiadzie), która może zakłócać ocenę płamki lub wpływać na widzenie centralne w badanym oku;
- Obecny stan oka, który w opinii badacza spowodowałby brak poprawy ostrości widzenia w wyniku ustąpienia obrzęku płamki;
- Aktywne zakażenie badanego oka lub aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe (stopień śladowy lub wyższy) w 1 dniu badania;

Kryteria związane z niebadanym okiem:

- Leczenie anti-VEGF lub stan siatkówki, który w opinii badacza może wymagać leczenia anti-VEGF w czasie < 7 dni przed 1. dniem badania;

Kryteria ogólne:

- Ogólnoustrojowe leczenie anti-VEGF w czasie 6 miesięcy przed 1. dniem badania;

BOULEVARD [Sahni 2019]

- Poważna choroba lub zabieg chirurgiczny w czasie 1 miesiąca przed 1. dniem badania lub choroba gorączkowa w czasie 1 tygodnia przed 1. dniem badania;
- Udar lub zawał mięśnia sercowego w czasie 12 miesięcy przed 1. dniem badania;
- Niekontrolowane ciśnienie krwi (zdefiniowane jako skurczowe >180 mmHg i /lub rozkurczowe >100 mmHg w spoczynku);
- Jakiegokolwiek leczenie przeciwnadciśnieniowe, które musi być stosowane nieprzerwanie w czasie ≥ 1 miesiąca przed 1. dniem badania;
- Wartość HbA_{1c} >12% podczas wizyty przesiewowej;
- Nieleczona cukrzyca lub rozpoczęcie terapii doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi lub insuliną w czasie 4 miesięcy przed 1. dniem badania lub przewidywana zmiana leków przeciw cukrzycowych w czasie trwania badania;
- Niewydolność nerek wymagająca przeszczepu nerki, hemodializy lub dializy otrzewnowej w czasie 6 miesięcy przed 1. dniem badania lub przewidywana konieczność hemodializy lub dializy otrzewnowej w dowolnym momencie badania;
- Inna choroba w wywiadzie, dająca uzasadnione podejrzenie o stan, który jest przeciwwskazaniem do stosowania badanego produktu lub który może wpływać na interpretację wyników badania lub sprawia, że chory jest narażony na wysokie ryzyko powikłań leczenia w opinii badacza;
- Ciąża lub karmienie piersią;
- Ogólnoustrojowe stosowanie kortykosteroidów w czasie < 1 miesiąc przed 1. dniem badania;
- Znana nadwrażliwość na aktywny komparator, fluoresceinę, dowolny składnik użytego preparatu, rozszerzające krople do oczu lub wszelkie stosowane środki znieczulające i krople przeciwdrobnoustrojowe;
- Wszelkie inne ograniczenia związane ze stosowaniem aktywnego komparatora;
- Leczenie badanym produktem medycznym w czasie 3 miesięcy przed 1. dniem badania;

Dane demograficzne

Parametr		FAR 6 mg	FAR 1,5 mg	RAN 0,3 mg
Liczba chorych nieleczonych anti-VEGF, n		53	54	59
Wiek, średnia (SD) [lata]		60,5 (9,1)	61,4 (7,7)	61,6 (9,5)
Mężczyźni; n (%)		33 (62,3)	19 (35,2)	37 (62,7)
Rasa, n (%)	Biała	39 (73,6)	42 (77,8)	49 (83,1)
	Azjaci	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Czarna lub Afroamerykanie	10 (18,9)	11 (20,4)	9 (15,3)
	Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski	2 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nieznana	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,7)
Hiszpanie/ Latynosi, n (%)		9 (17,0)	8 (14,8)	11 (18,6)
Wartość HbA _{1c} , średnia (SD) [%]		N=49 7,7 (1,8)	N=53 8,2 (1,6)	N=55 7,8 (1,6)
Długość trwania cukrzycy, średnia (SD) [lata]		14,5 (9,3)	15,6 (10,0)	14,0 (10,5)
Wartość BCVA	Ilość liter w ETDRS, średnia (SD)	N=51 60,0 (11,0)	60,9 (11,1)	N=58 61,2 (9,9)
	≥69 liter w ETDRS, n (%)	N=51 11 (21,6)	15 (27,8)	N=58 13 (22,4)

BOULEVARD [Sahni 2019]				
	<69 liter w ETDRS, n (%)	N=51 40 (78,4)	39 (72,2)	N=58 45 (77,6)
CST*, średnia (SD) [µm]		496,5 (135,0)	535,4 (163,1)	490,9 (139,0)
Status retinopatii cukrzycowej*, n (%)	Wątpliwa	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)
	Łagodna NPDR	5 (9,8)	5 (9,3)	5 (8,6)
	Umiarkowana NPDR	10 (19,6)	8 (14,8)	14 (24,1)
	Umiarkowanie ciężka NPDR	25 (49,0)	21 (38,9)	23 (39,7)
	Ciężka NPDR	9 (17,6)	16 (29,6)	15 (25,9)
	Łagodna PDR	1 (2,0)	1 (1,9)	1 (1,7)
	Umiarkowana PDR	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nie można ocenić	0 (0,0)	2 (3,7)	0 (0,0)
Parametr		FAR 6 mg		RAN 3 mg
Liczba chorych leczonych anti-VEGF, n		29		31
Wiek, średnia (SD) [lata]		61,5 (9,5)		63,5 (8,7)
Mężczyźni, n (%)		13 (44,8)		17 (54,8)
Rasa, n (%)	Biała	22 (75,9)		22 (71,0)
	Czarna lub Afroamerykanie	4 (13,8)		8 (25,8)
	Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0,0)		1 (3,2)
	Nieznana	3 (10,3)		0 (0,0)
Hiszpanie lub Latynosi, n (%)		7 (24,1)		4 (12,9)
Wartość HbA _{1c} , średnia (SD) [%]		7,7 (1,6)		7,8 (1,4)
Długość trwania cukrzycy, średnia (SD) [lata]		16,6 (12,0)		15,0 (8,4)
Długość trwania DME w badanym oku, średnia (SD) [lata]		N=28 3,3 (2,5)		2,4 (2,0)
Długość trwania DME w drugim oku, średnia (SD) [lata]		N=27 3,1 (2,7)		N=26 2,2 (2,0)
Czas od ostatniego leczenia anti-VEGF, średnia (SD) [miesiące]		15,9 (18,2)		9,5 (9,9)
Liczbawcześniejszych terapii anti-VEGF, n (%)	1	6 (20,7)		7 (22,6)
	2-3	4 (13,8)		5 (16,1)
	4-9	4 (13,8)		6 (19,4)
	≥10	1 (3,4)		3 (9,7)
	Nieznana	14 (48,3)		10 (32,3)
Wartość BCVA	liczba liter w ETDRS, średnia (SD)	58,6 (15,0)		62,0 (11,6)
	≥69 liter w ETDRS, n (%)	8 (27,6)		12 (38,7)
	<69 liter w ETDRS, n (%)	21 (72,4)		19 (61,3)
CST, średnia (SD) [µm]		465,7 (120,9)		485,5 (134,6)

BOULEVARD [Sahni 2019]			
Status retinopatii cukrzycowej, n (%)	Łagodna NPDR	4 (13,8)	3 (9,7)
	Umiarkowana NPDR	9 (31,0)	5 (16,1)
	Umiarkowanie ciężka NPDR	11 (37,9)	17 (54,8)
	Ciężka NPDR	3 (10,3)	4 (12,9)
	Łagodna PDR	1 (3,4)	2 (6,5)
	Brak danych	1 (3,4)	0 (0,0)
INTERWENCJA			
<p>Faza leczenia: Interwencja badana: FAR w dawce 6 mg co 4 tygodnie przez 20 tygodni; Interwencja kontrolna: RAN w dawce 0,3 mg co 4 tygodnie przez 20 tygodni; Interwencja nieuwzględniona w analizie: FAR 1,5 mg co 4 tygodnie przez 20 tygodni; Faza obserwacji: Podczas okresu obserwacji chorzy byli oceniani co 4 tygodnie pod kątem czasu do ponownego leczenia za pomocą pomiarów BCVA i CST. Chorzy otrzymywali pojedynczą dawkę 0,3 mg RAN i kończyli badanie, jeśli spełnione były oba następujące wcześniej określone kryteria ponownego leczenia: BCVA zmniejszyło się o ≥ 5 liter ETDRS z powodu DME w opinii badacza, a CST wzrosło o 50 μm lub więcej. BCVA i wartości CST w 24 tygodniu porównano z wartościami w 20 tygodniu. BCVA i wartości CST w 28, 32 i 36 tygodniu porównywano z wynikami w 24 tygodniu.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena BCVA, w tym zmiana BCVA względem wartości początkowej – pierwszorzędowy punkt końcowy oraz częstość zmiany BCVA; częstość dawkowania; zmiany strukturalne, w tym zmiana CST i FCPT, częstość zmiany CST, DME oraz objętość dołka plamki; wynik w skali ETDRS-DRSS; czas do nawrotu; profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> dane dotyczące farmakokinetyki i immunogenności; wyniki dla ramienia FAR w dawce 1,5 mg 			

* Dane przedstawiono dla 0,3 mg RAN, N=58; 1,5 mg FAR, N=54; 6,0 mg FAR, N=51.

13.9.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

43 [Redacted]
44 [Redacted]
45 [Redacted]

○ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

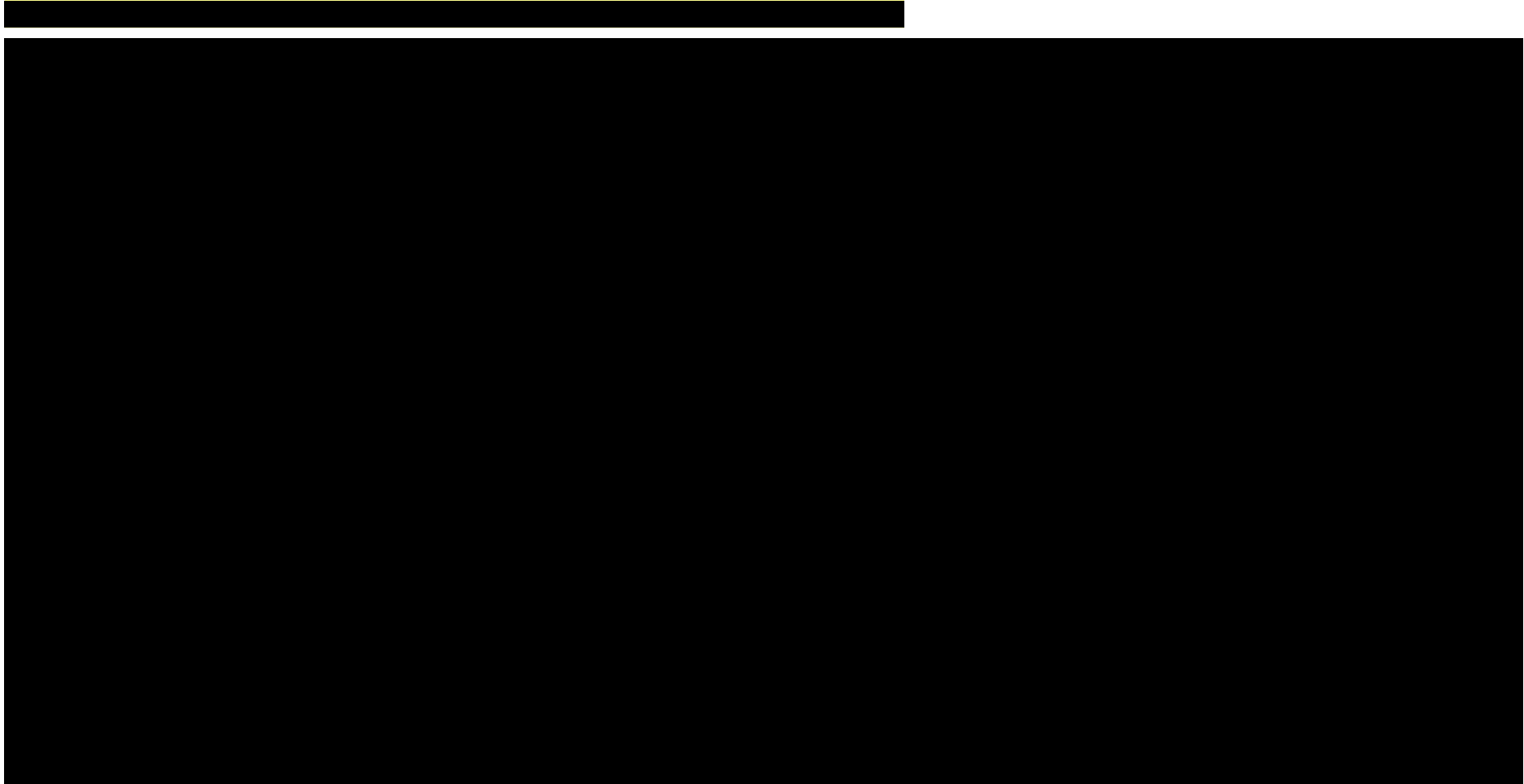
[REDACTED]

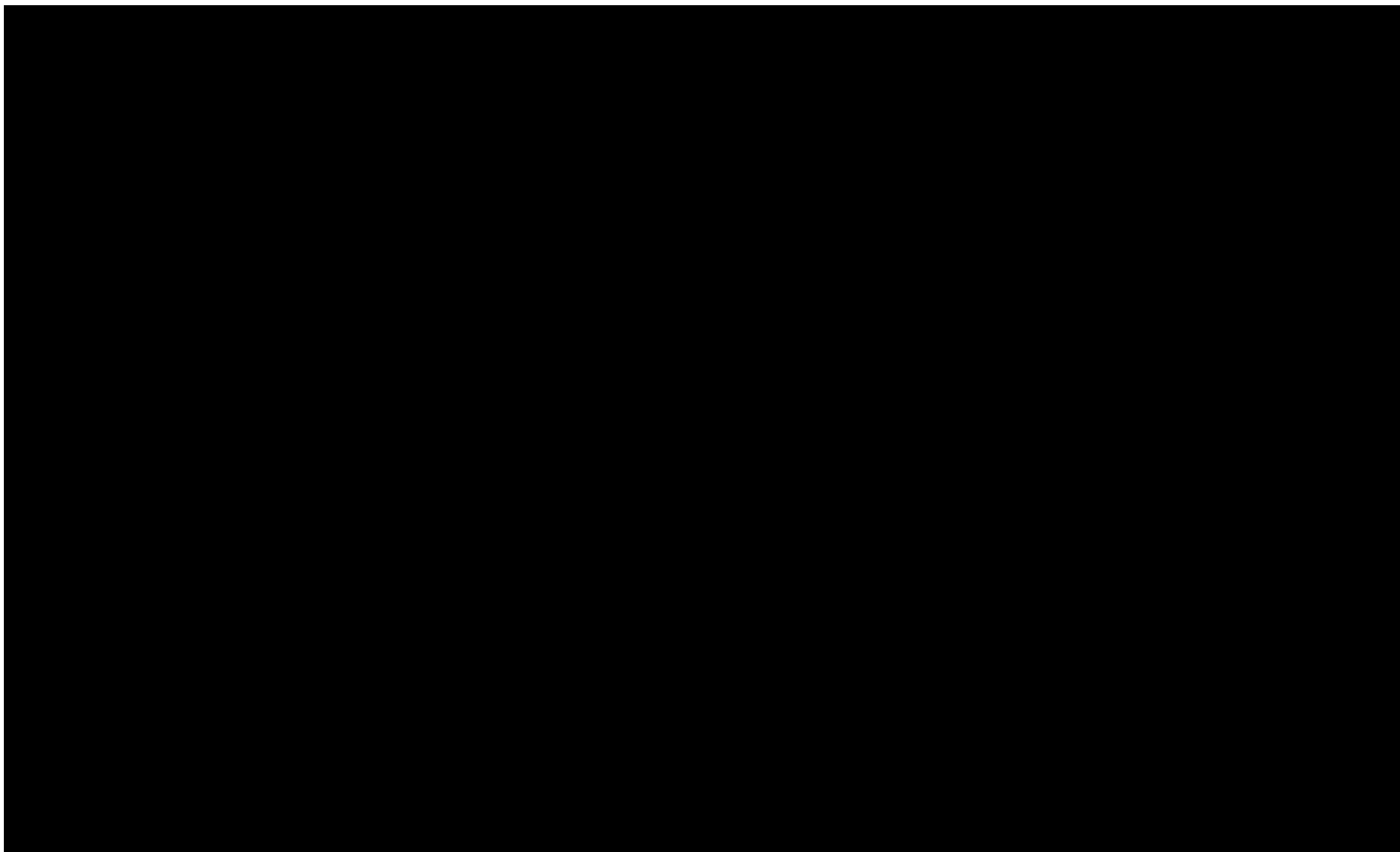
[REDACTED]

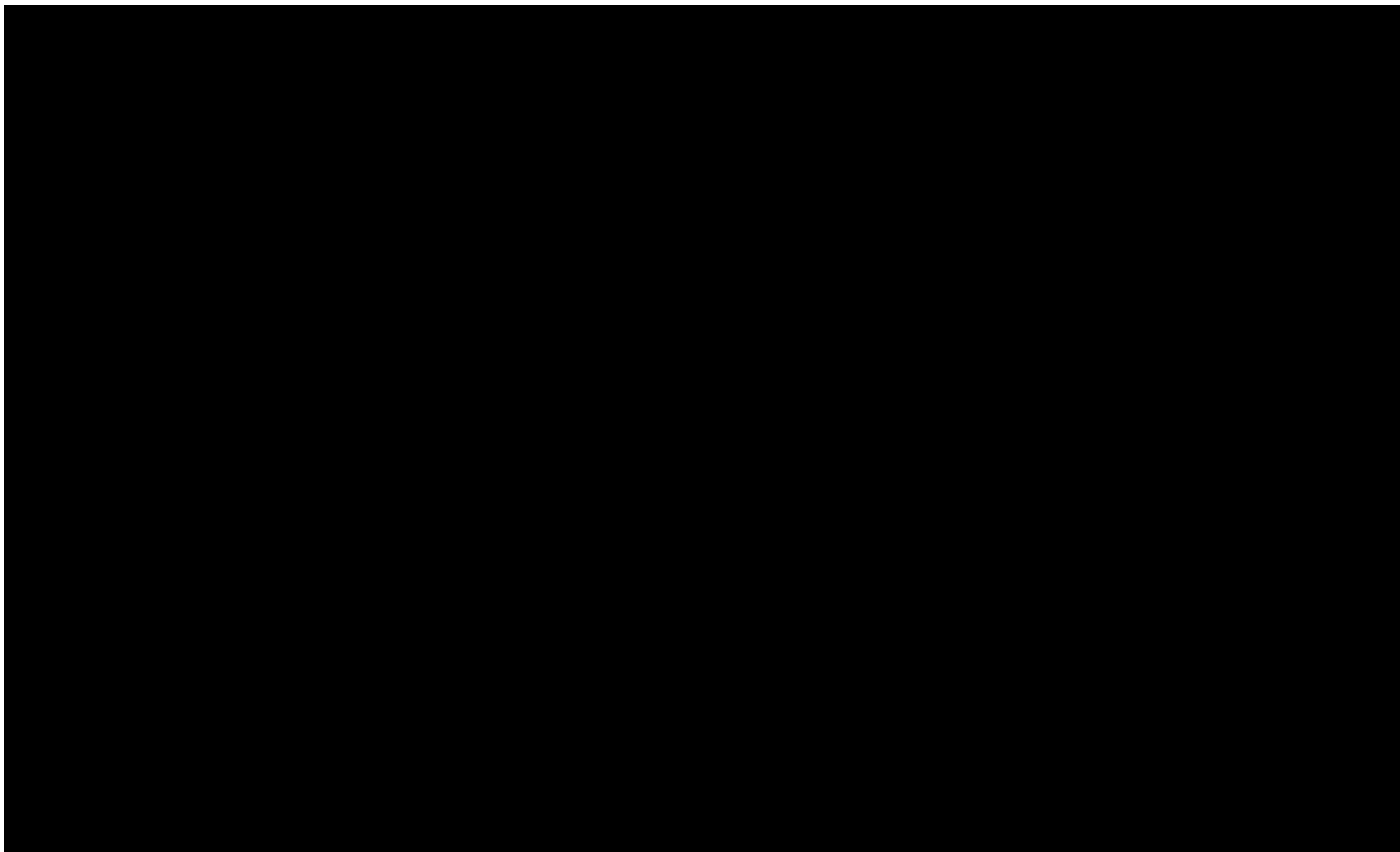
13.10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy [REDACTED]

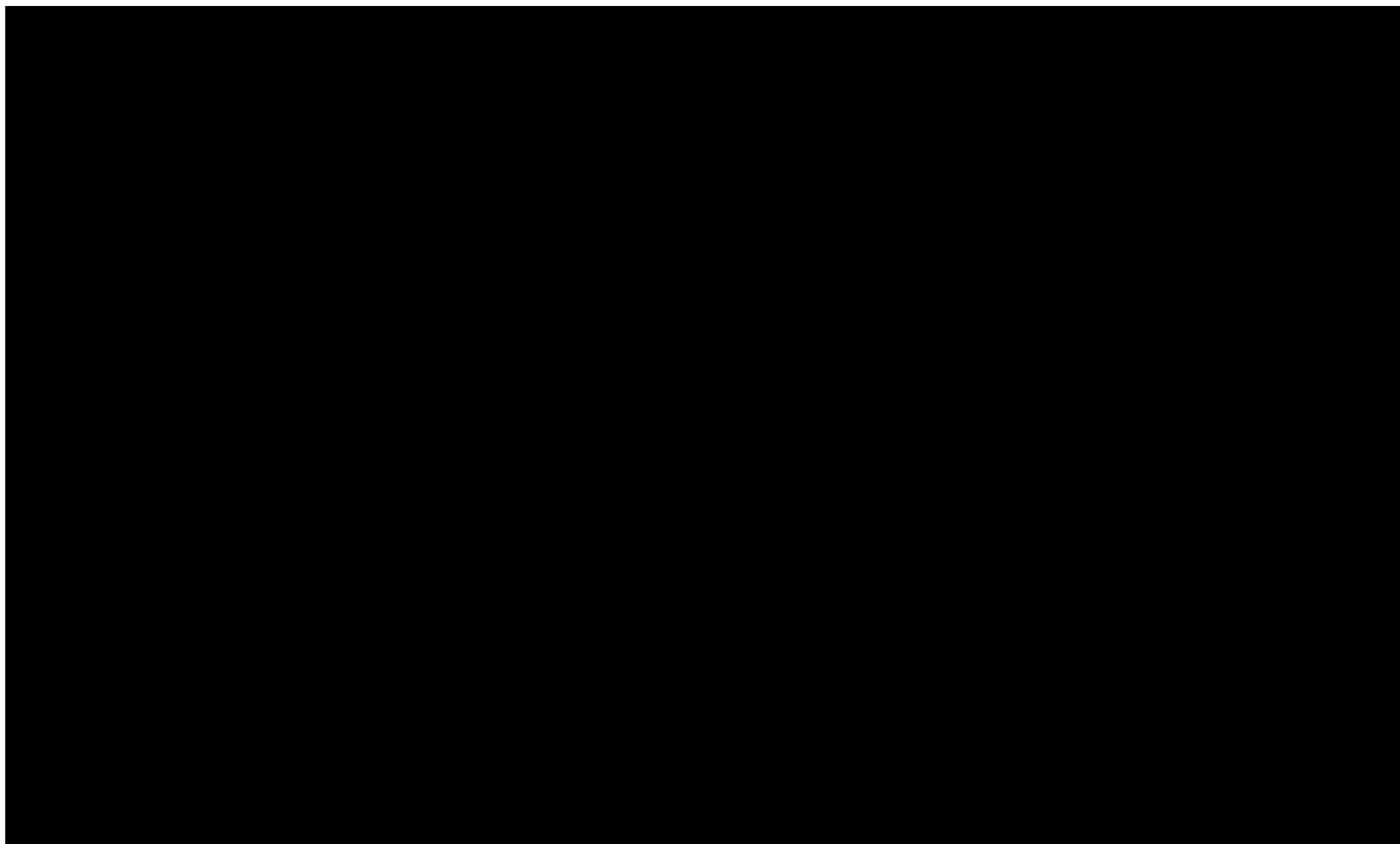
13.10. 

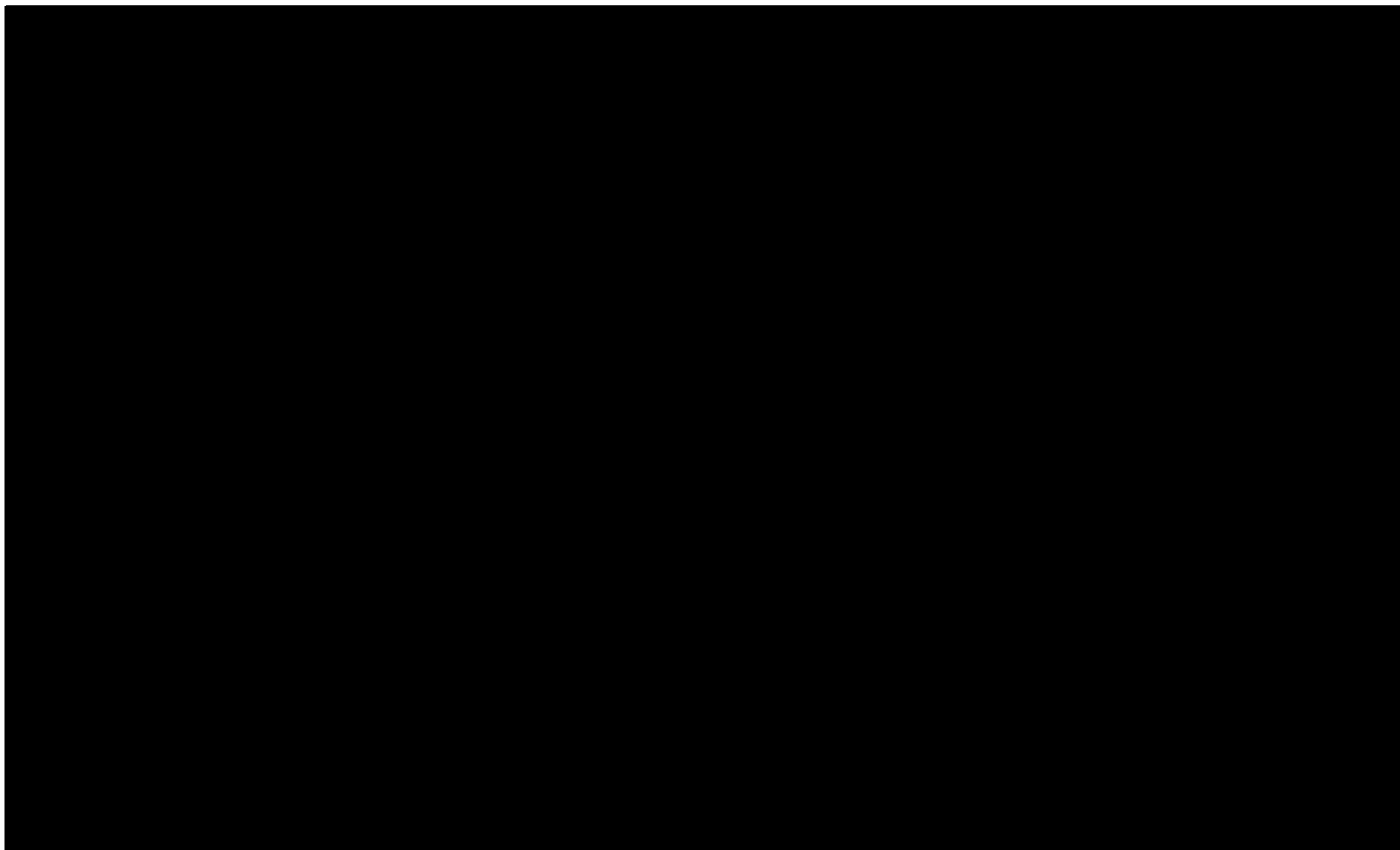
Tabela 104.











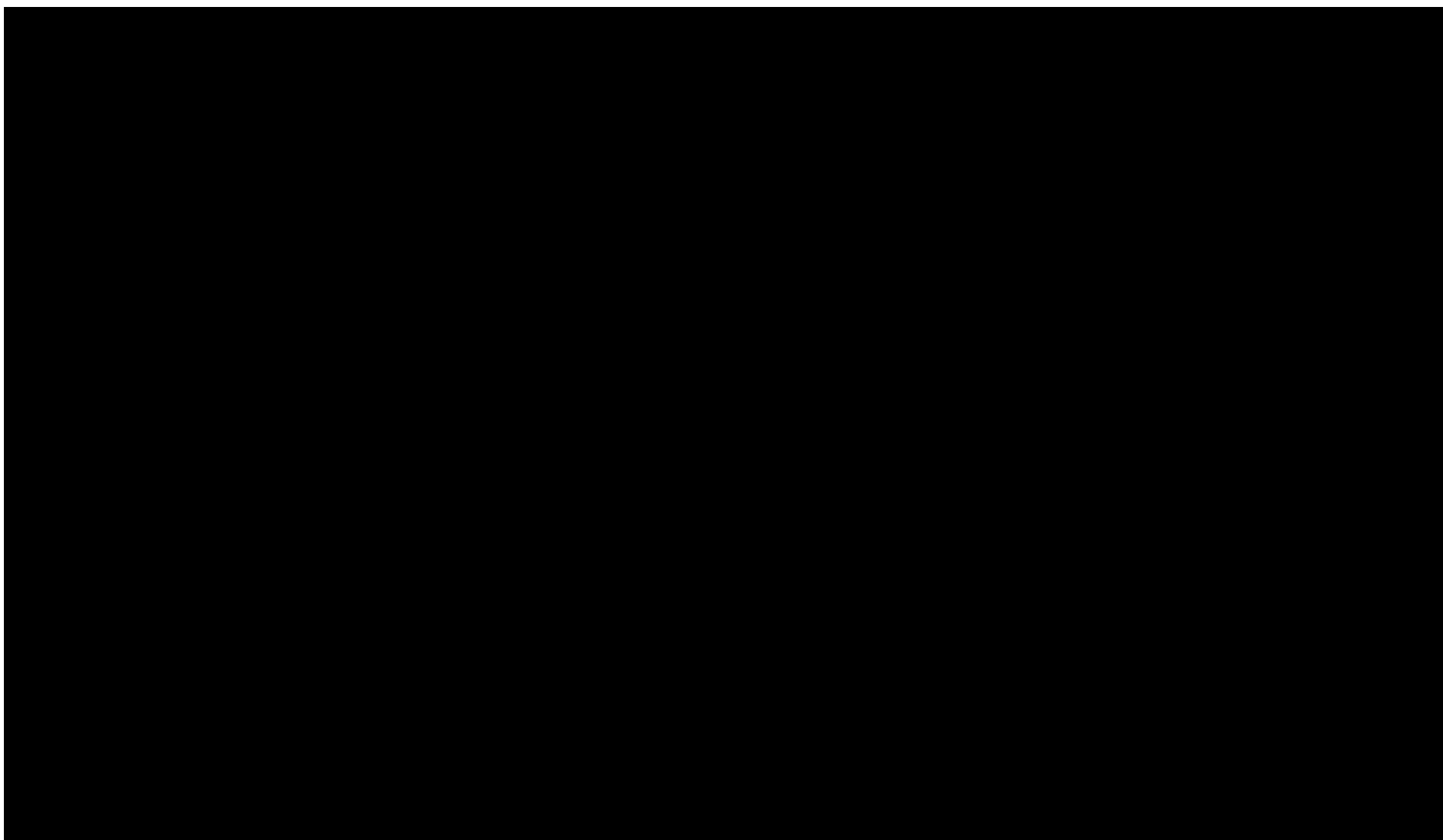
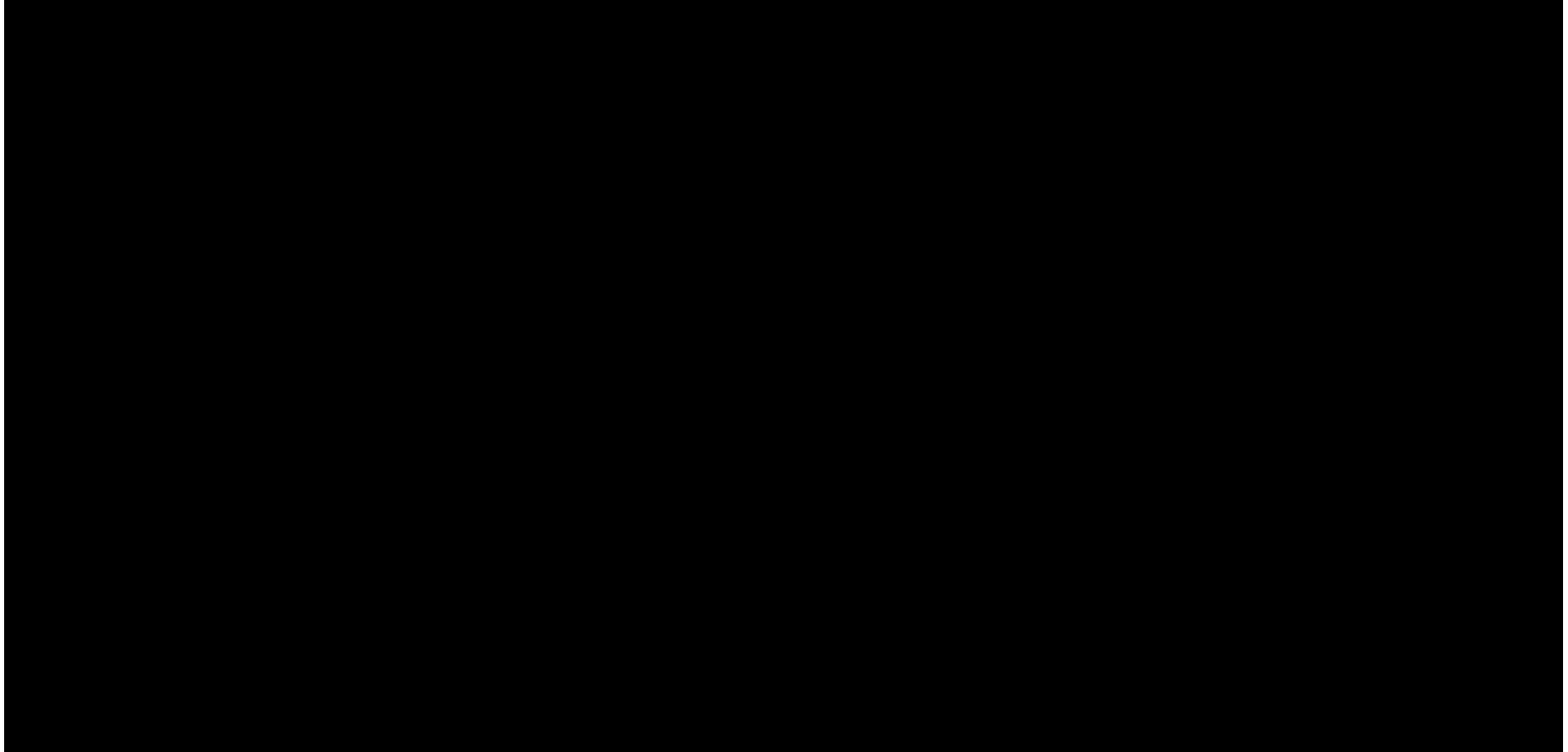


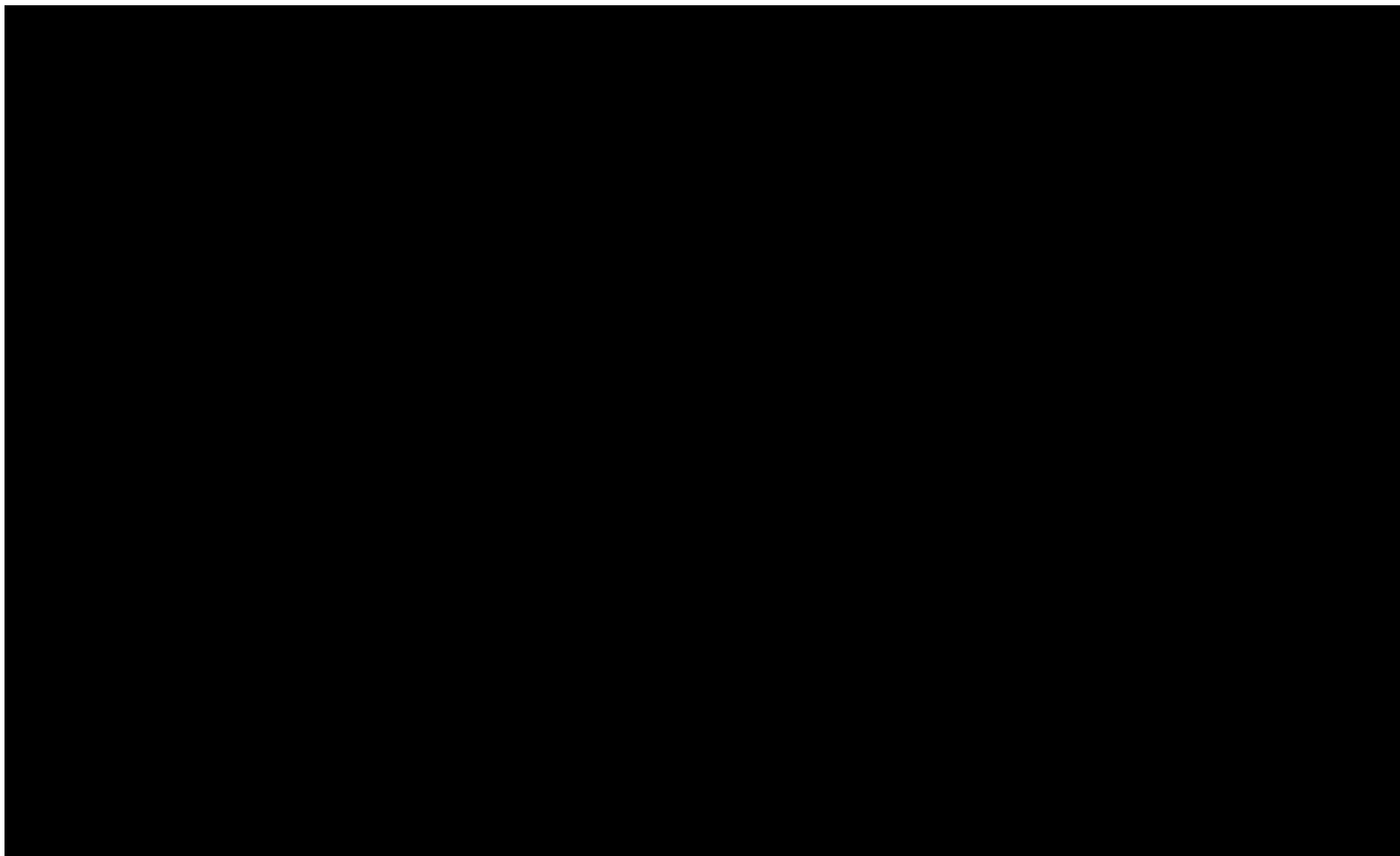
Tabela 105.

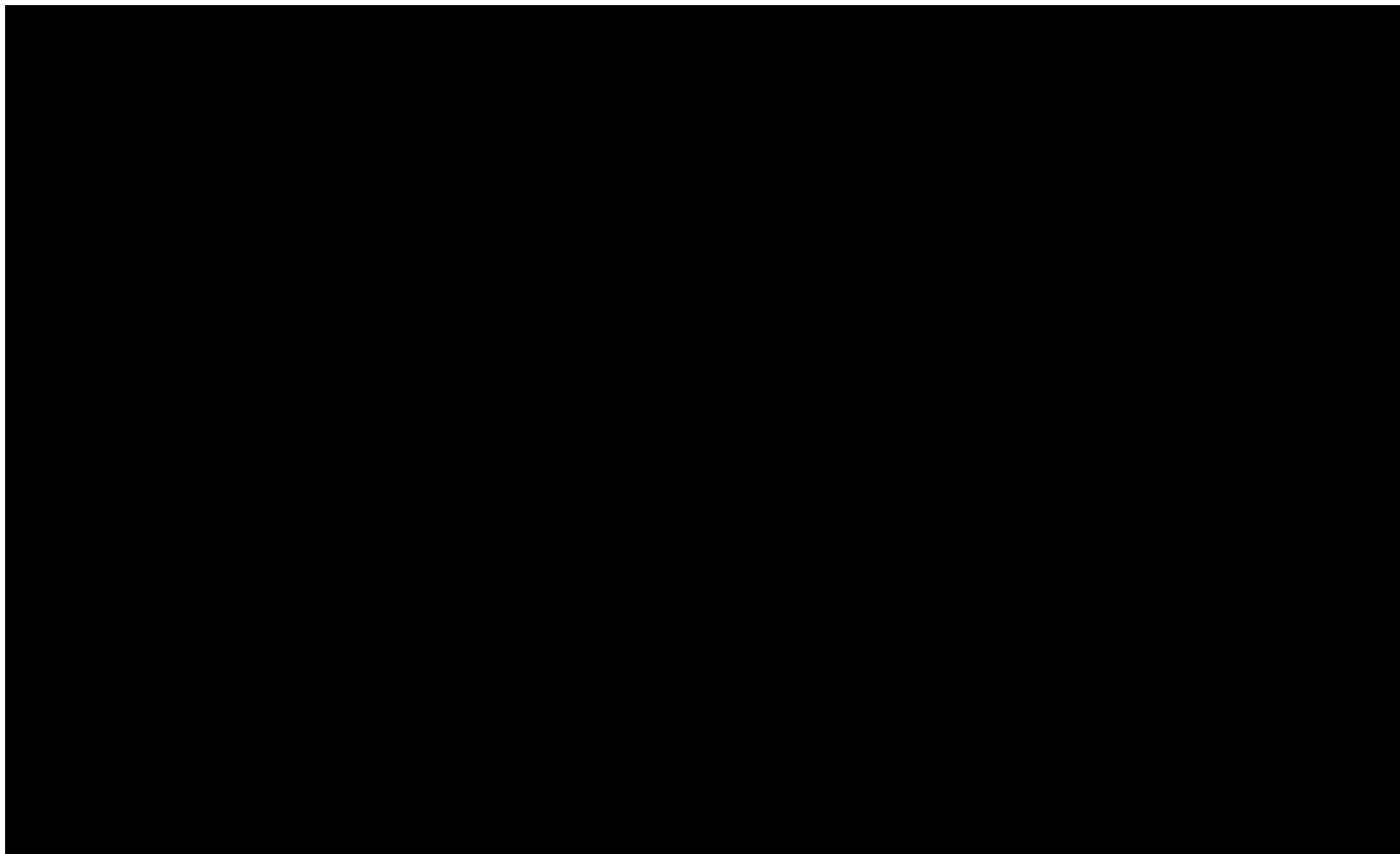


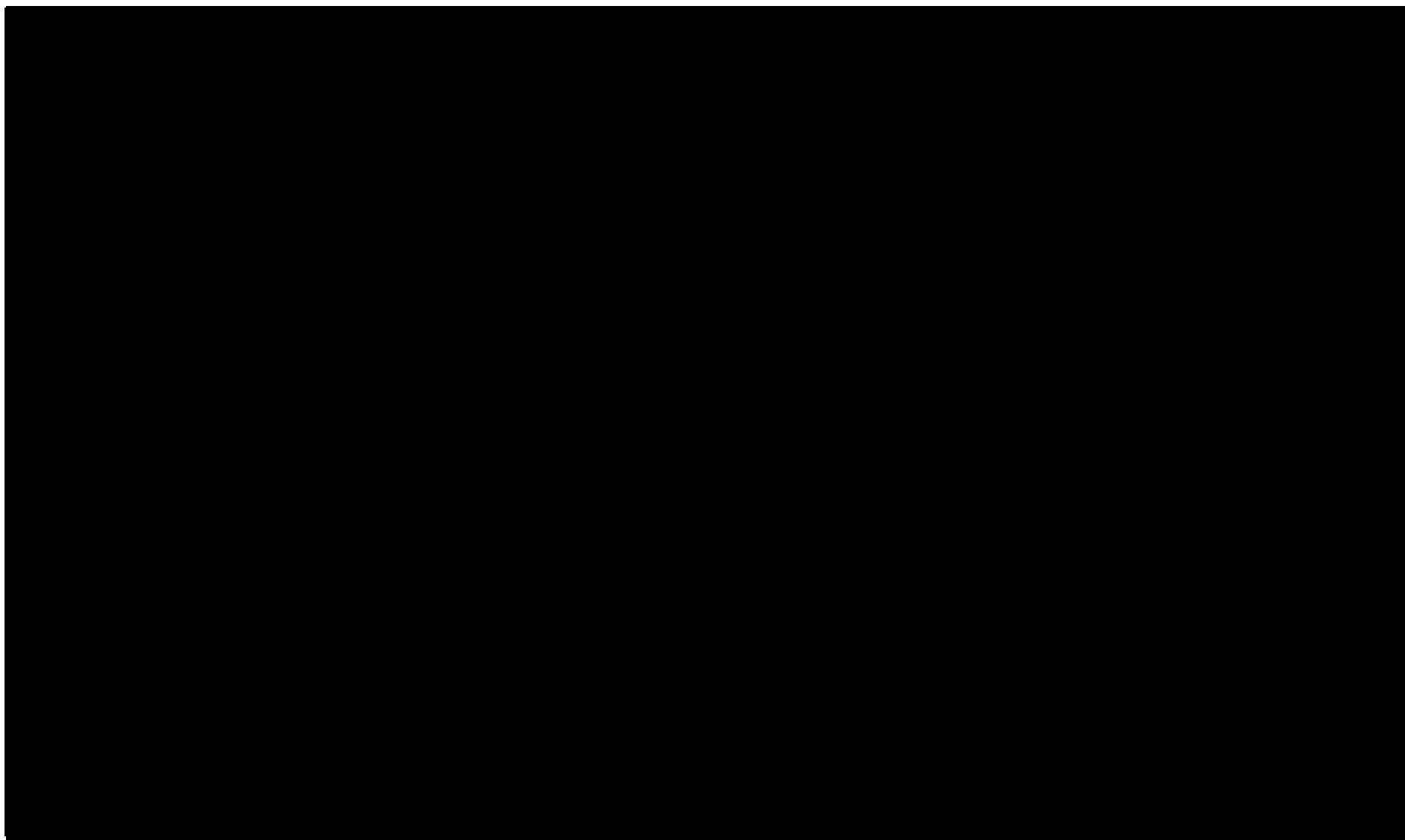
46 

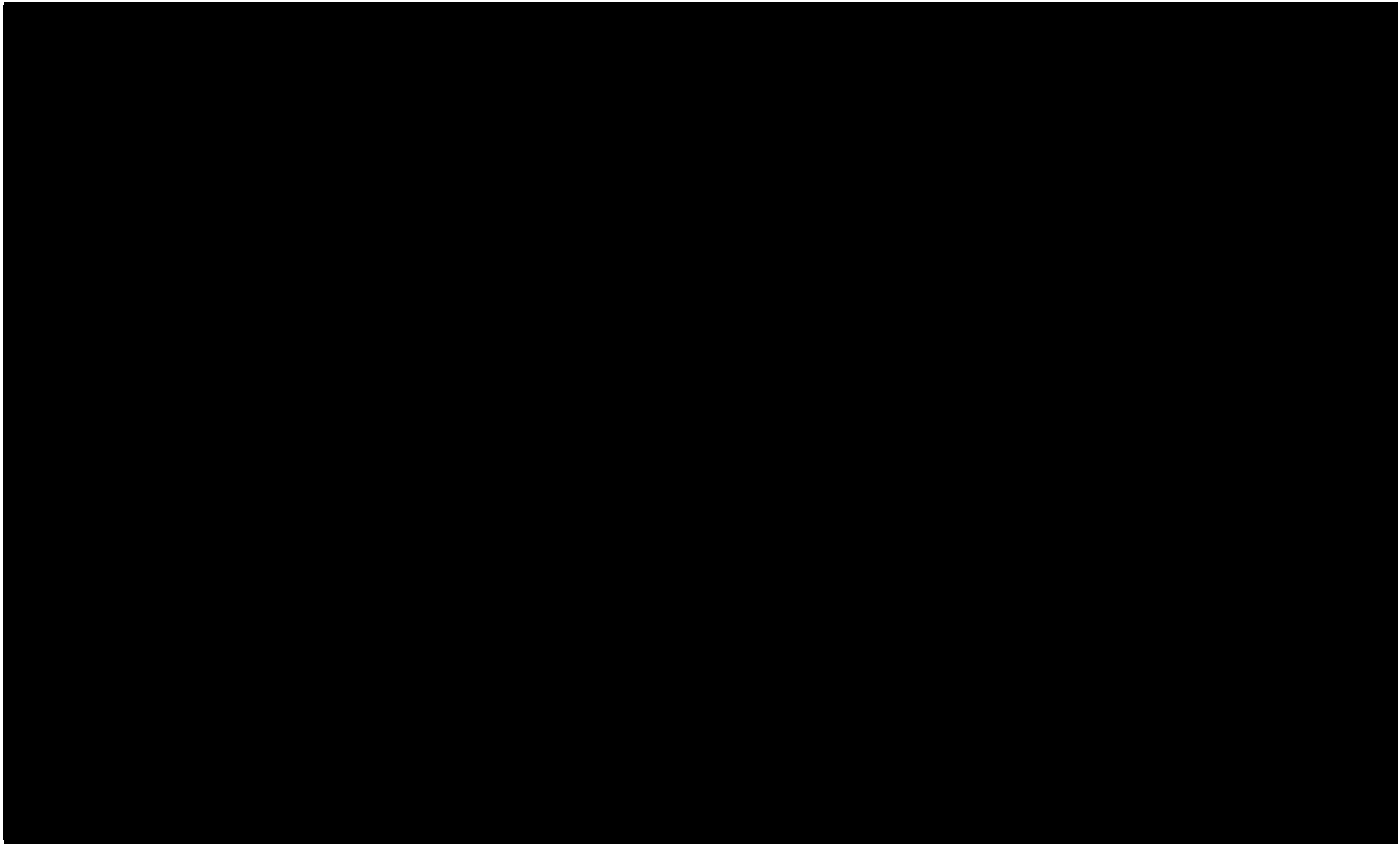


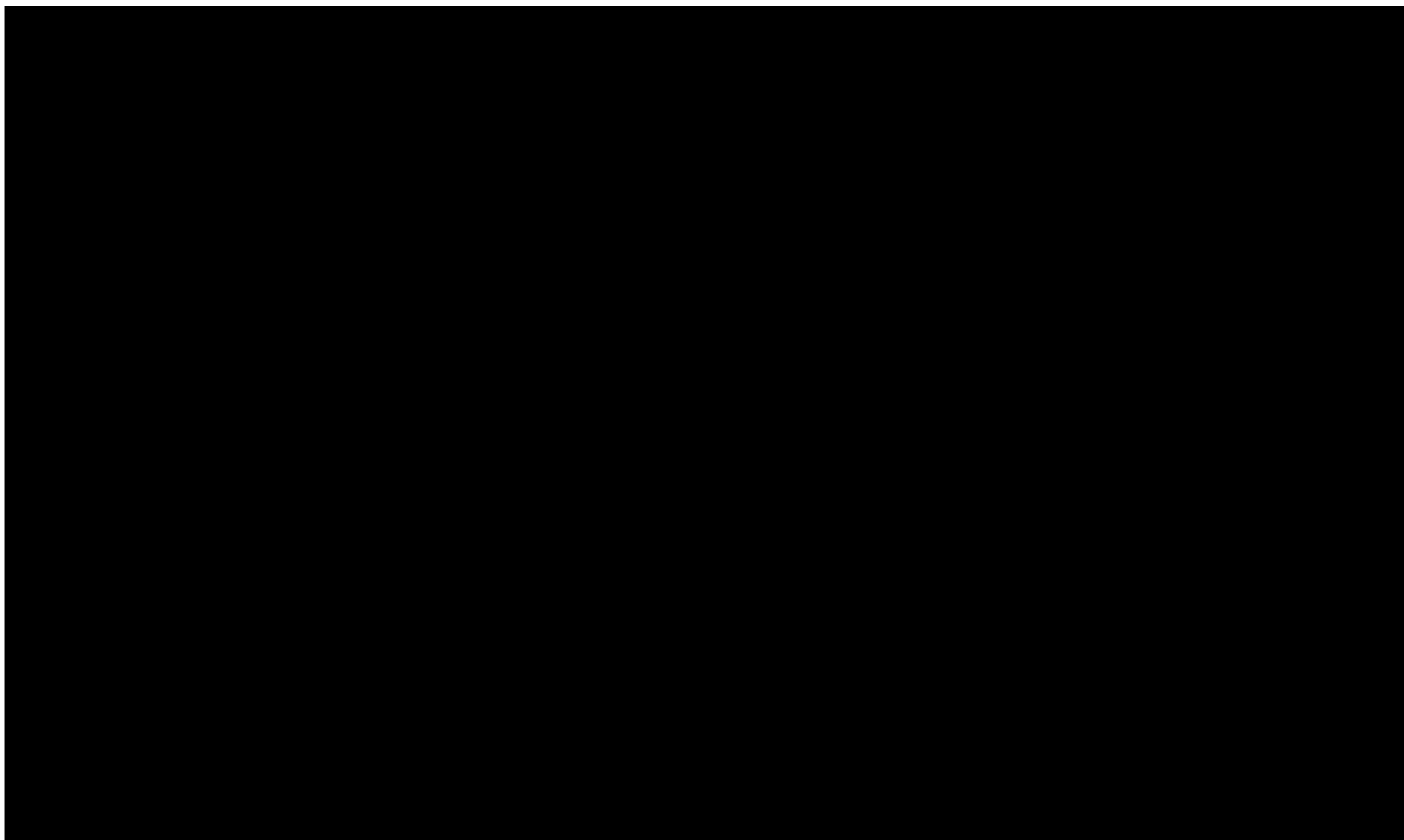
47 

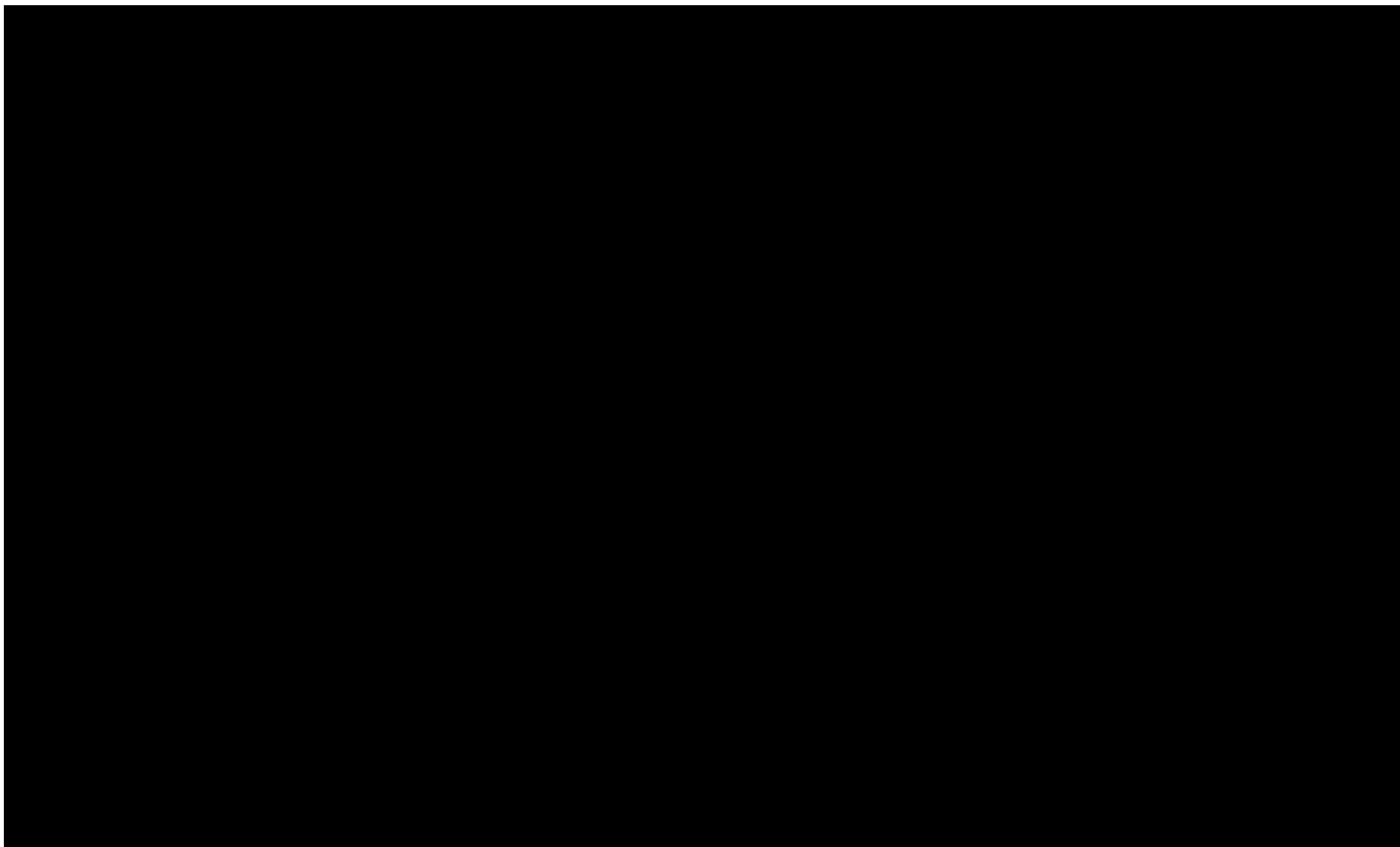


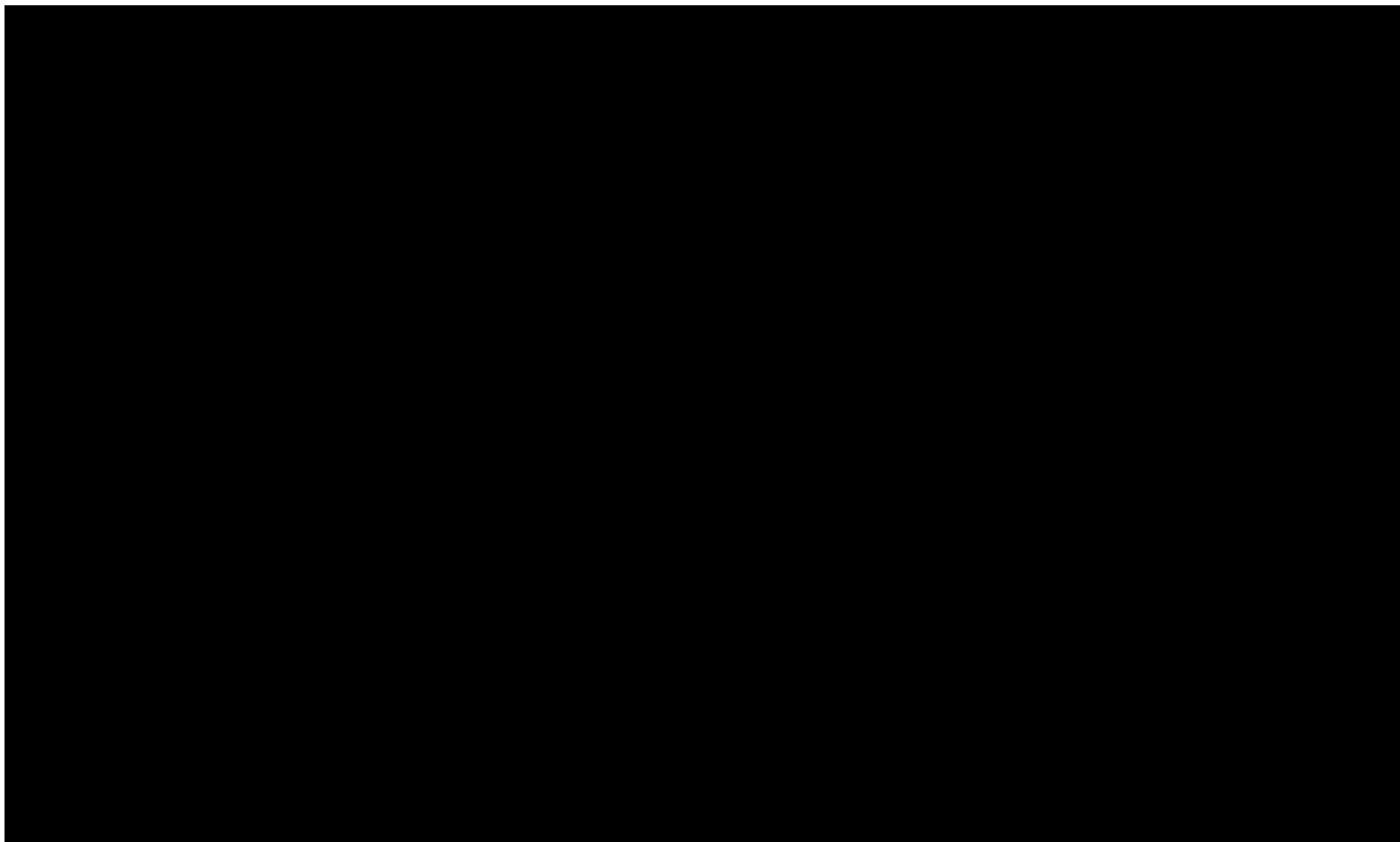


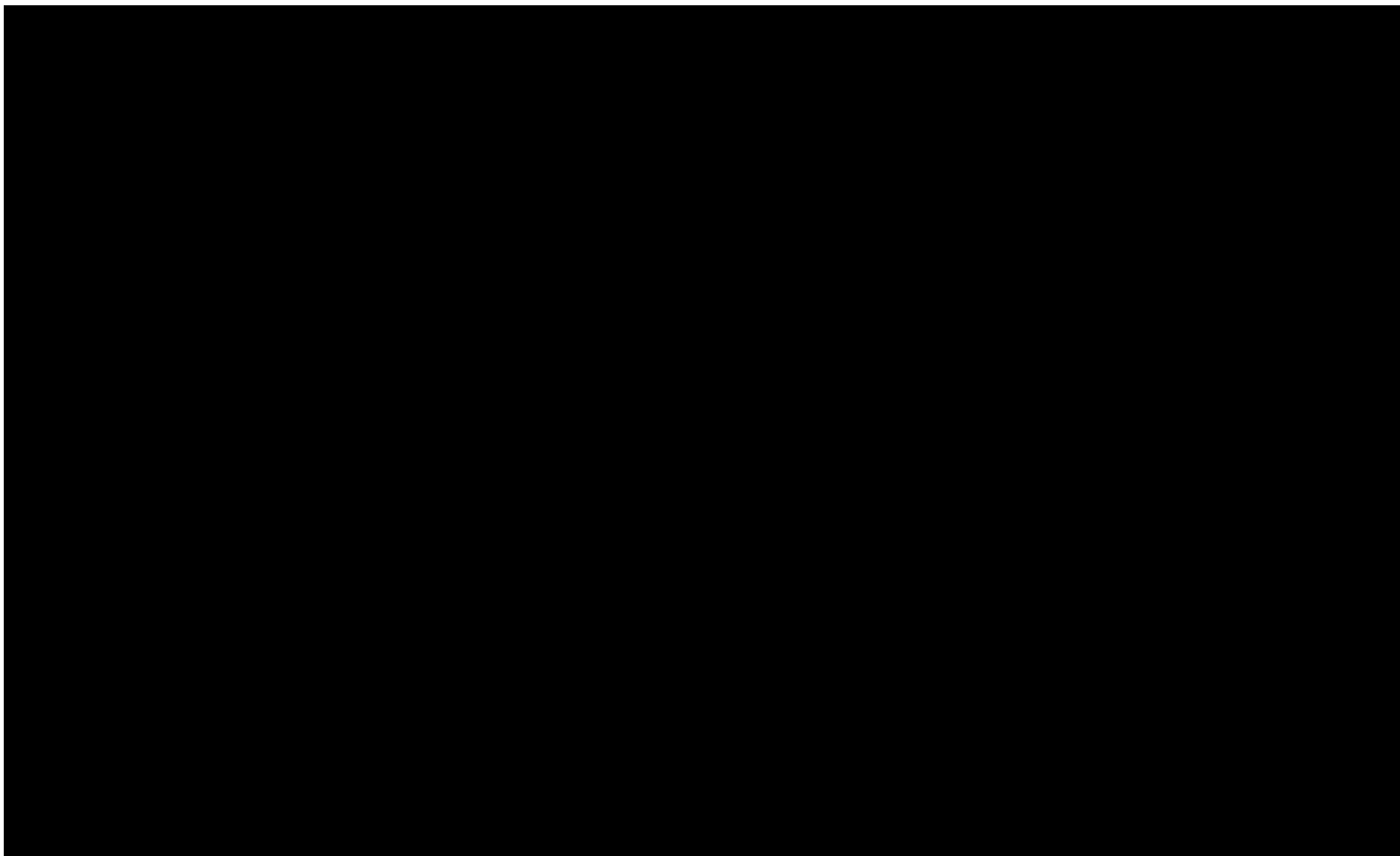


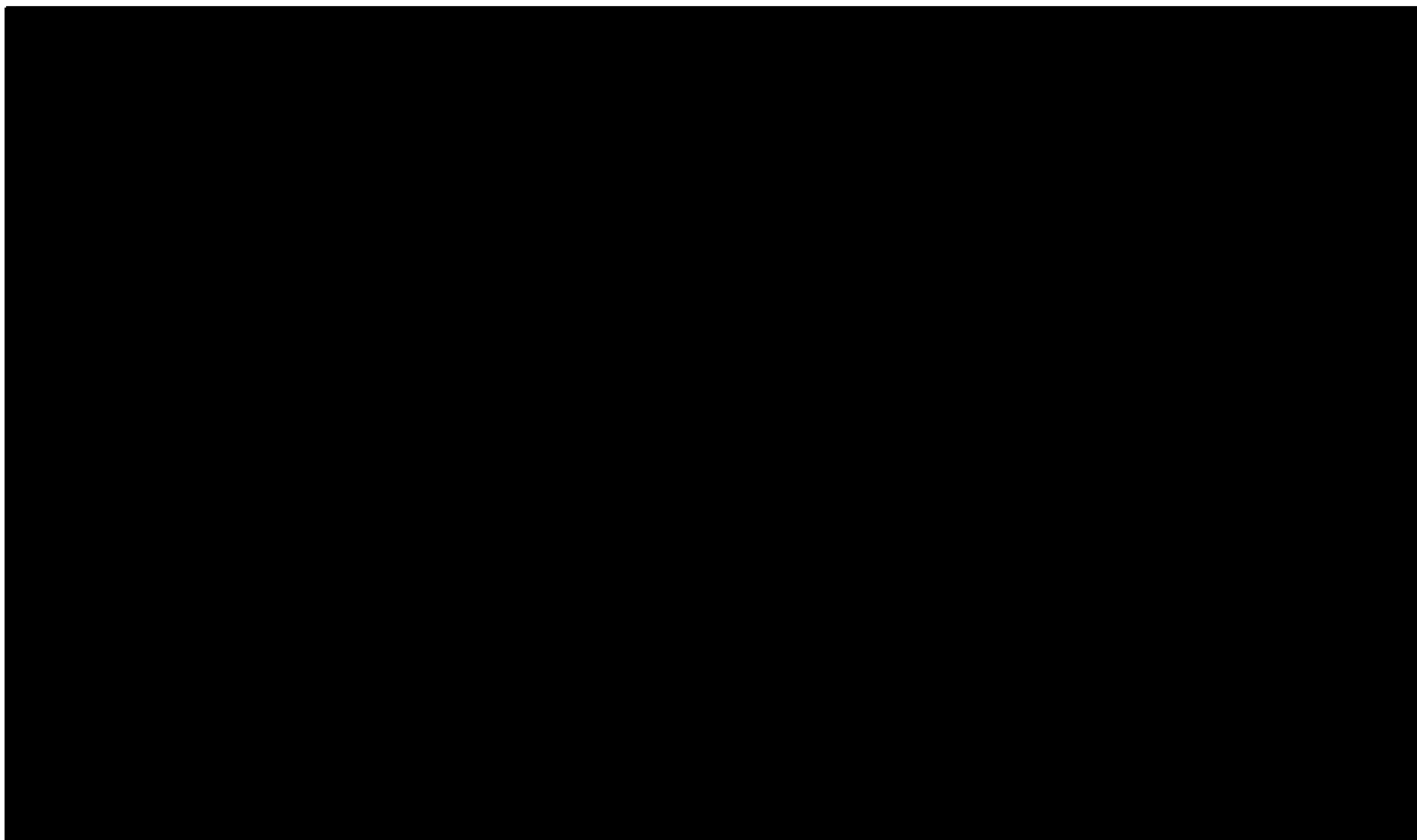


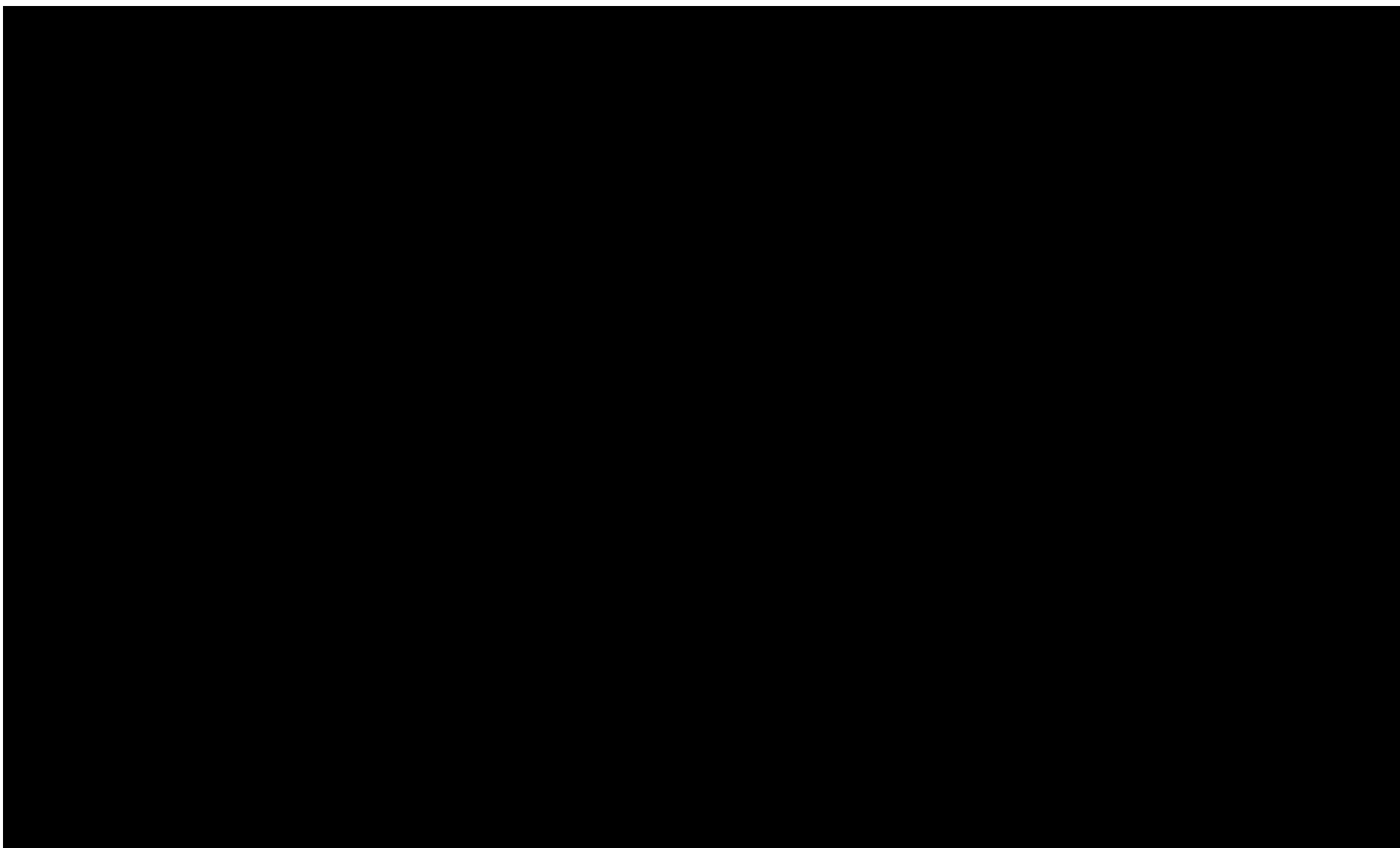


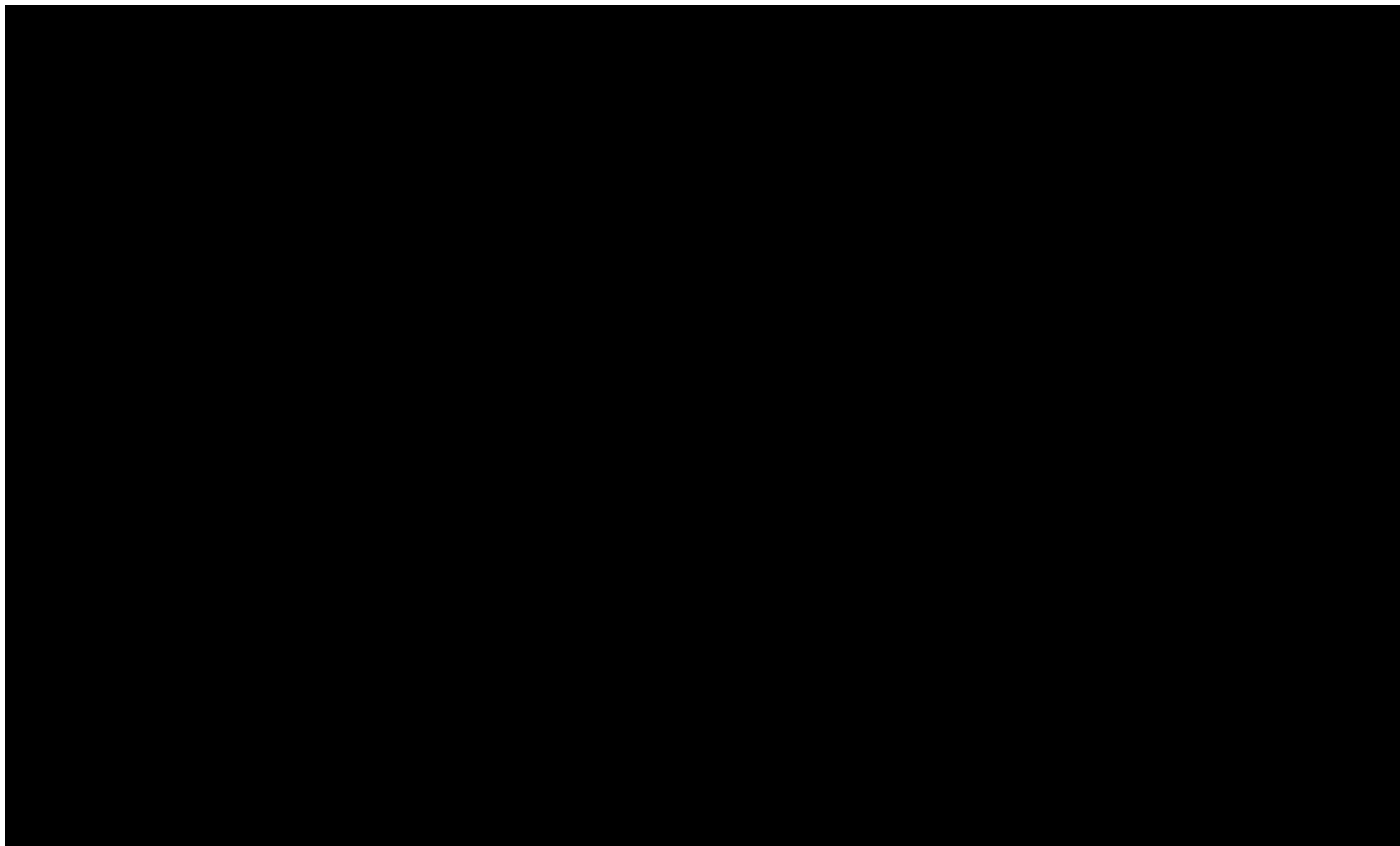


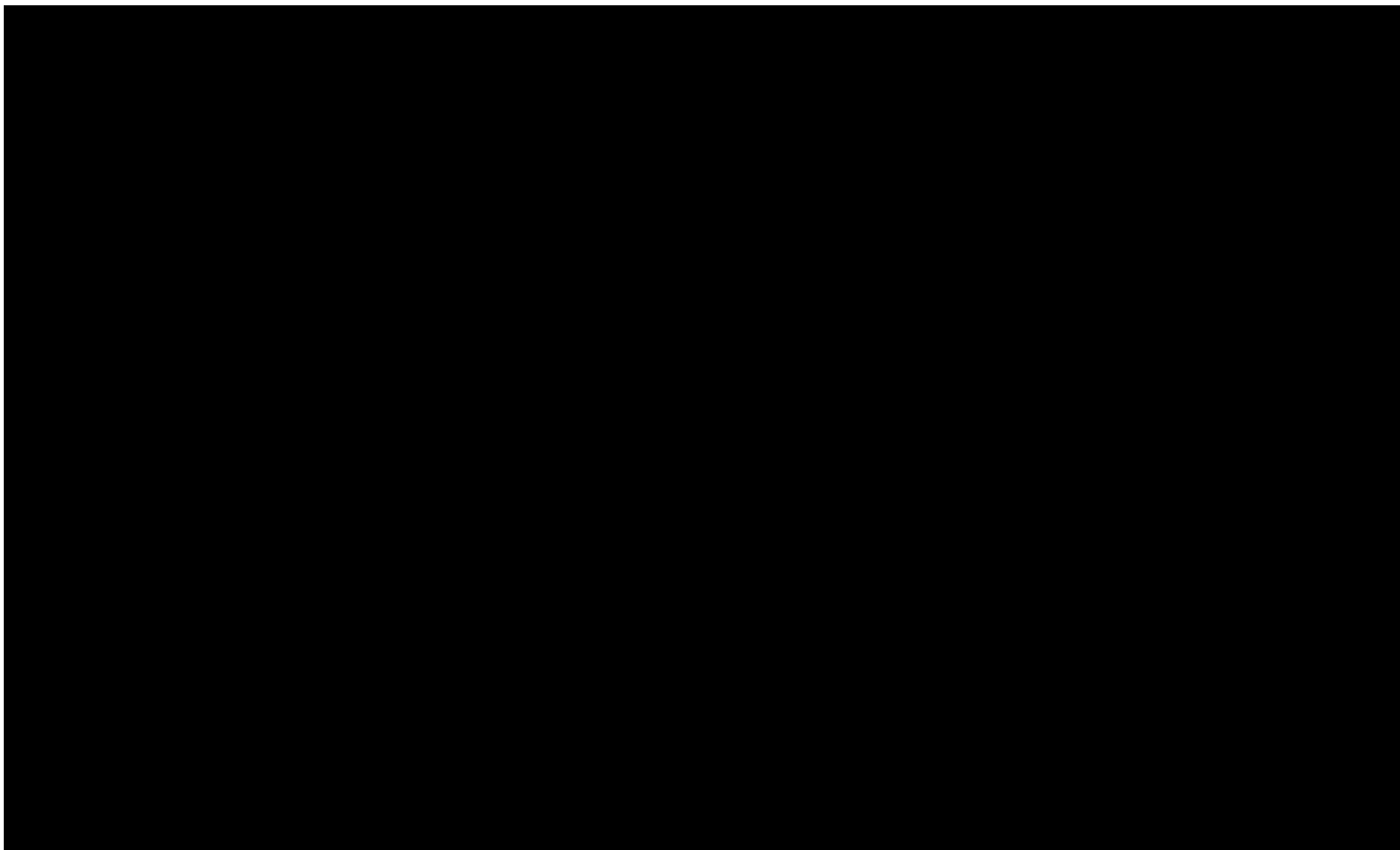


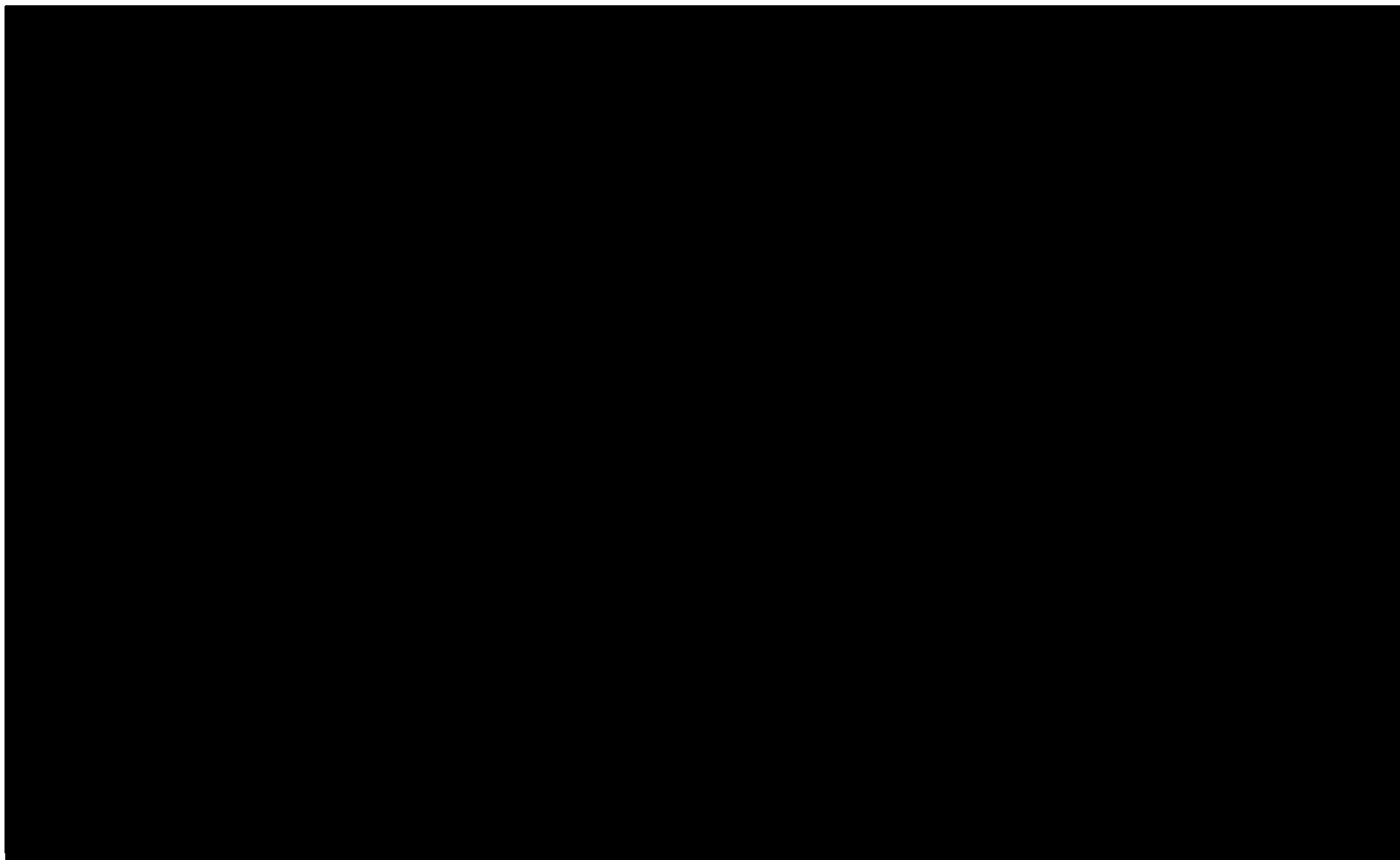


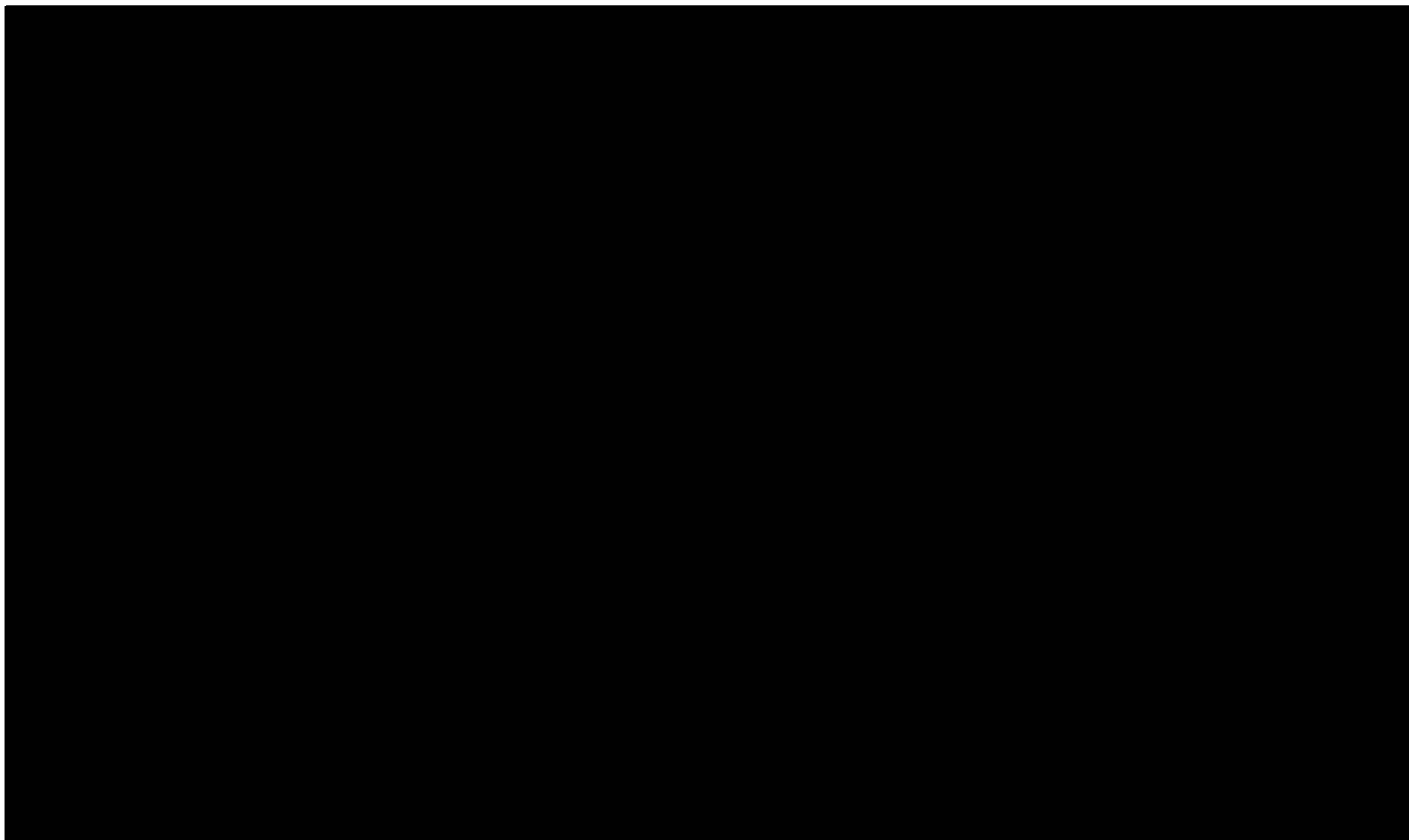


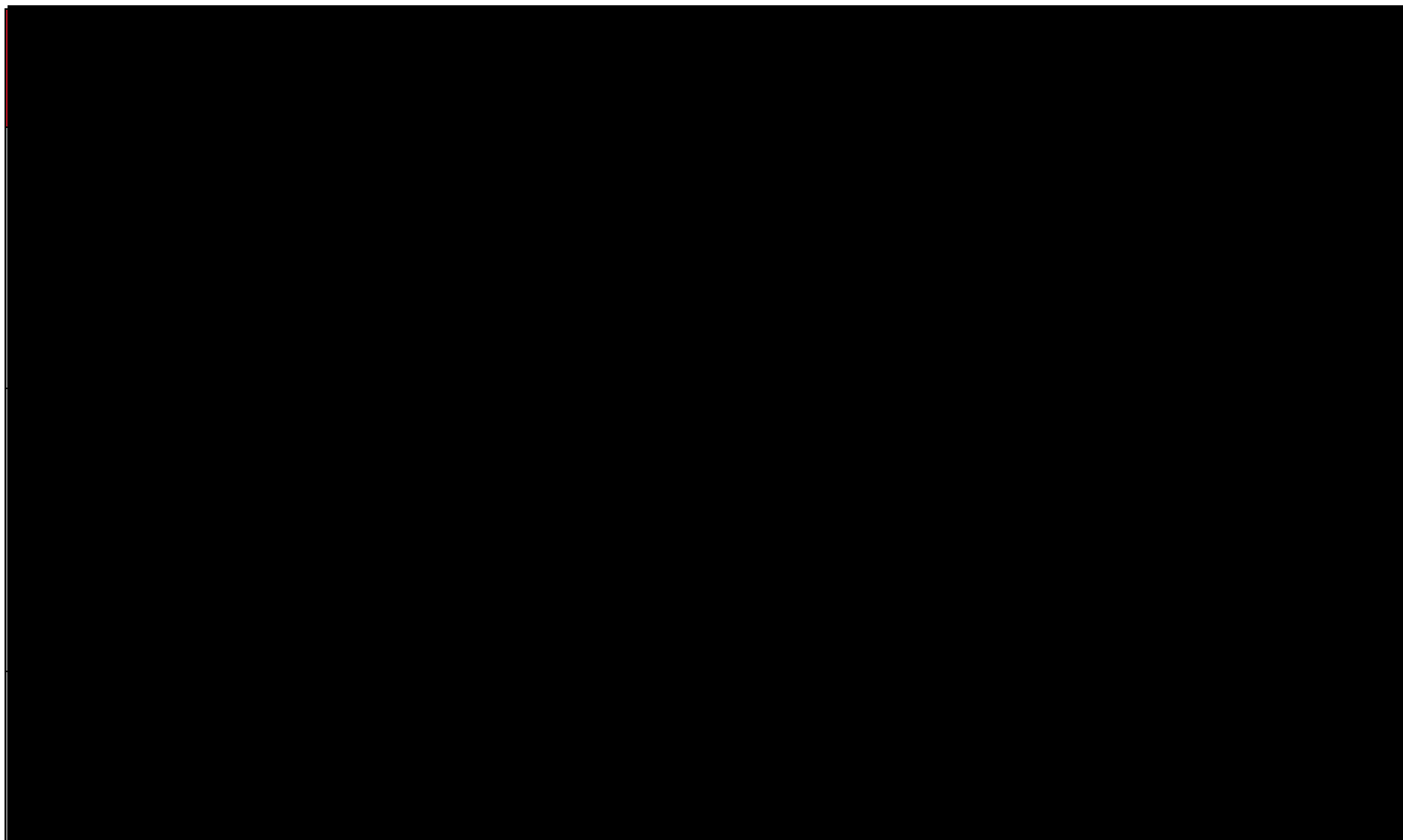












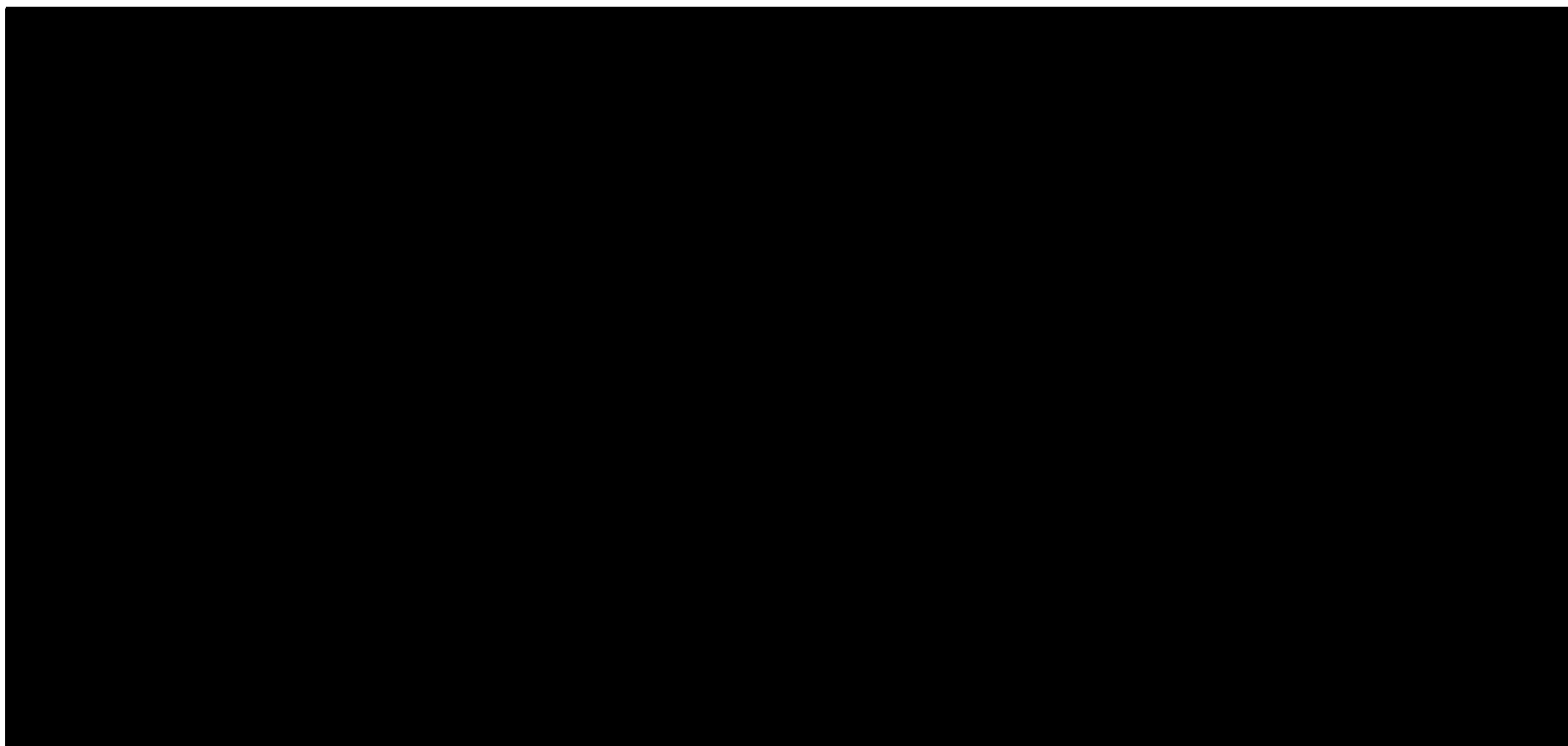
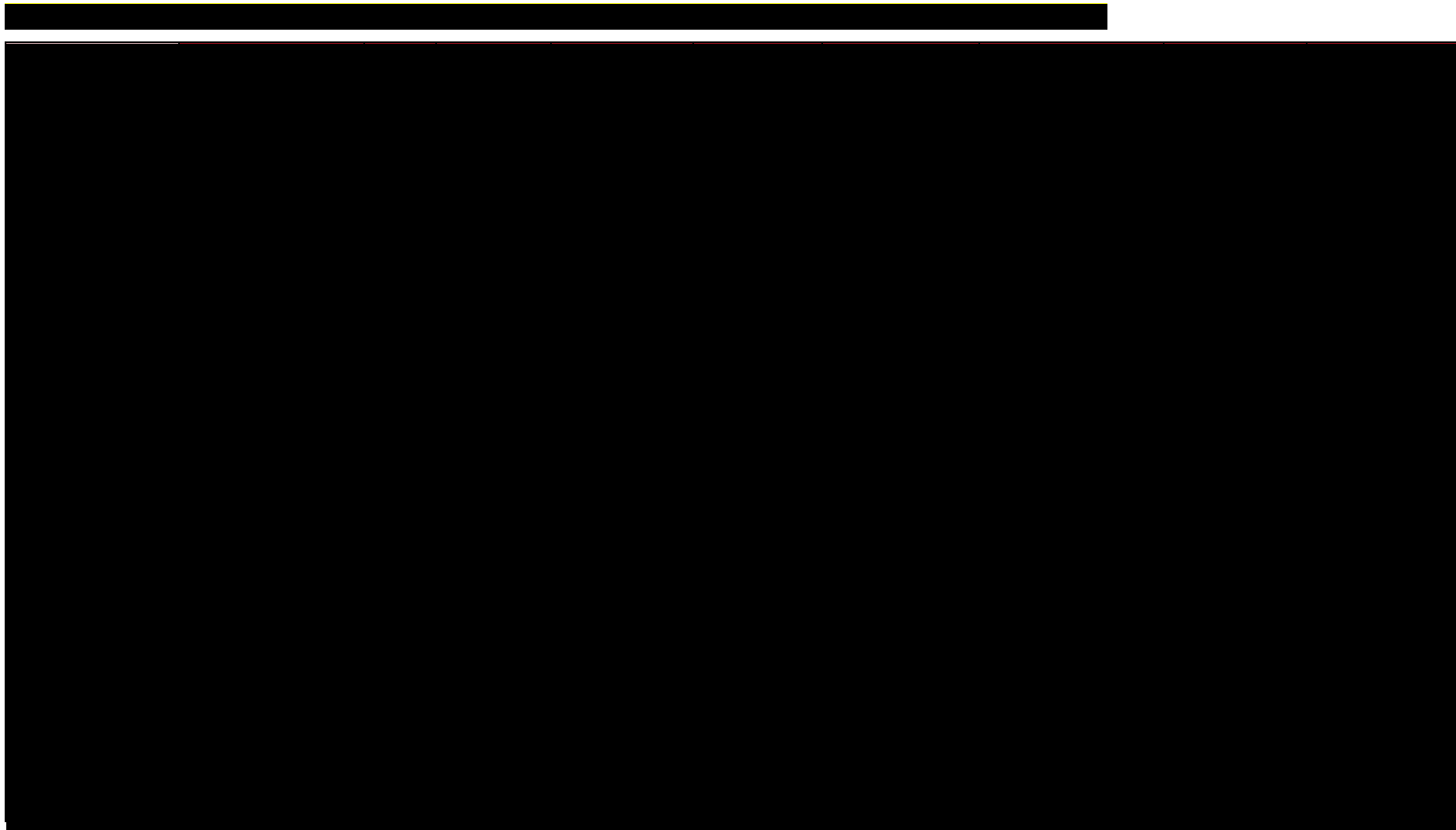
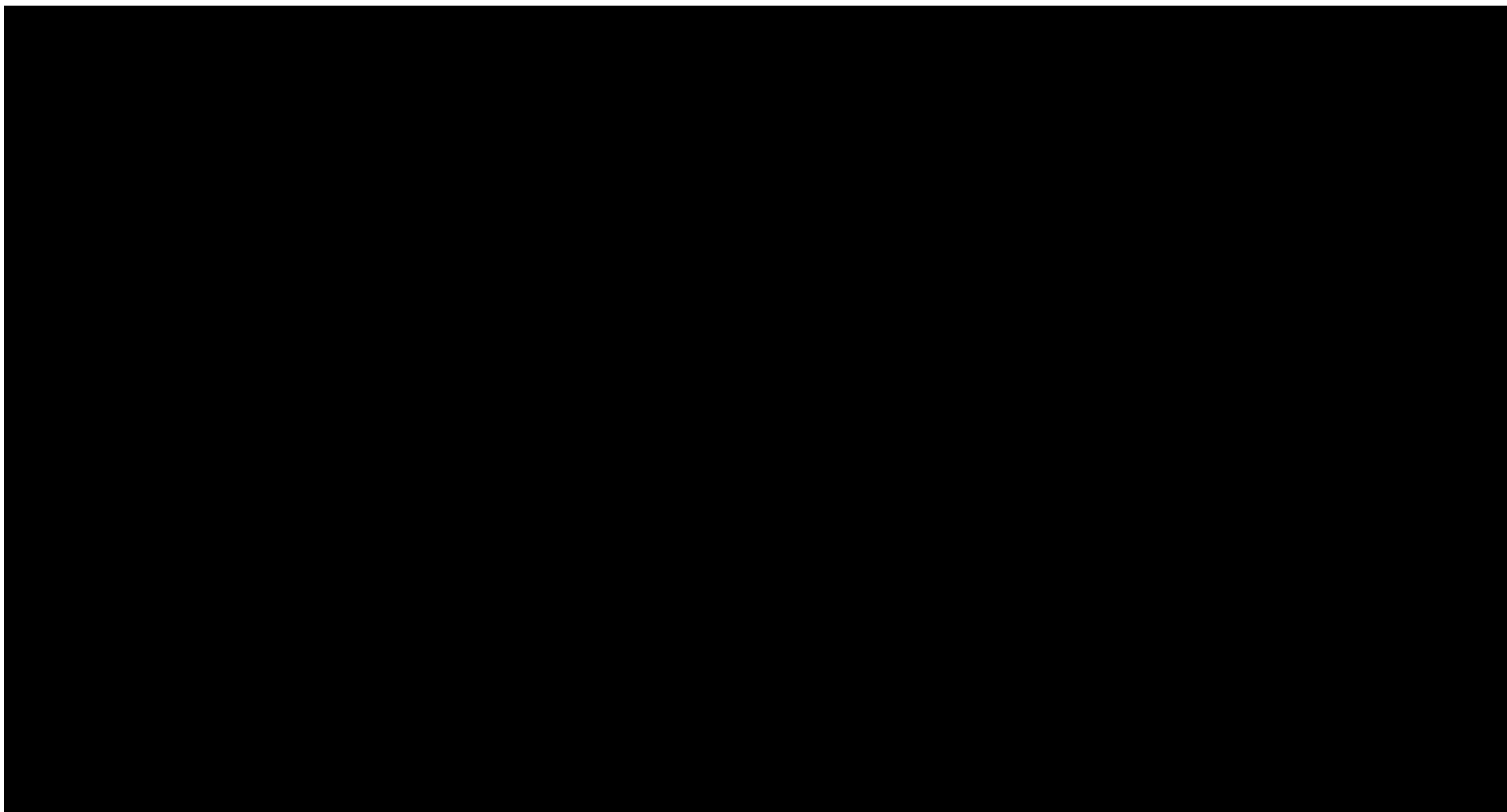
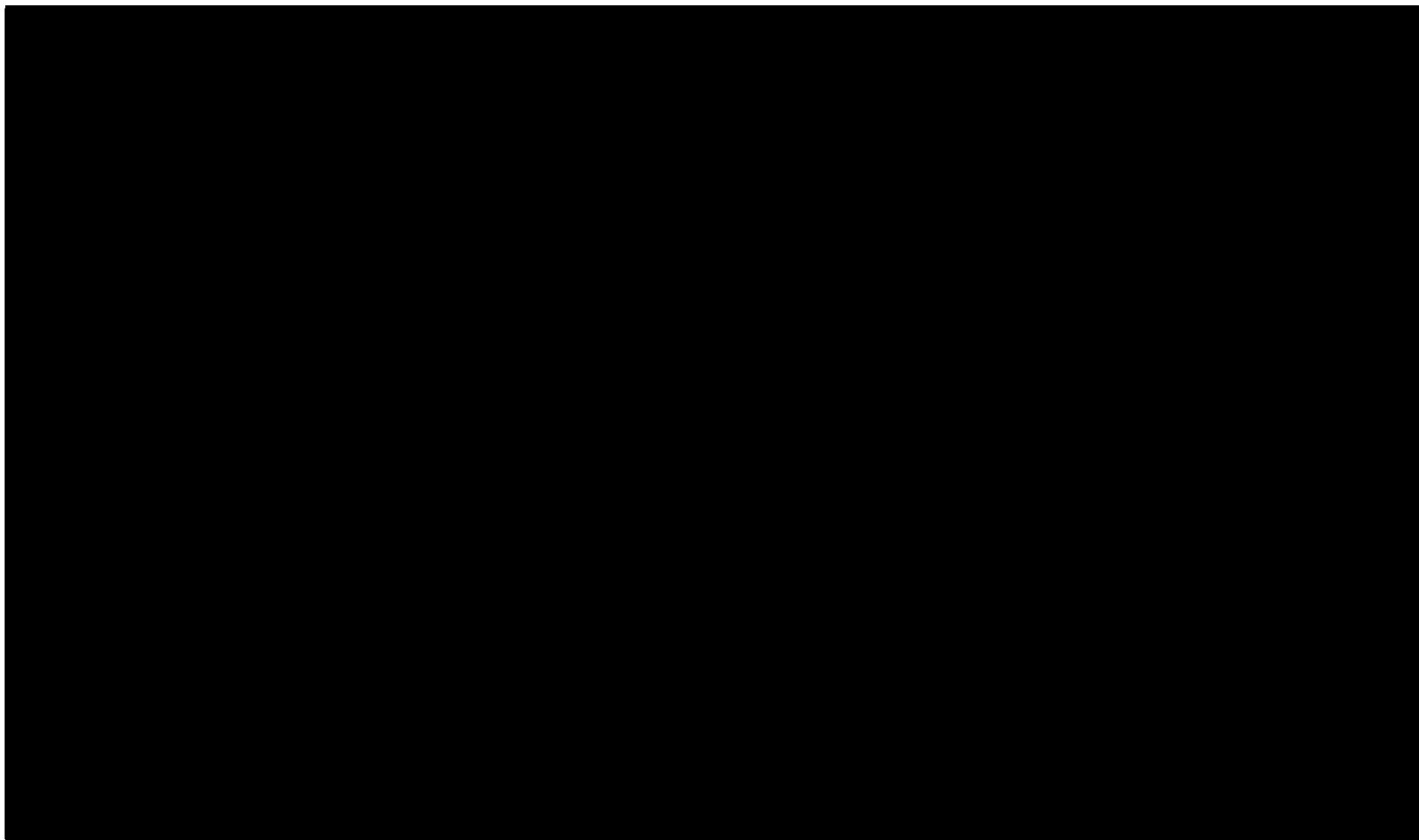
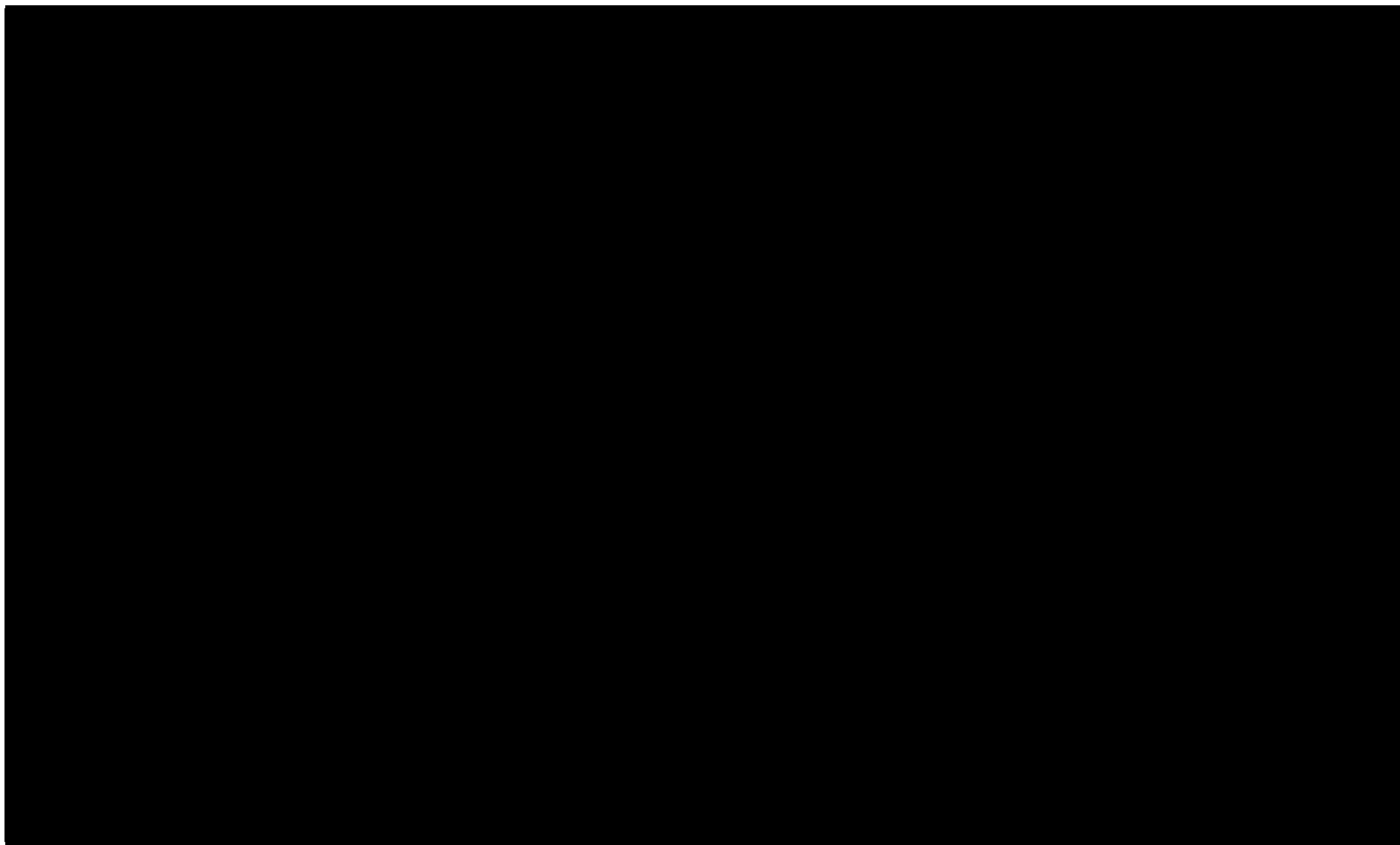


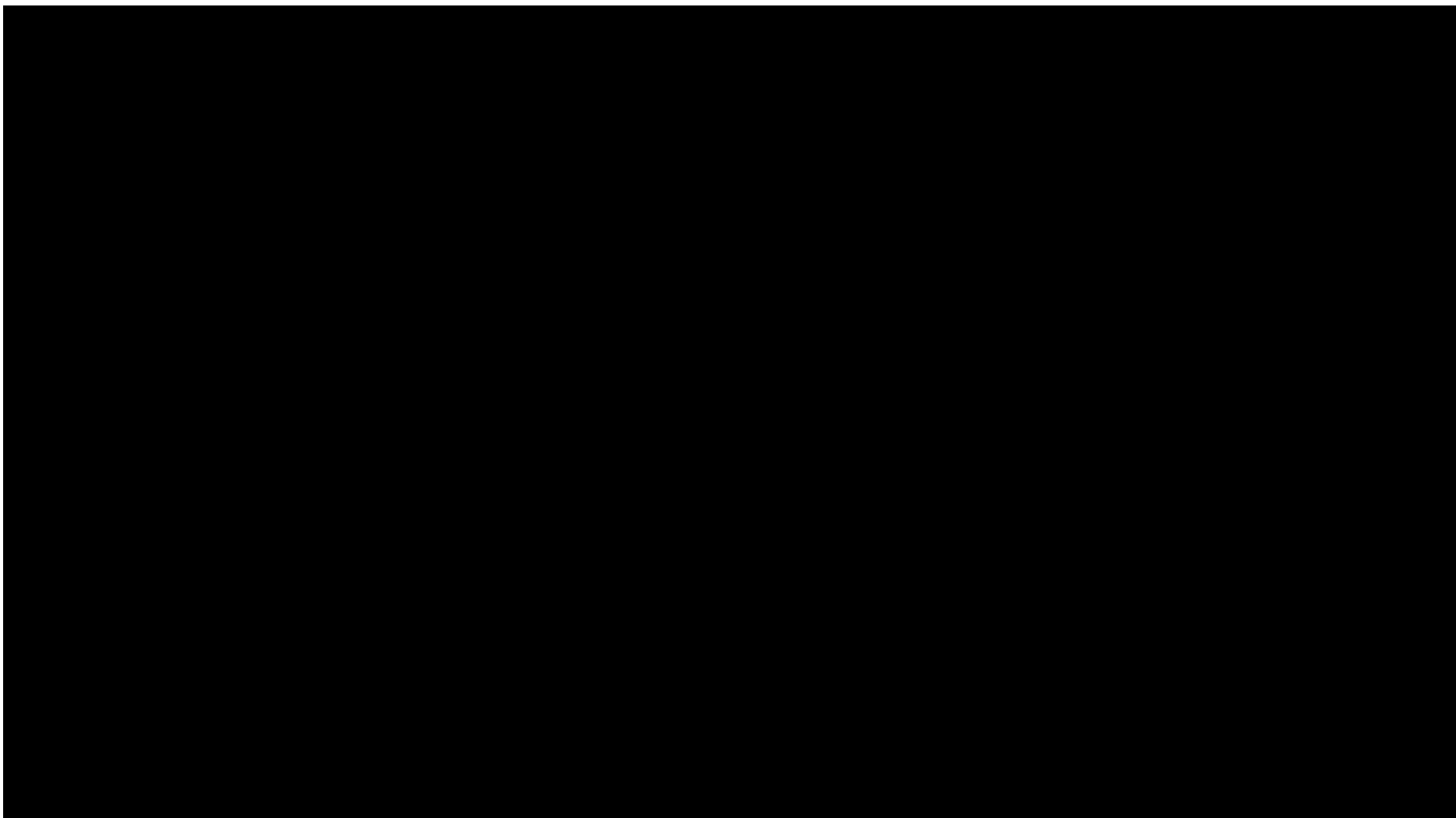
Tabela 106.

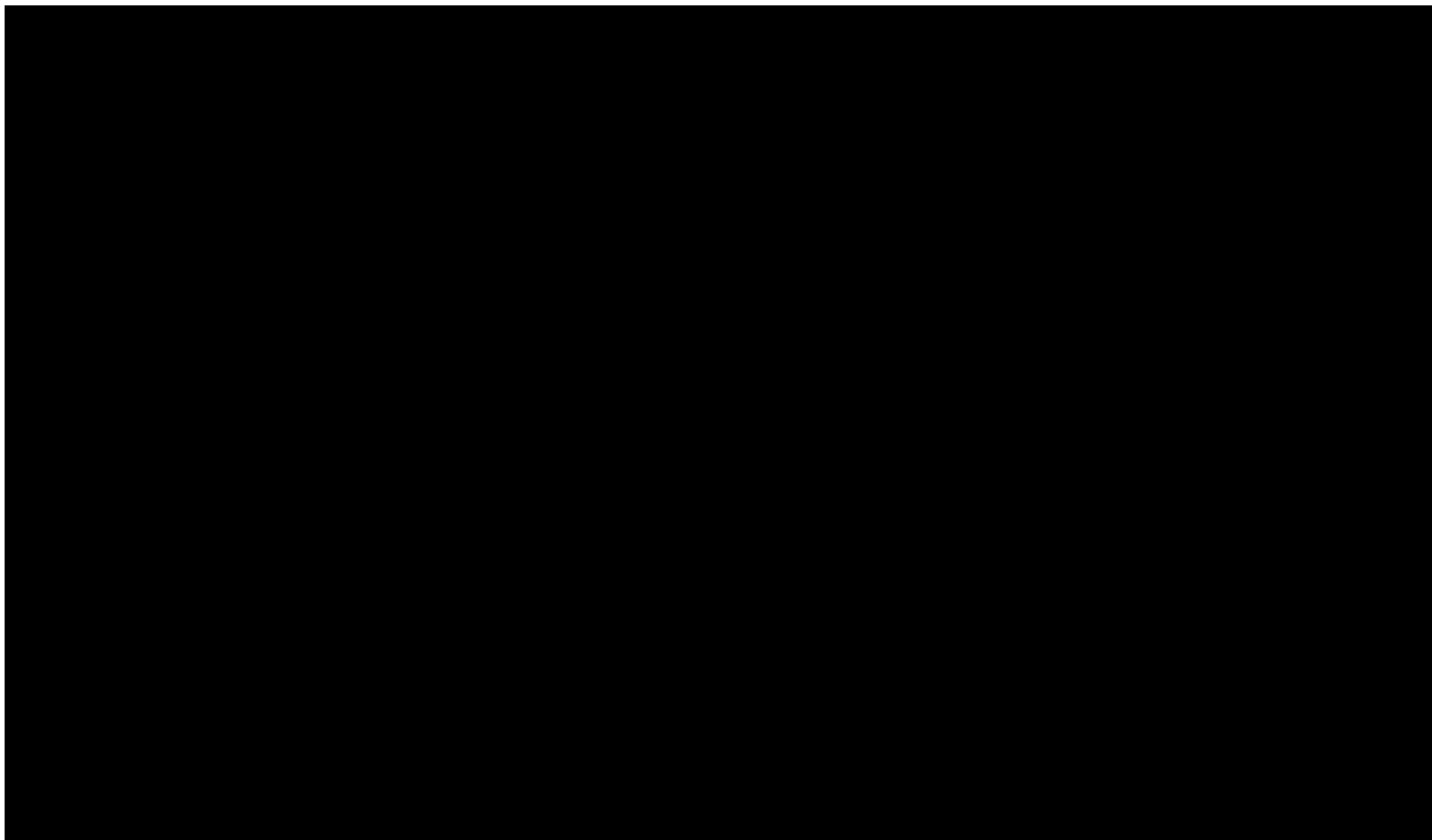


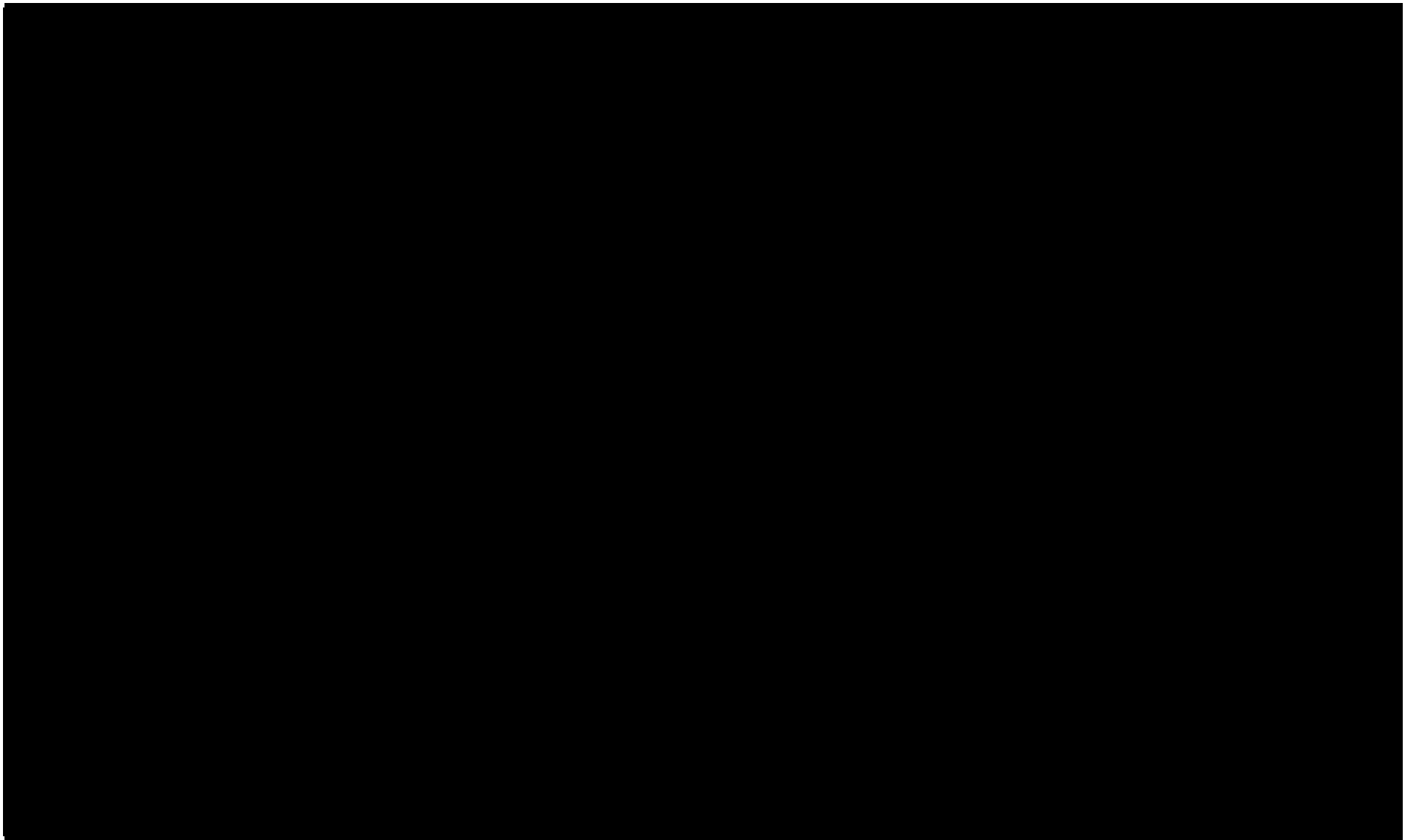






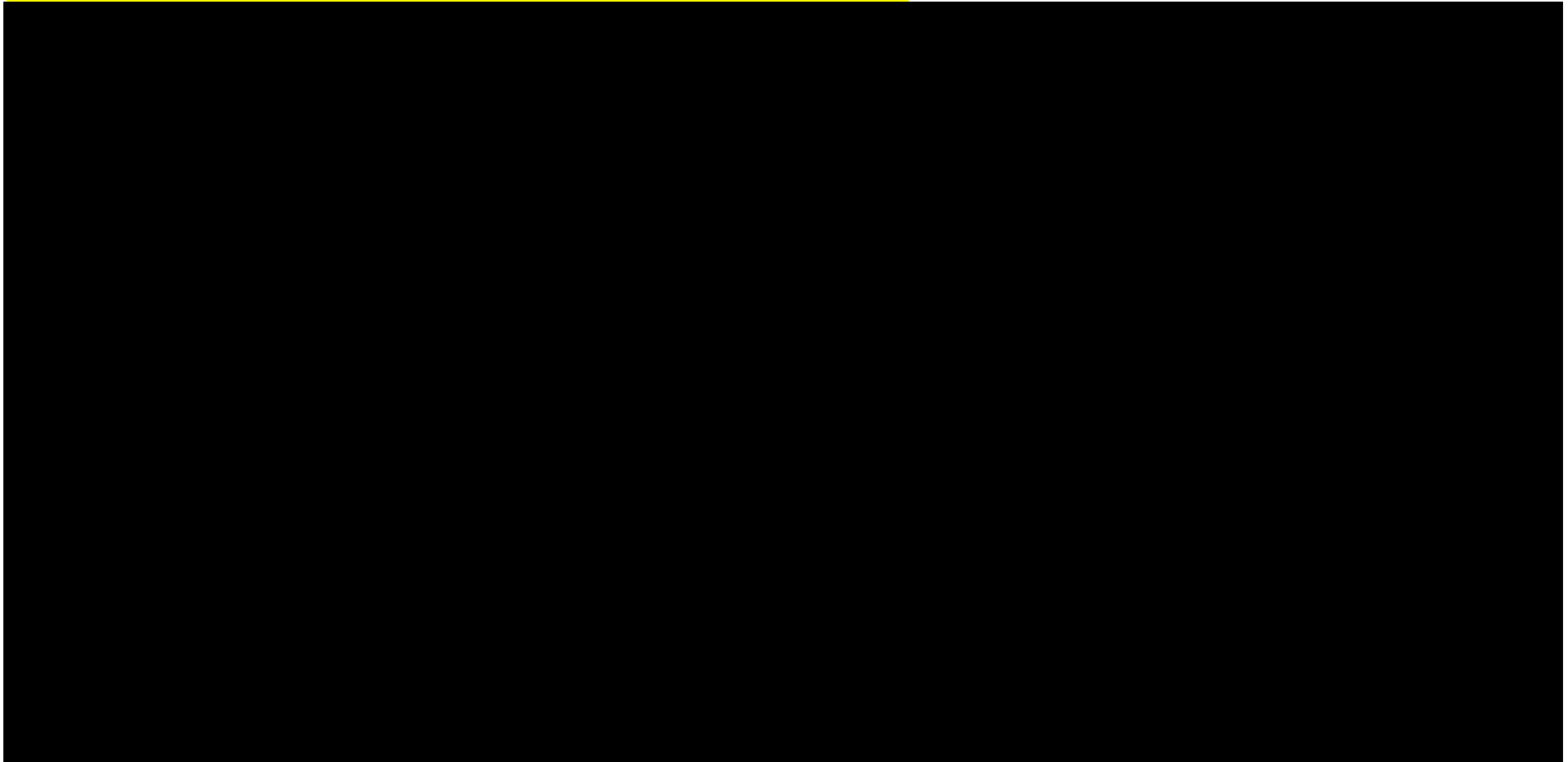


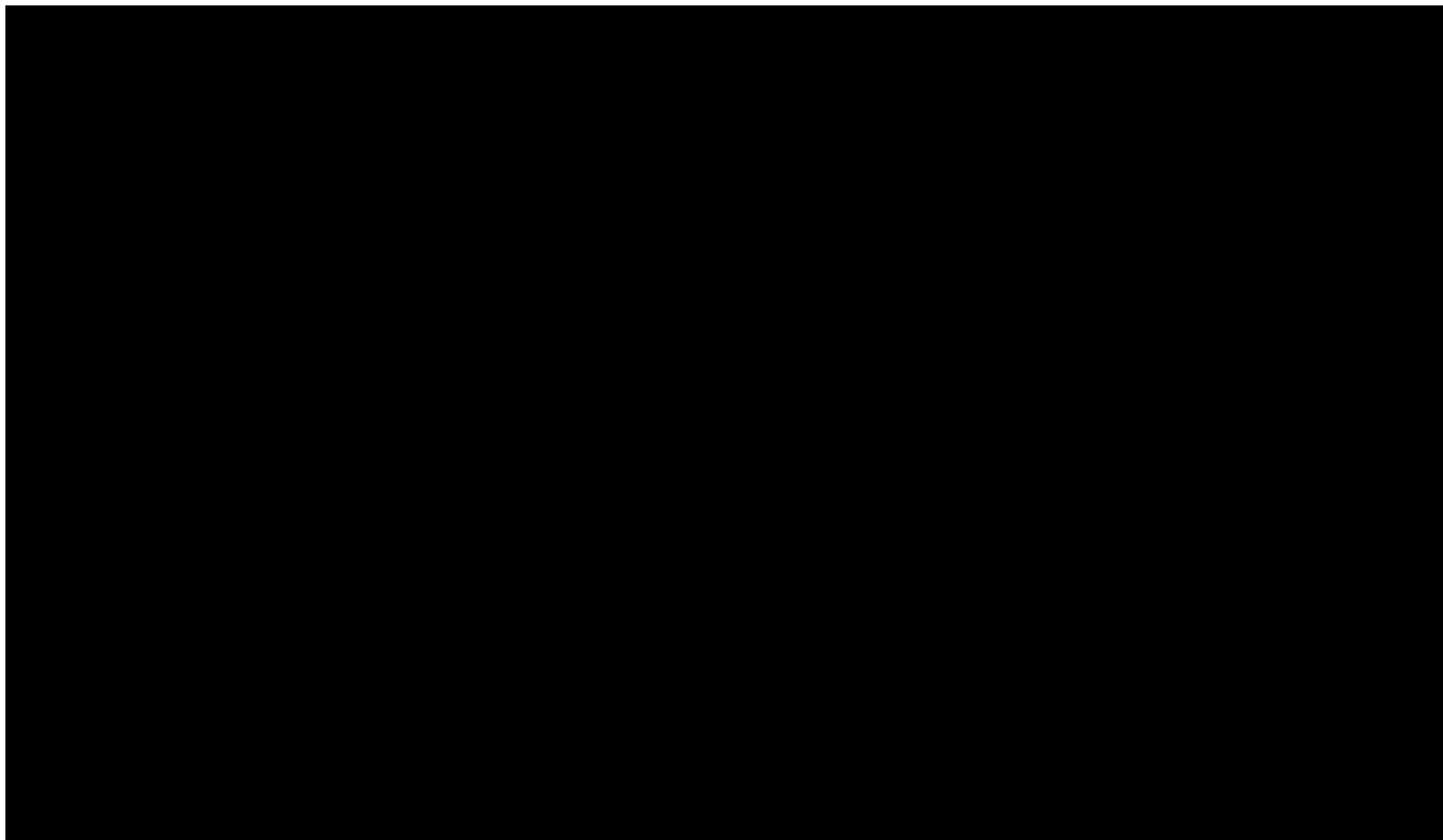


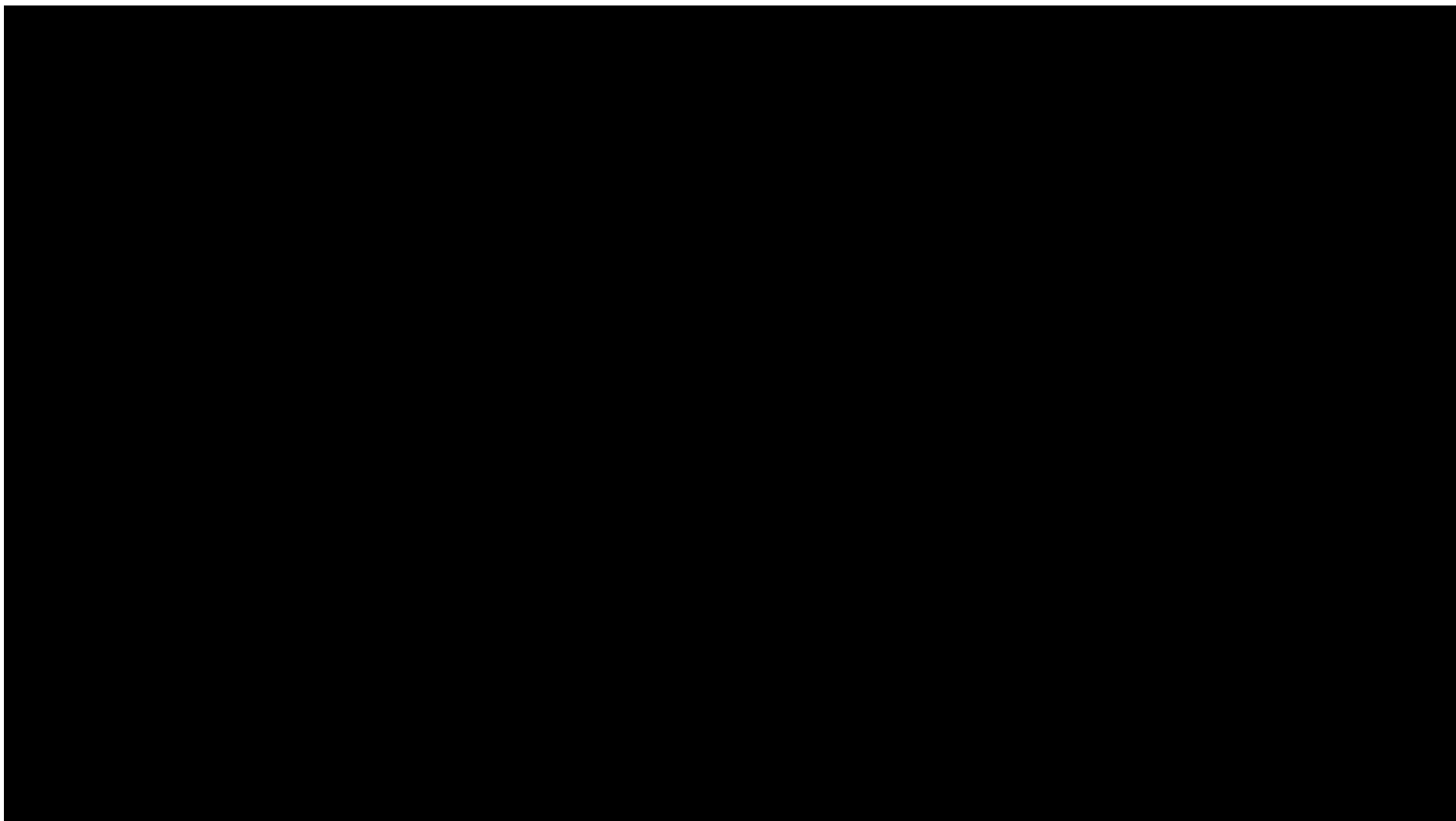


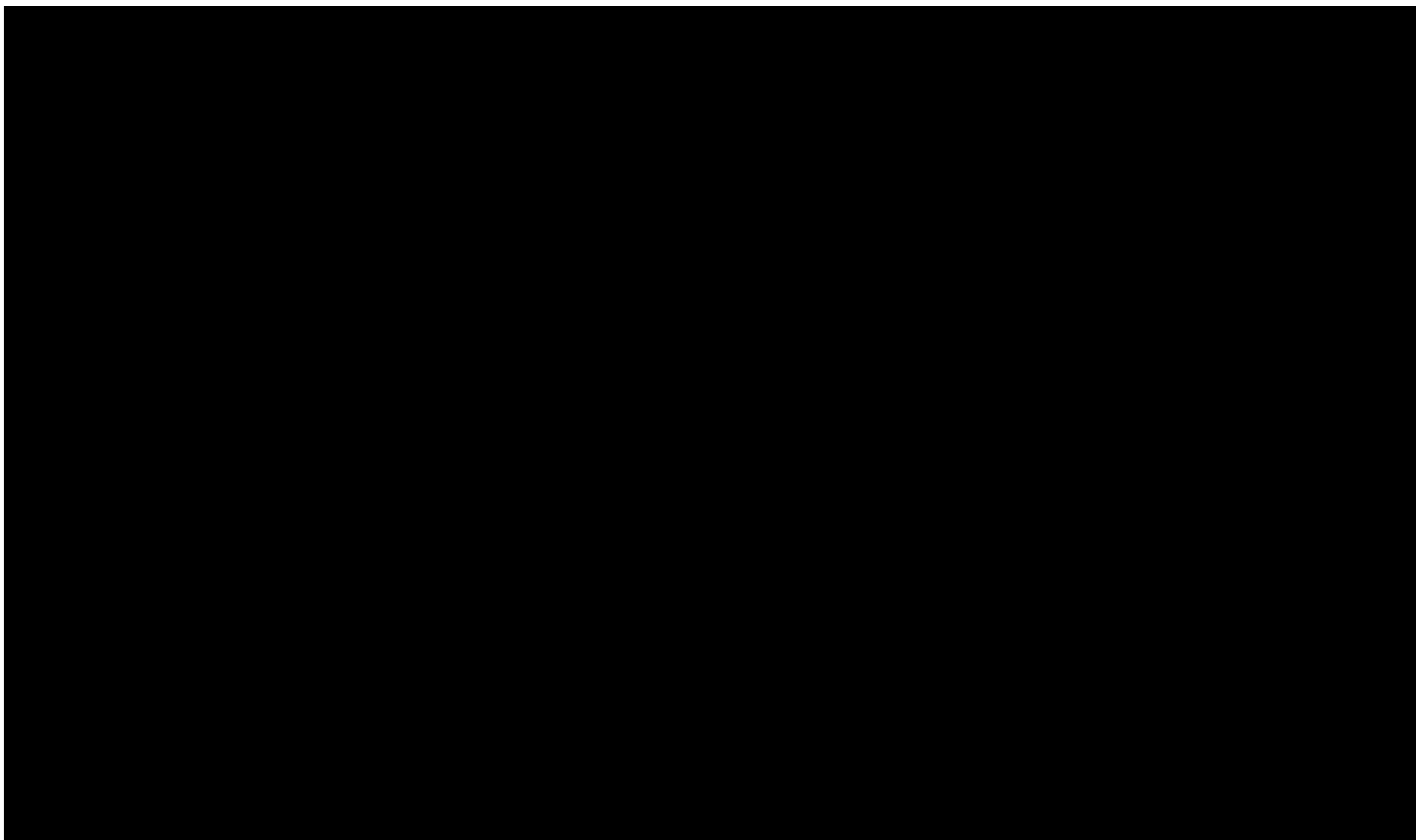
13.10.2. 

Tabela 107.









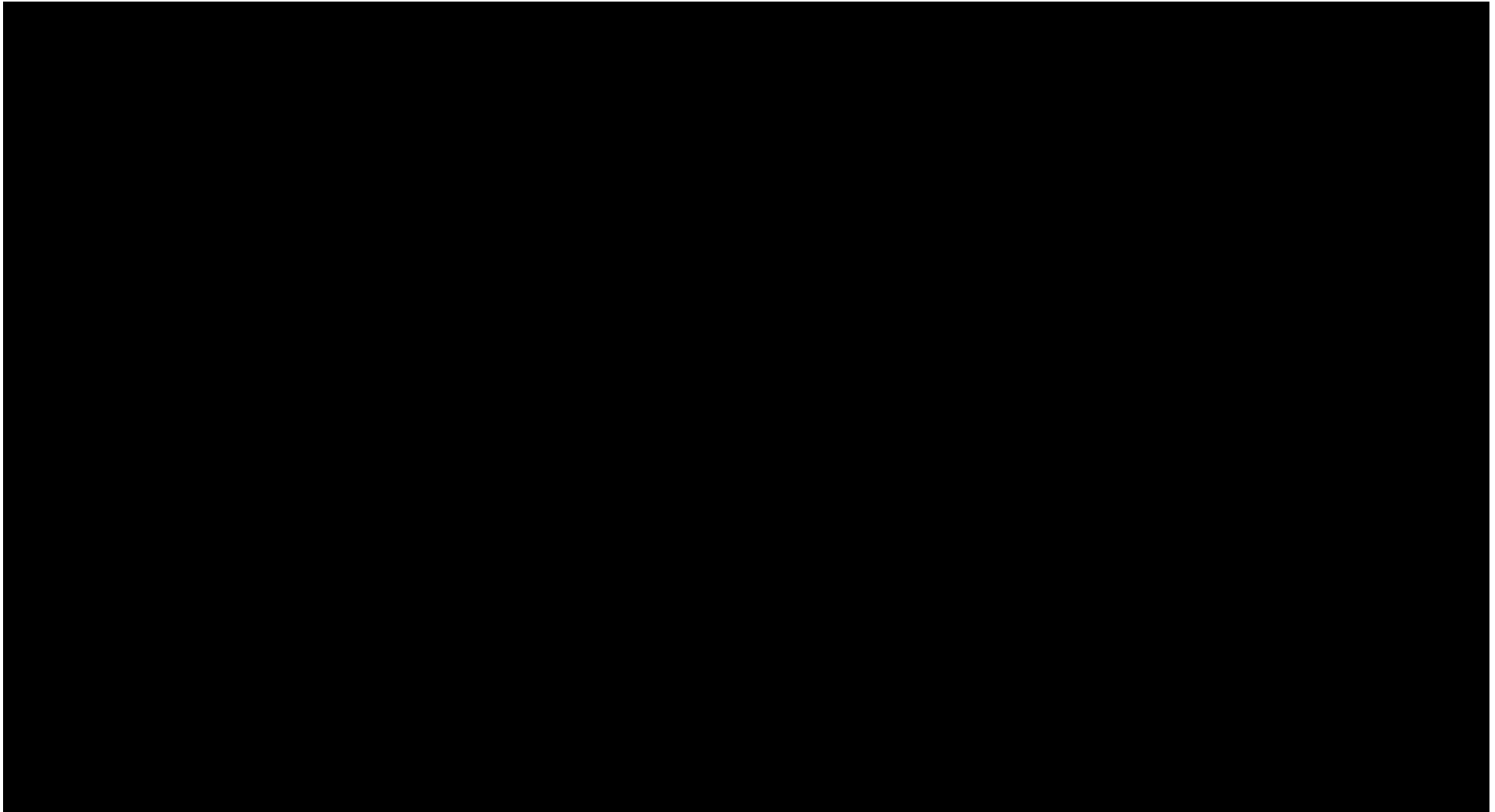
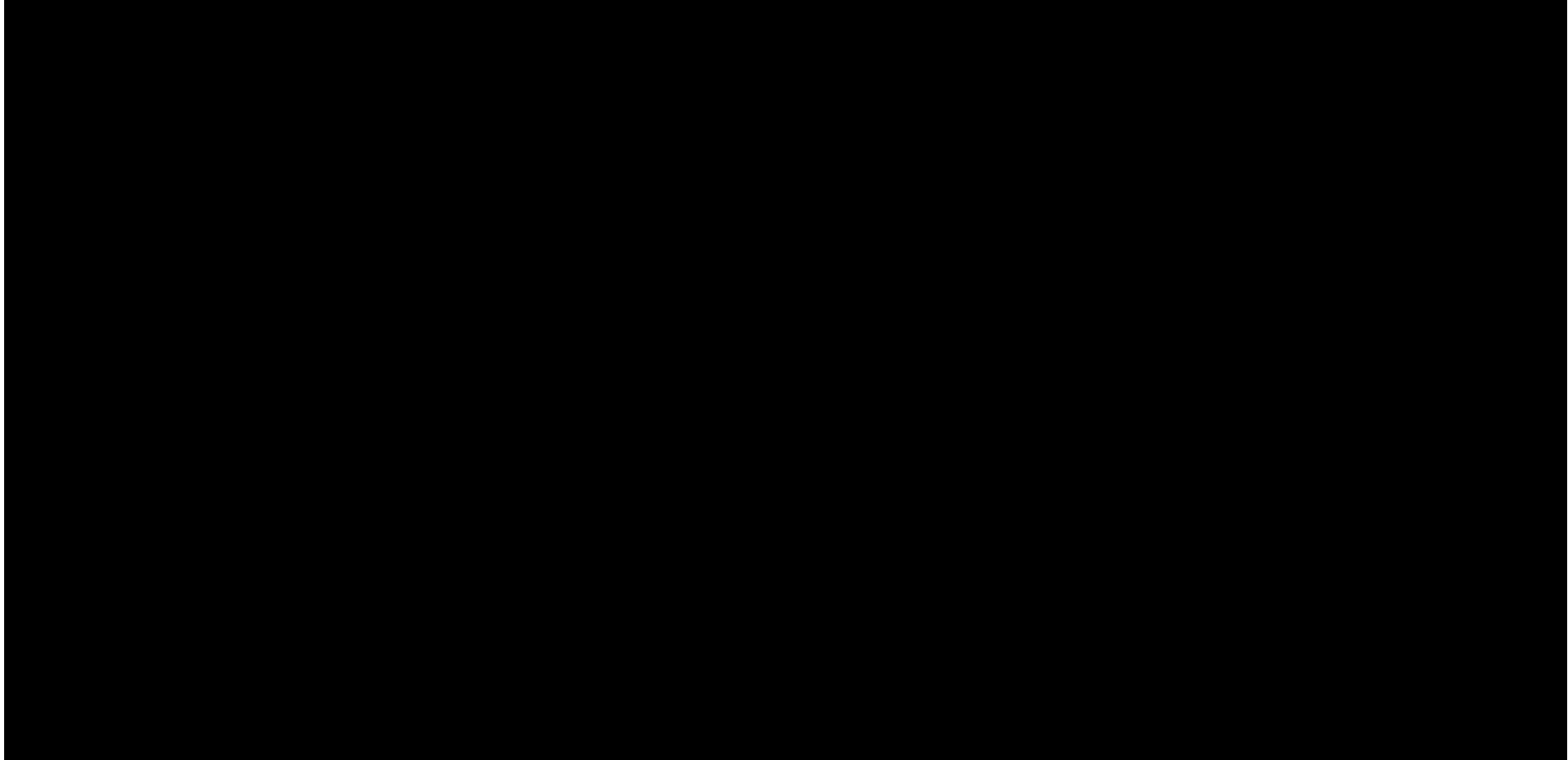


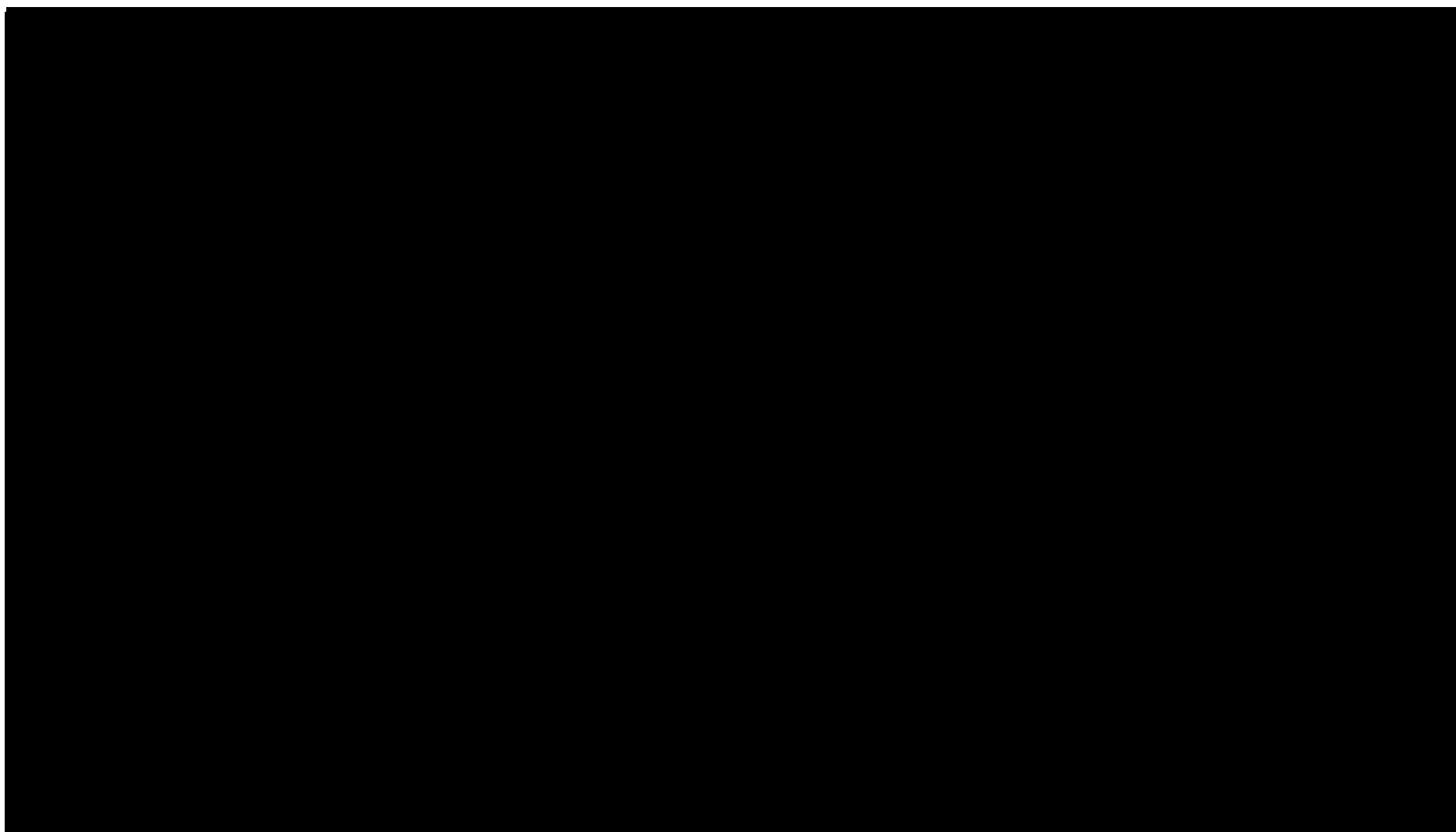
Tabela 108.

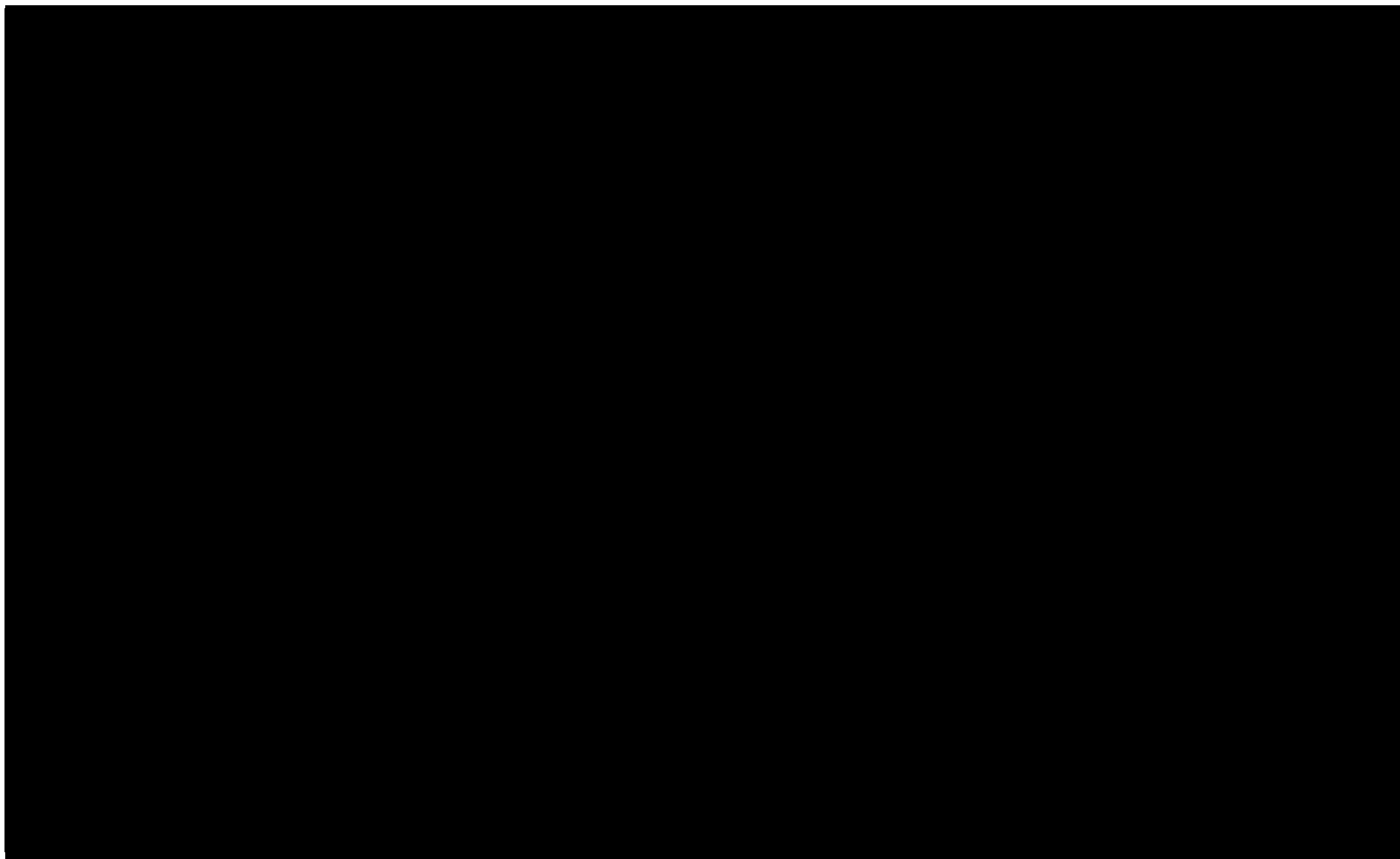


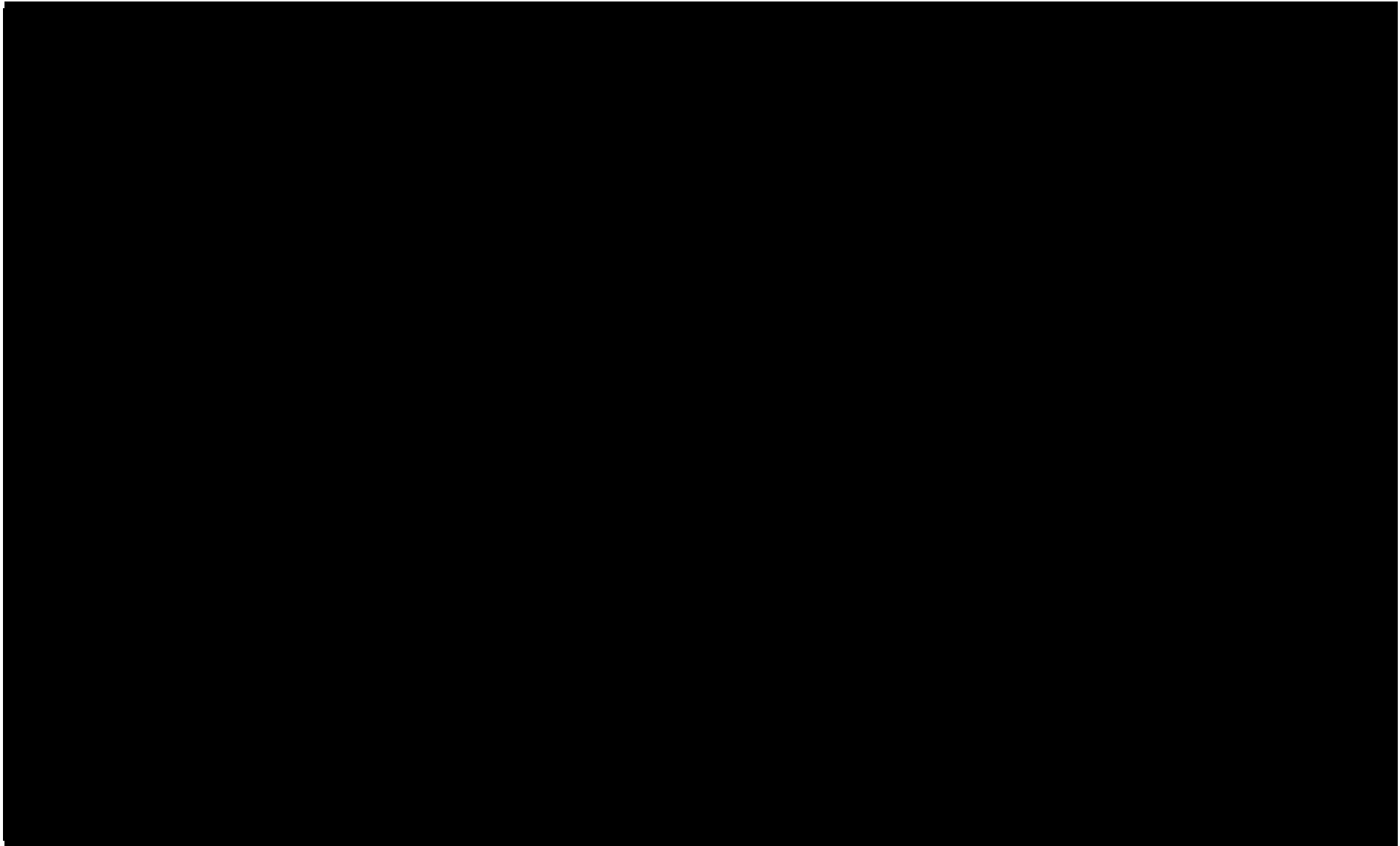
49 

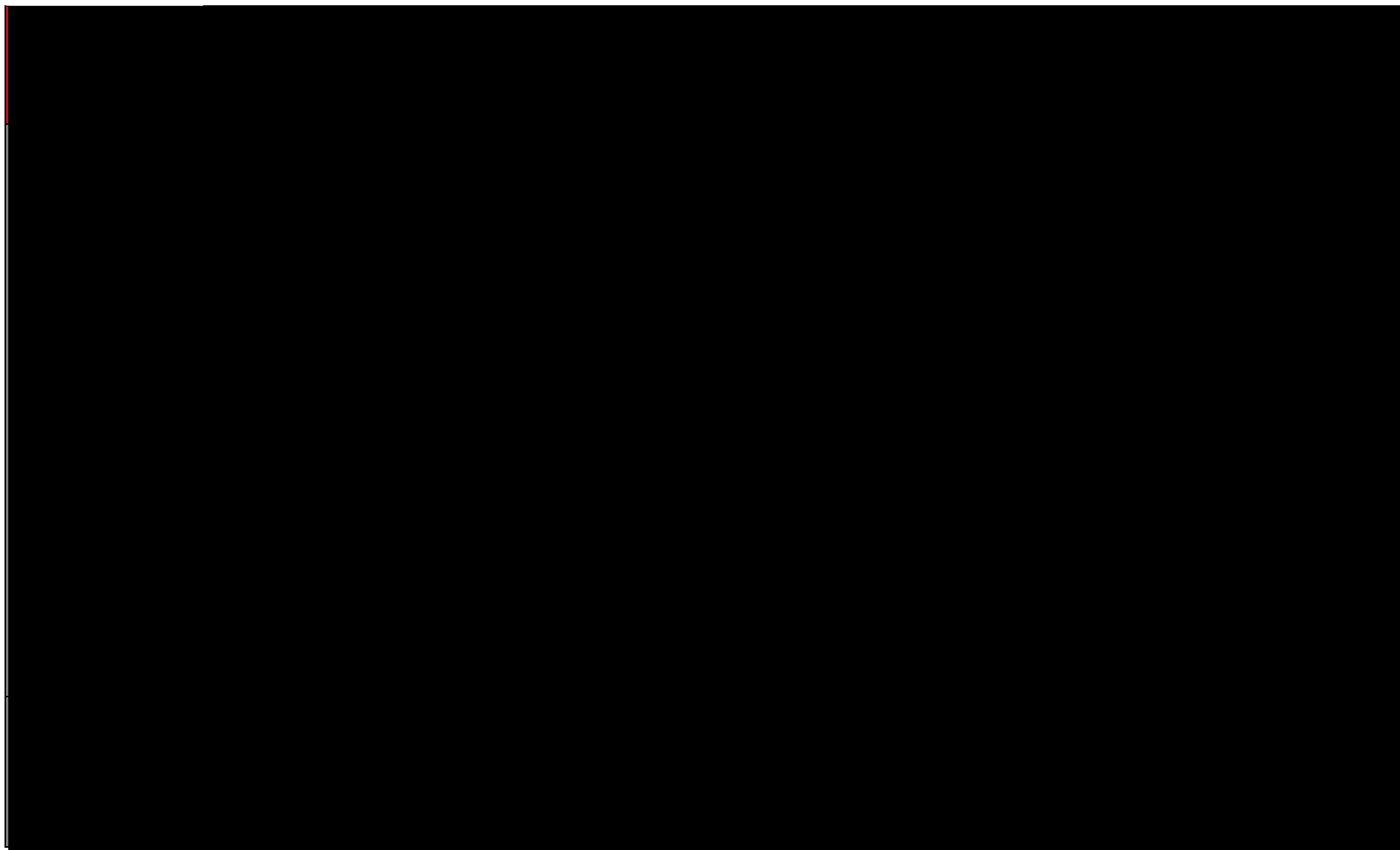


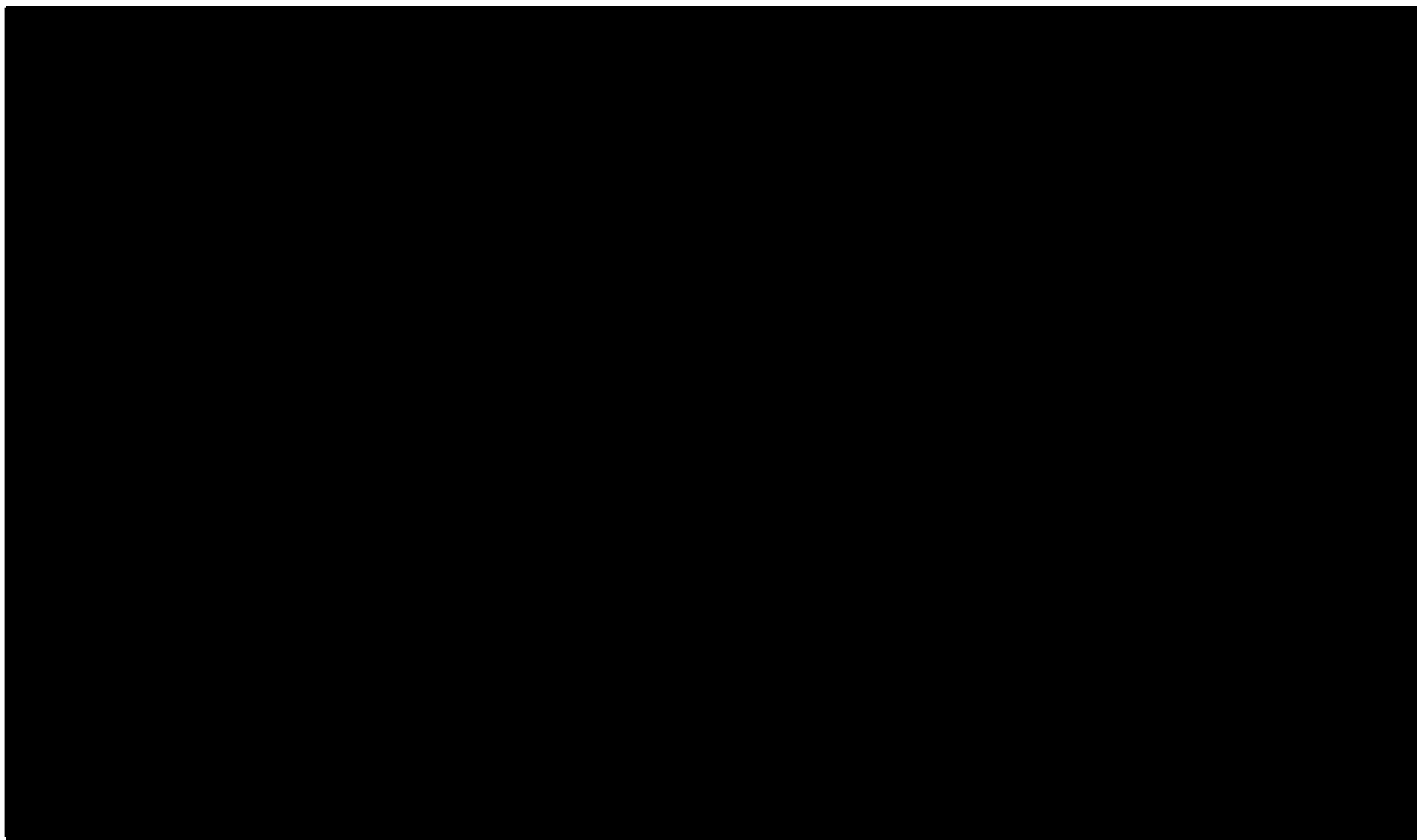
50 

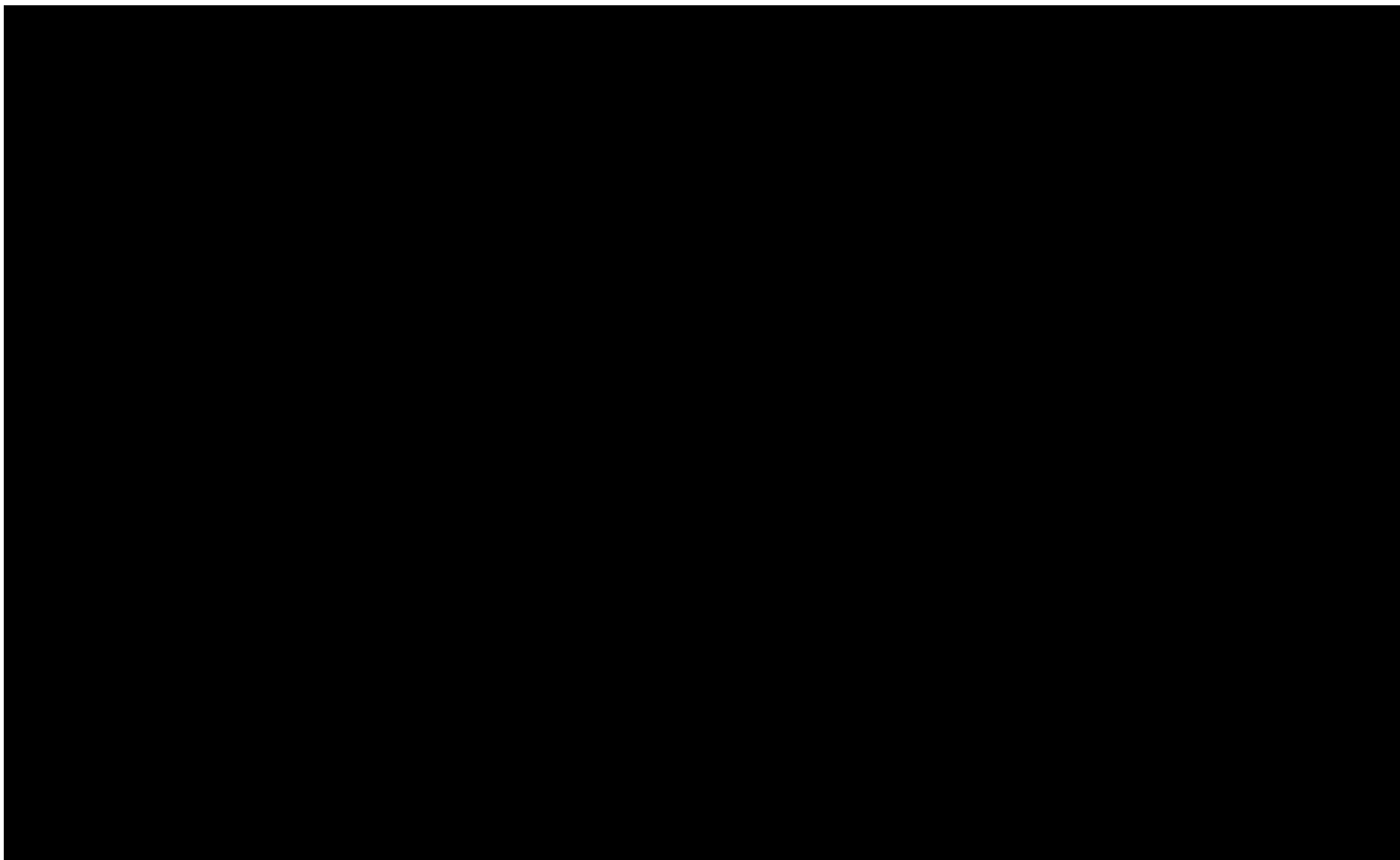


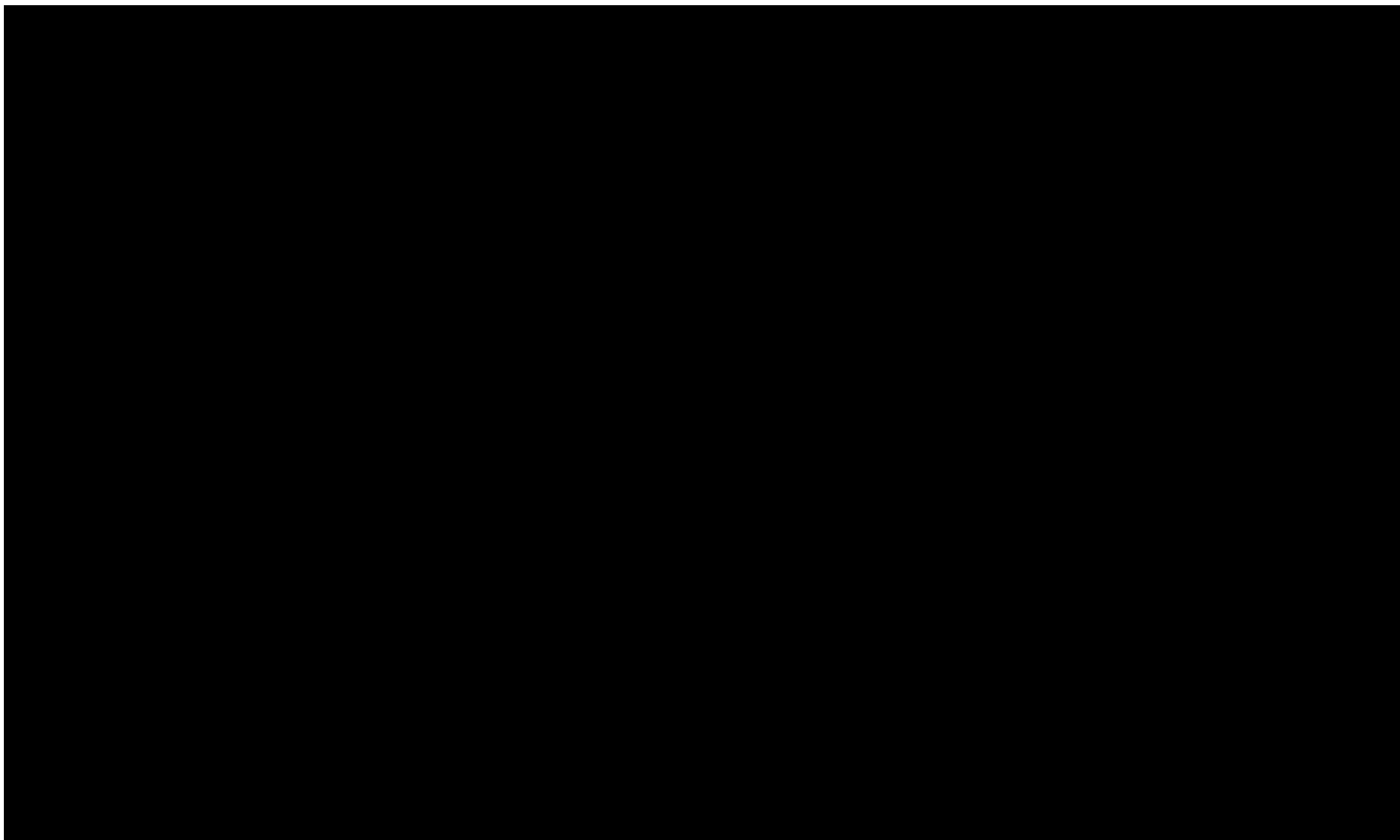


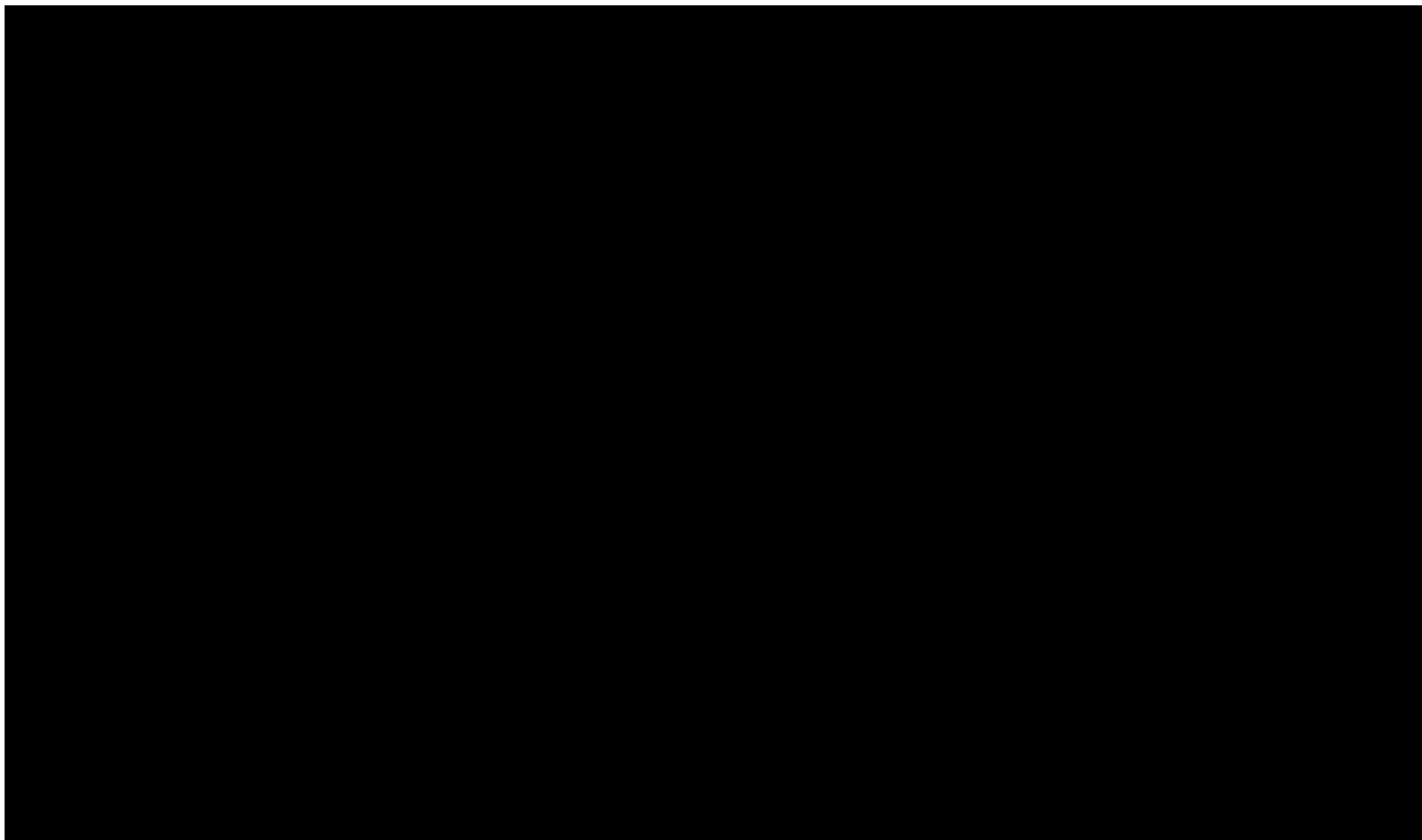












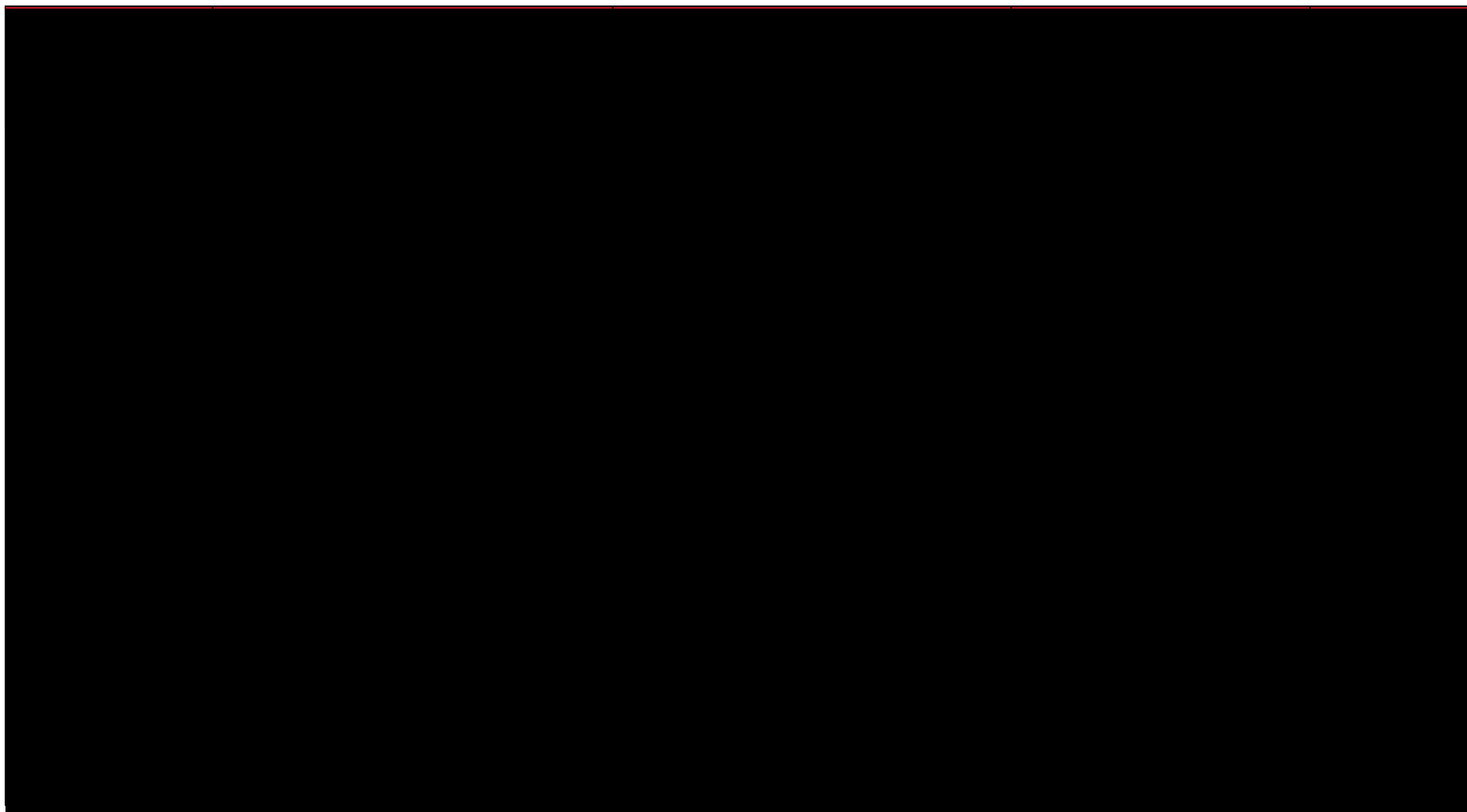
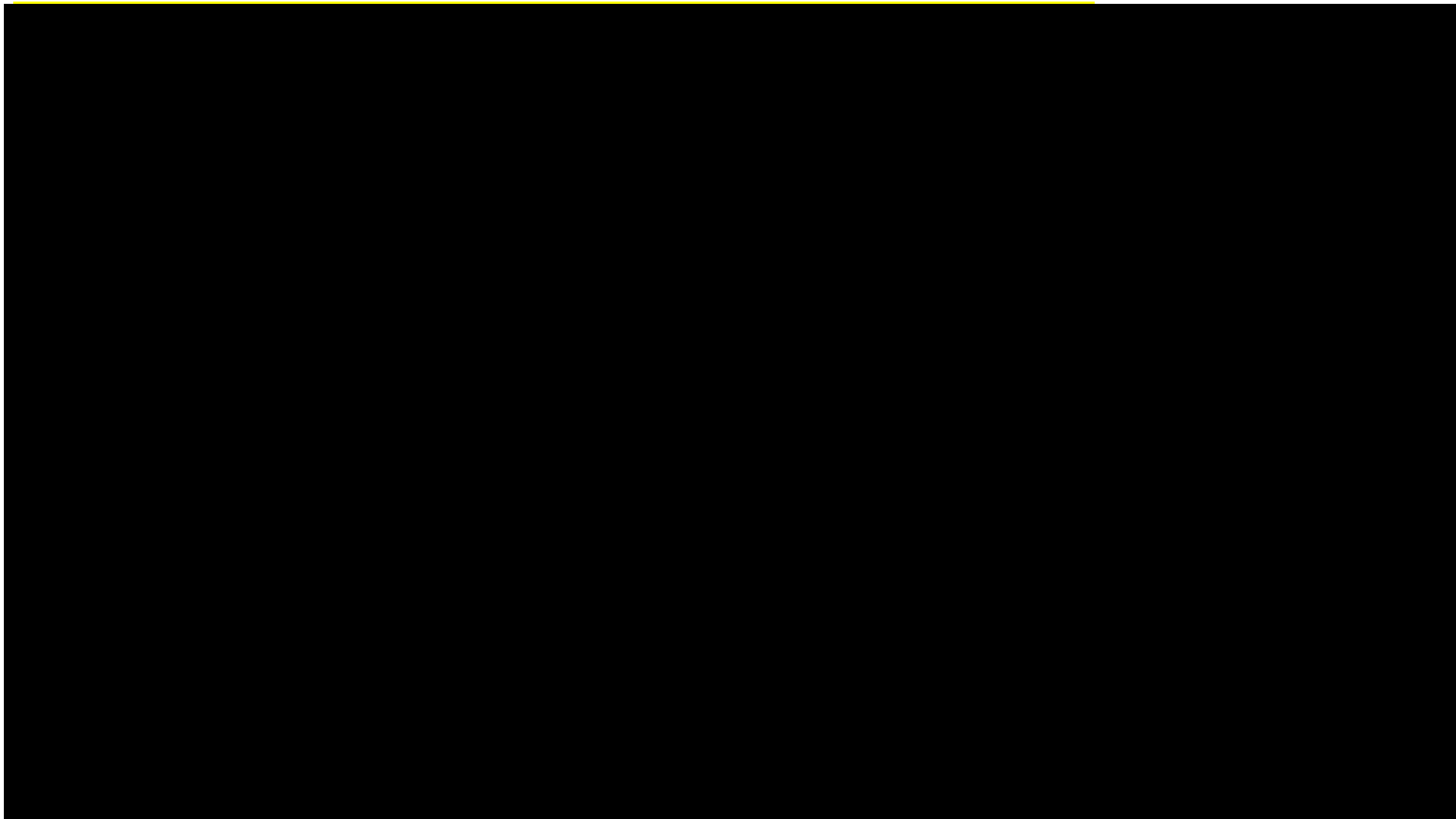
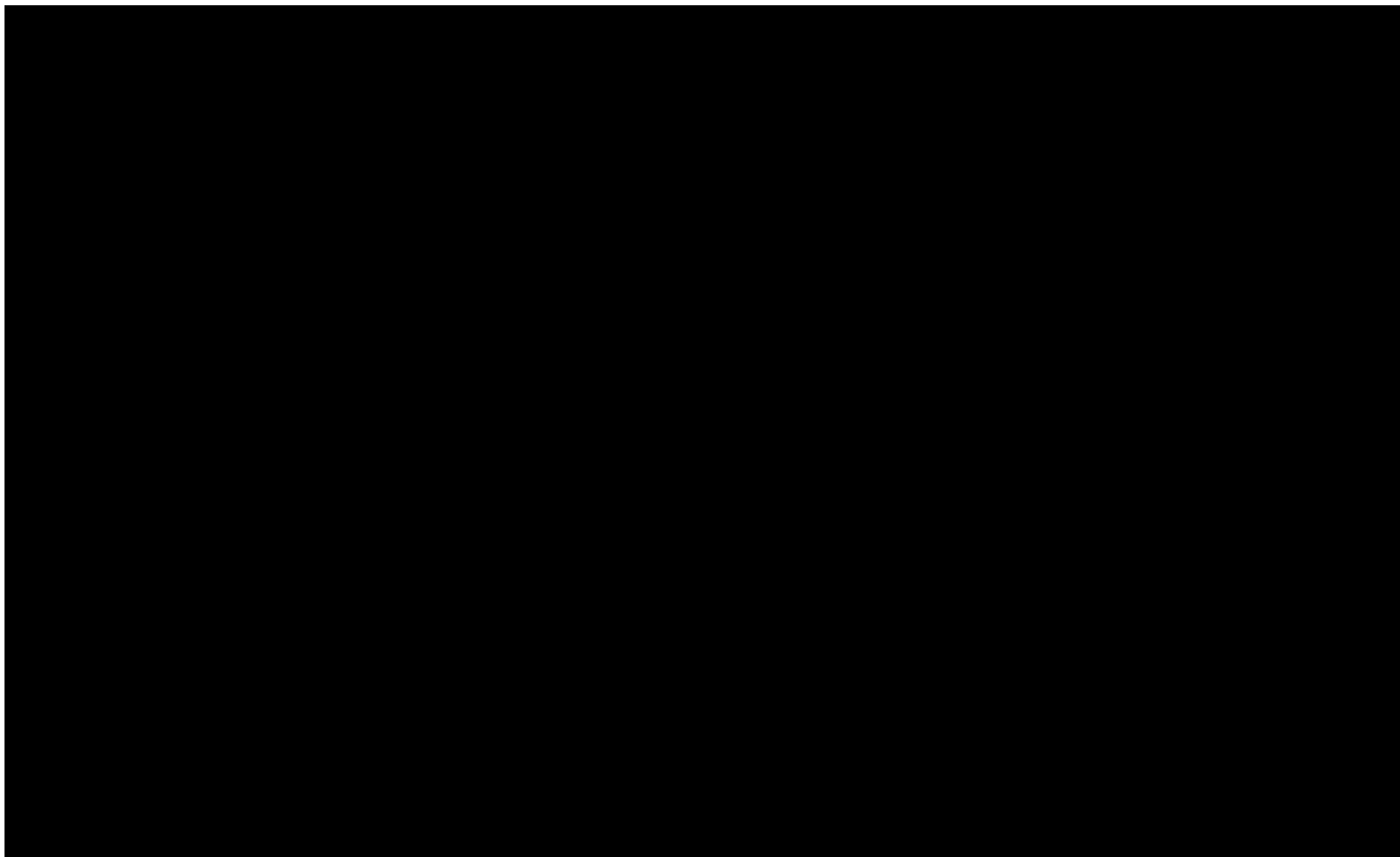
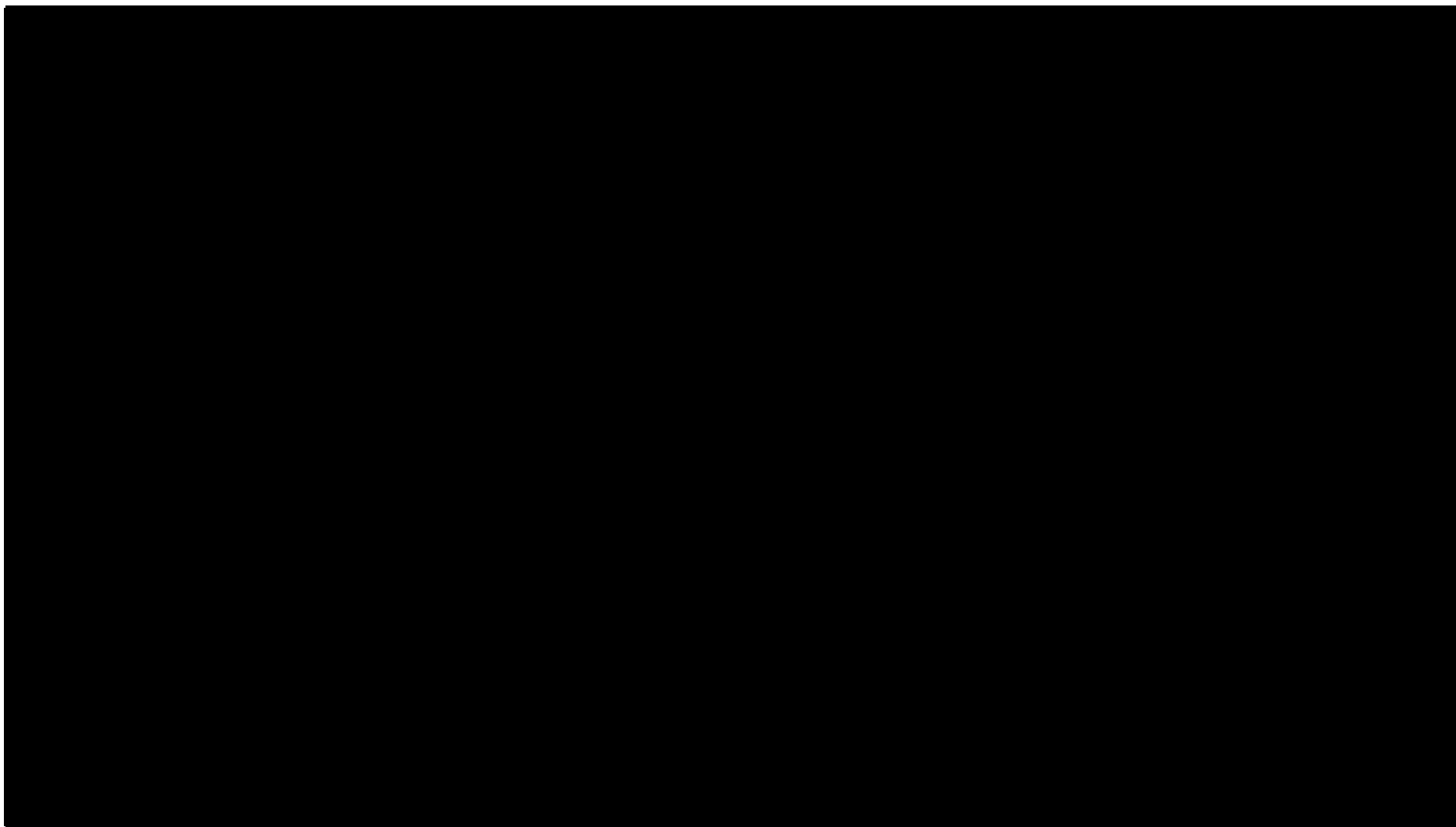
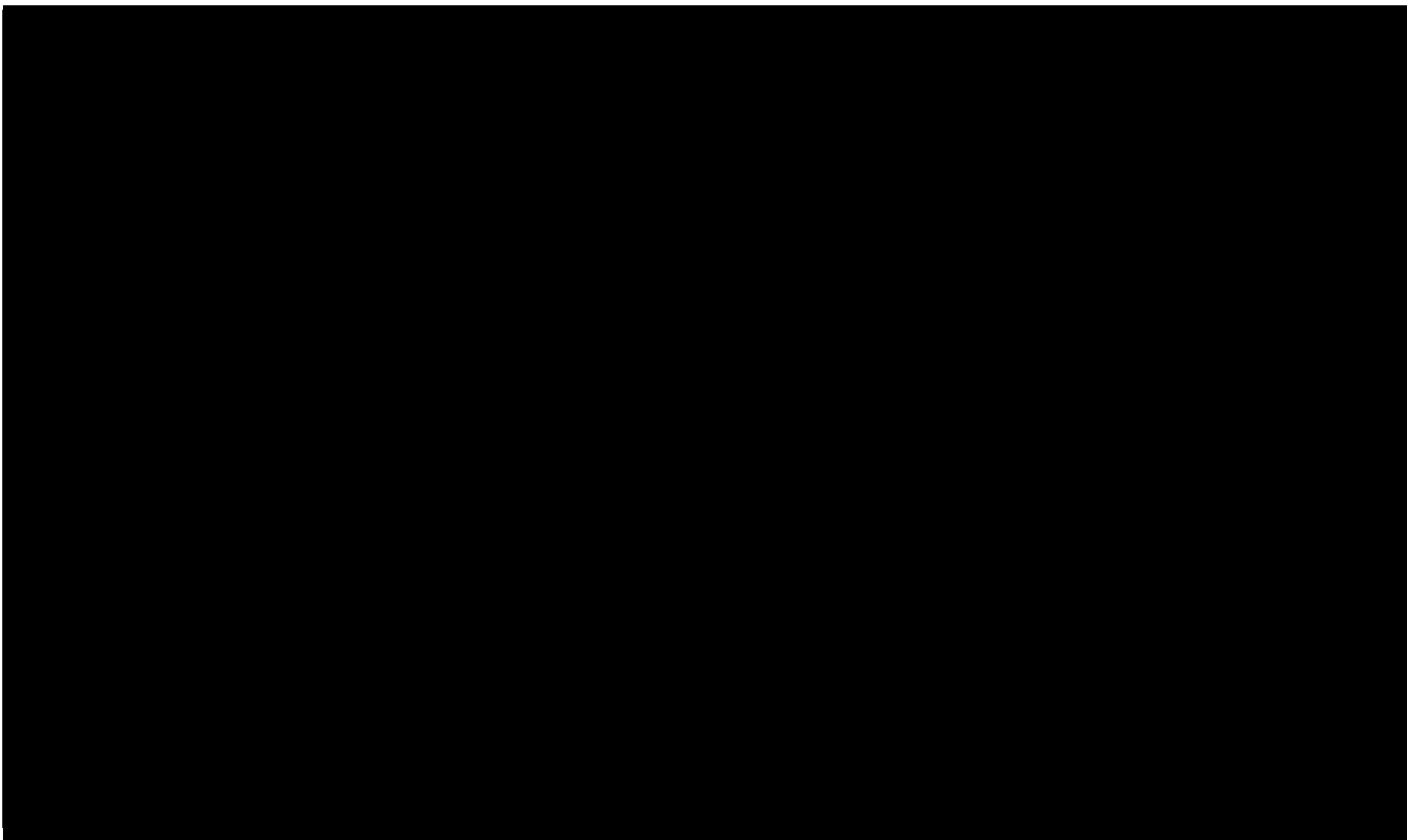


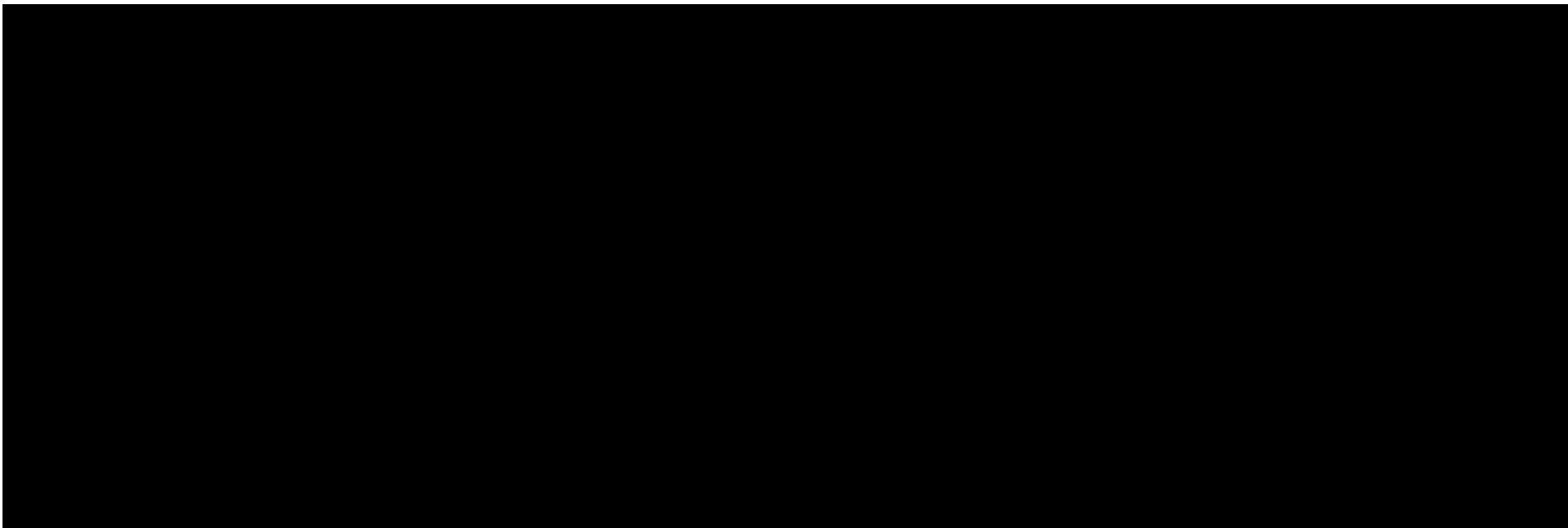
Tabela 109.











13.11. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

13.11.1. Porównanie bezpośrednie

Tabela 110.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Balaratnasingam 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Balaratnasingam C., Jaffe G.J., Gerendas B. i in., Faricimab personalised treatment interval dosing dynamics illustrated with patient case profiles: <i>YOSEMITE</i> and <i>RHINE</i> phase 3 diabetic macular oedema trials, <i>Clinical and Experimental Ophthalmology</i> 2022; 49(8):834-835
ab. konf. Cooper 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.	Cooper B., Haskova Z., Silverman D. i in., EFFICACY, DURABILITY, AND SAFETY OF FARICIMAB IN DIABETIC MACULAR EDEMA (DME): 1-YEAR RESULTS FROM THE PHASE 3 <i>YOSEMITE</i> AND <i>RHINE</i> TRIALS, <i>Diabetes Technology and Therapeutics</i> 2022; 24:SUPPL 1 (A51-A52)
ab. konf. Danzig 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.	Danzig C.J., Wells J.A., Eichenbaum D. i in., Efficacy, Durability, and Safety of Faricimab in Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from the Phase 3 <i>YOSEMITE</i> and <i>RHINE</i> Trials, <i>Diabetes</i> 2022; 71:Supplement 1
ab. konf. Danzig 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>STAIRWAY</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.	Danzig C., Quezada C., Basu K. i in., Efficacy and safety of faricimab every 16 or 12 weeks for neovascular age-related macular degeneration: <i>STAIRWAY</i> phase 2 results, <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 2019; 60:9
ab. konf. Diack 2019	Niewłaściwa metodyka	Analiza modelu EDDM przedstawiona w abstrakcie konferencyjnym	Diack C., Mazer N.A., Schwab D., An individually matched virtual ranibizumab treatment arm in neovascular age-related macular degeneration, <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 2019; 60:9
ab. konf. Eter 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Eter N., Lin H., Abreu F. i in., Design and rationale of the <i>YOSEMITE</i> and <i>RHINE</i> trials: Two phase 3 studies of faricimab in patients with Diabetic Macular Edema, <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 2021; 62:8
ab. konf. Fraser-Bell 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników	Fraser-Bell S., Haskova Z., Silverman D. i in., Faricimab in diabetic macular oedema: One-year results from the phase 3 <i>RHINE</i> and <i>YOSEMITE</i> trials, <i>Clinical and</i>

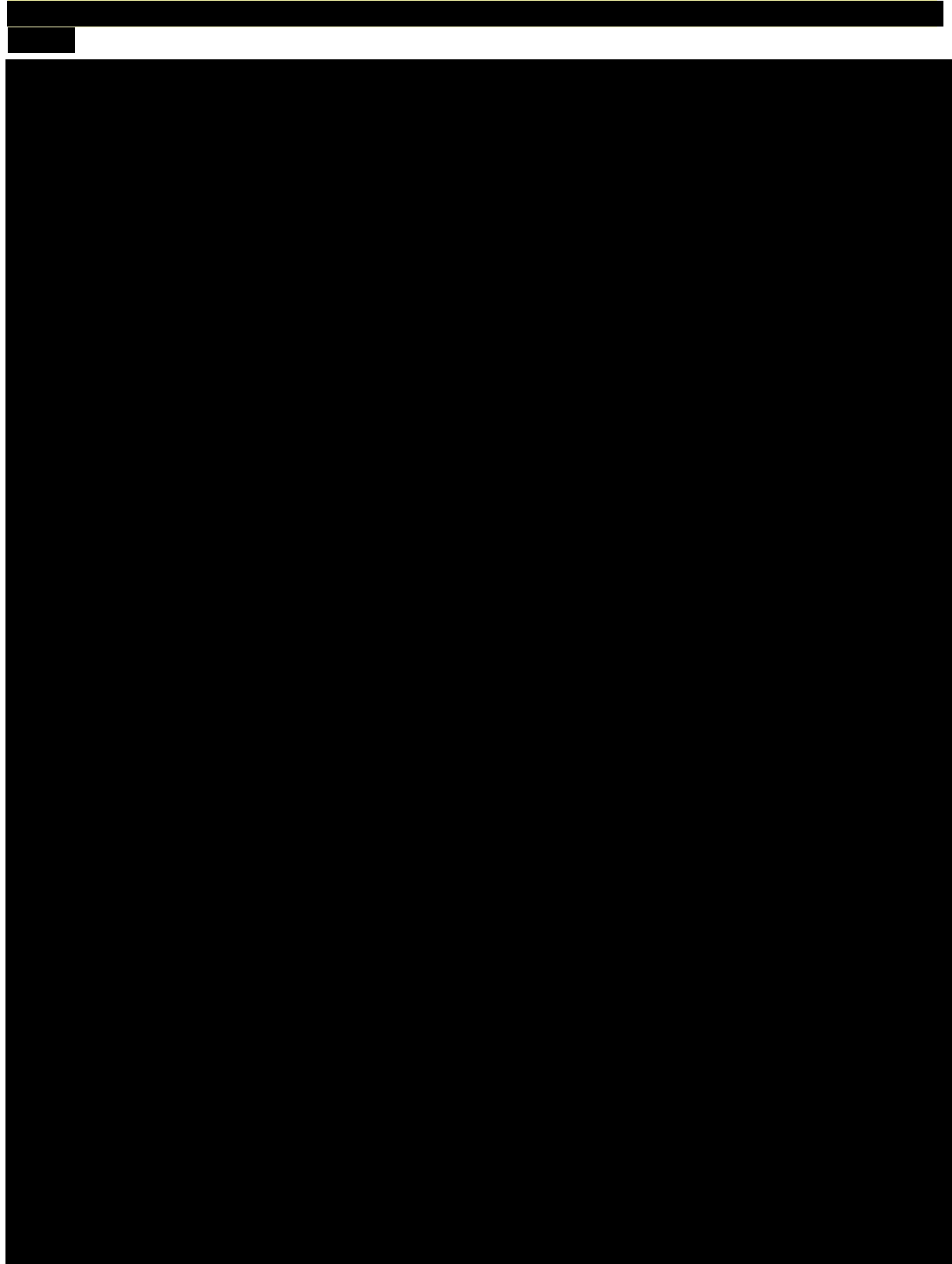
Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		względem publikacji pełnotekstowej	Experimental Ophthalmology 2022; 49(8):834
ab. konf. Gonzalez 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Gonzalez D.P., Zur D., Loewenstein P.A., Longer-acting treatments for neovascular age-related macular degeneration-present and future, <i>Ophthalmologica</i> 2021; 244:SUPPL 1
ab. konf. Guymer 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Guymer R.H., Ruiz C.Q., Willis J.R. i in., Dual angiopoietin-2 and VEGF-A inhibition with faricimab in neovascular age-related macular degeneration: Phase 3 <i>TENAYA</i> and <i>LUCERNE</i> trial design, <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 2021; 62:8
ab. konf. Guymer 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Guymer R.H., Holz F.G., Lin H. i in., Faricimab in neovascular age-related macular degeneration: Week 48 results from the phase 3 <i>TENAYA</i> and <i>LUCERNE</i> trials, <i>Clinical and Experimental Ophthalmology</i> 2022; 49(8):835
ab. konf. Hu 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Hu A., Willis J.R., Haskova Z. i in., Primary results from two phase 3 trials of faricimab for diabetic macular edema (DME): <i>YOSEMITE</i> and <i>RHINE</i> , <i>Diabetes</i> 2021 70:SUPPL 1
ab. konf. Khanani 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Khanani A.M., Heier J., Ruiz C.Q. i in., Faricimab in neovascular age-related macular degeneration: 1-year efficacy, safety, and durability in the phase 3 <i>TENAYA</i> and <i>LUCERNE</i> trials, <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 2021; 62:8
ab. konf. Patel 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>BOULEVARD</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowych.	Patel S.S., Sahni J., Sadikhov S. i in., Anti-VEGF/anti-angiopoietin-2 bispecific antibody RG7716 in diabetic macular edema: Complete 36-week results from the phase 2, multicenter, randomized, active treatment-controlled <i>BOULEVARD</i> clinical trial, <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 2018; 59:9
ab. konf. Sheth 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>BOULEVARD</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowych.	Sheth V., Sahni J., Stoilov I. i in., Faricimab for Diabetic Macular Edema: A novel anti-angiopoietin-2/anti-vascular endothelial growth factor bispecific antibody in clinical trials, <i>Diabetes</i> 2020; 69:Supplement 1
ab. konf. Wells 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>BOULEVARD</i> oraz <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowych.	Wells J.A., Lin H., Haskova Z. i in., Efficacy, durability, and safety of faricimab in Diabetic Macular Edema (DME): One-year results from the phase 3 <i>YOSEMITE</i> and <i>RHINE</i> trials, <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 2021 62:8

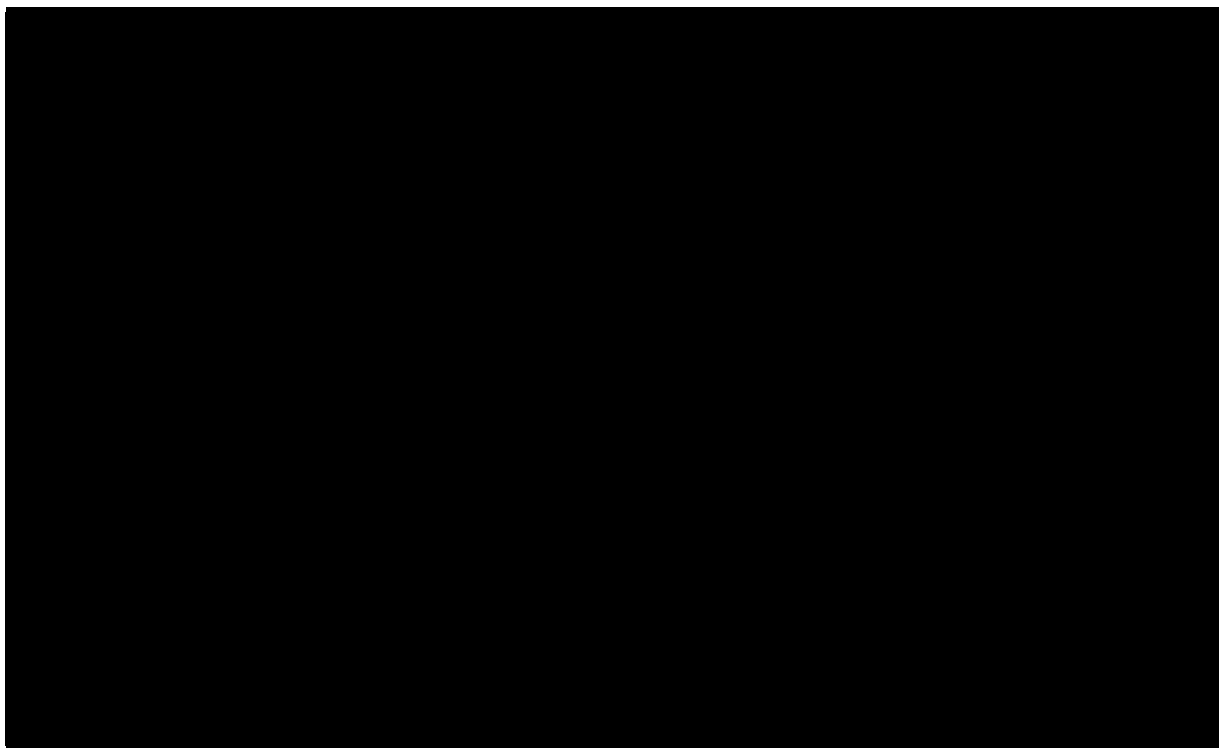
Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Wong 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Wong T.Y., Lin H., Basu K. i in., Anatomic endpoints support sustained outcomes with faricimab 16 weekly dosing (Q16W) in the <i>STAIRWAY</i> phase 2 trial for neovascular age-related macular degeneration (NADM), <i>Clinical and Experimental Ophthalmology</i> 2019; 47(Supplement 1):150
Al-Khersan 2019	Niewłaściwa metodyka	Opinia eksperta	Al-Khersan H, Hussain RM, Ciulla TA, Dugel PU. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2019 Oct;20(15):1879-1891
Arrigo 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Arrigo A, Bandello F. Molecular Features of Classic Retinal Drugs, Retinal Therapeutic Targets and Emerging Treatments. <i>Pharmaceutics.</i> 2021 Jul 20;13(7):1102
Aziz 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Aziz A.A., Khan M., Baupal C.R., Khanani A.M., Faricimab: An Emerging Therapy For The Treatment Of Neovascular age-Related Macular degeneration, <i>US Ophthalmic Review</i> 2021; 15(1):23-25
Campa 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Campa C. New Anti-VEGF Drugs in Ophthalmology. <i>Curr Drug Targets.</i> 2020;21(12):1194-1200
De La Huerta 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	De La Huerta I, Kim SJ, Sternberg P Jr. Faricimab Combination Therapy for Sustained Efficacy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. <i>JAMA Ophthalmol.</i> 2020 Sep 1;138(9):972-973
Desai 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Desai S.J., Reichel E., The Future of Treatment for Wet ADM, <i>Current Ophthalmology Reports</i> 2017; 5(1):93-97
Finger 2022	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny z NMA, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa BRO w leczeniu nAMD	Finger RP, Dennis N, Freitas R, Quenéchdu A, Clemens A, Karcher H, Souied EH. Comparative Efficacy of Brolucizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. <i>Adv Ther.</i> 2022 Aug;39(8):3425-3448
Hussain 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Hussain R.M., OnullLeary P., Eichenbaum D.A., Hariprasad S.M., Faricimab anti-ang-2/anti-VEGF-A bispecific antibody treatment of diabetic macular edema treatment of wet age-related macular degeneration, <i>Drugs of the Future</i> 2020; 45(7):449-457
Hussain 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Hussain RM, Shaukat BA, Ciulla LM, Berrocal AM, Sridhar J. Vascular Endothelial Growth Factor Antagonists: Promising Players in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Degeneration. Drug Des Devel Ther. 2021 Jun 21;15:2653-2665
Iglicki 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Iglicki M, González DP, Loewenstein A, Zur D. Longer-acting treatments for neovascular age-related macular degeneration-present and future. Eye (Lond). 2021 Apr;35(4):1111-1116
Irgat 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Irgat S.G., Divarci S.Y., Dogan M., Ozcura F., Overview of anti-vegf treatment regimens and new agents in age-related macular degeneration, Retina-Vitreus 2021; 30(2):212-222
Khanani 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Khanani A.M., Russell M.W., Aziz A.A. i in., Angiopoietins as Potential Targets in Management of Retinal Disease, Clin Ophthalmol 2021, Sep 4;15:3747-3755
Liberski 2022	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Liberski S, Wichrowska M, Kocięcki J. Aflibercept versus Faricimab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema: A Review. Int J Mol Sci. 2022 Aug 20;23(16):9424
Rush 2022	Niewłaściwa metodyka	Badanie nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, w badaniu porównano monoterapię z terapią skojarzoną, nie wskazano jaką dawkę FAR otrzymali chorzy, oceniano wyłącznie krótkoterminową skuteczność – chorzy w obu grupach otrzymali w czasie 4 miesięcy jedynie 3 dawki FAR.	Rush RB, Rush SW: Intravitreal Faricimab for Aflibercept-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration; Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.) 2022; Volume 16, Issue , pp. 4041-4046
Samelska 2022	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Samelska K, Kupis M, Izdebska J, Kaminska A, Skopiński P. Novel approach to antiangiogenic factors in age-related macular degeneration therapy. Cent Eur J Immunol. 2022;47(1):117-123
Singer 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Singer M., Bahadorani S., Recent advances in the management and understanding of macular degeneration, F1000Research 2017; 6:519
Uludag 2022	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Uludag G., Hassan M., Matsumiya W. i in., Efficacy and safety of intravitreal anti-VEGF therapy in diabetic retinopathy: what we have learned and what should we learn further? Expert Opin Biol Ther 2022 Jul 17:1-17
Wu 2022	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Wu A.K., Chong D.D., Singh R.P., Faricimab in the Treatment Landscape for Retinal Diseases: A Review, US Ophthalmic Review (2022) 16:2 (92-97)

13.11.2. Porównanie

Tabela 111.

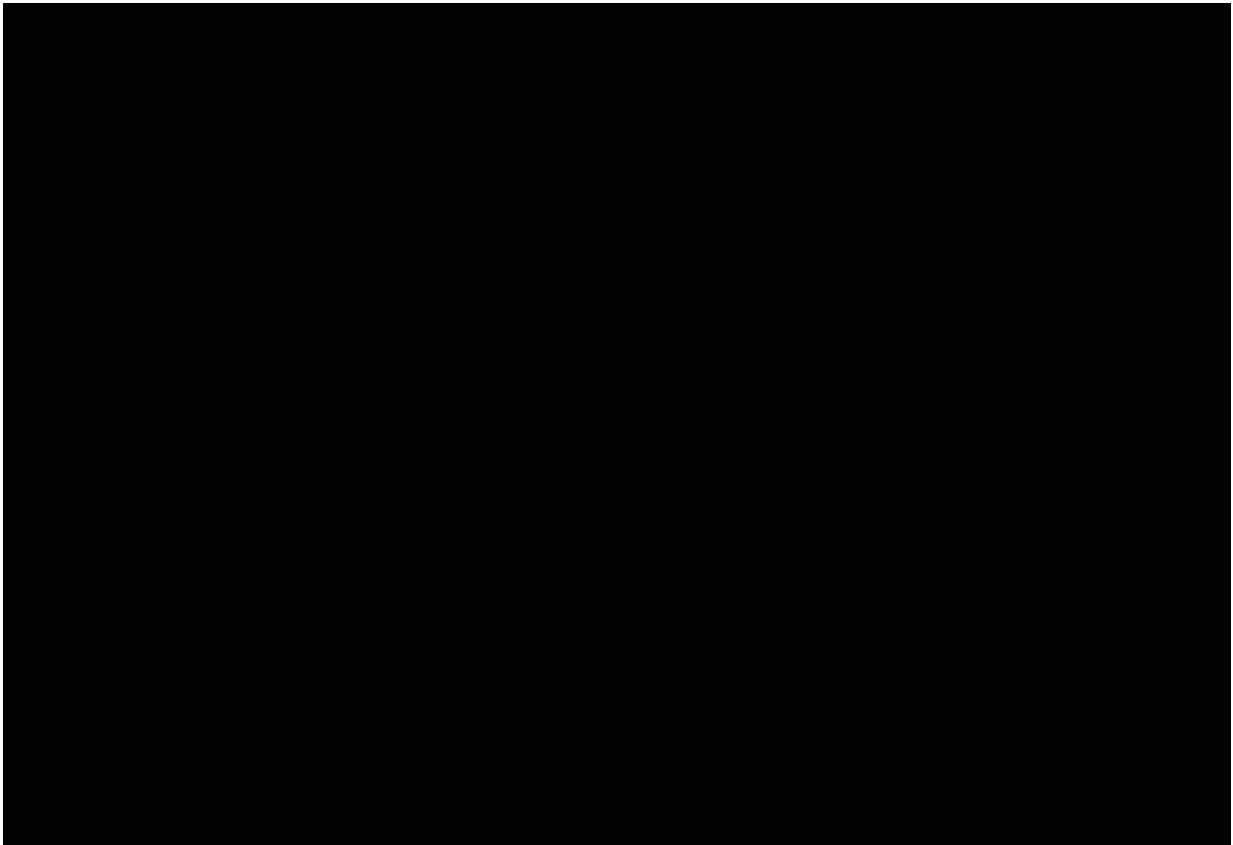
The content of Table 111 is completely redacted with a large black rectangular block covering the entire table area.



13.11.3. Porównanie

Tabela 112.





13.12. Skale oceny jakości badań

Tabela 113.
Kryteria Cook

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

Tabela 114.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 115.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 116.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 117.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną

13.14. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 120.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdziały 3, 4, 13.9
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 4.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 5, 6, 7, 13.1, 13.2
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 4
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 3.4, 13.3, 13.4, 0
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3, 4, 13.9, 13.11
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdziały 13.8, 13.10
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdziały 13.8, 13.10
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdziały 13.8, 13.10
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdziały 13.8, 13.10

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdziały 13.8, 13.10
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdziały 13.8, 13.10
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdziały 13.8, 13.10
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdziały 13.8, 13.10
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 5, 6, 7, 13.1, 13.2
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak rozdziały 8, 9

14. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	30
Tabela 2. [REDACTED]	33
Tabela 3. [REDACTED]	34
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	47
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy – nAMD oraz DME.....	54
Tabela 6 Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>LUCERNE</i> , <i>TENAYA</i> , <i>AVENUE</i> i <i>STAIRWAY</i> wg zaleceń Cochrane – nAMD	66
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>RHINE</i>, <i>YOSEMITE</i> oraz <i>BOULEVARD</i> wg zaleceń Cochrane – DME	69
Tabela 8. [REDACTED] [REDACTED]	78
Tabela 9. [REDACTED] [REDACTED]	82
Tabela 10. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	89
Tabela 11. Zmiana BCVA.....	96
Tabela 12. Częstość zmiany BCVA	100
Tabela 13. Częstość dawkowania FAR	103
Tabela 14. Zmiana CST	105
Tabela 15. Zmiana CNV	108
Tabela 16. Zmiana wyniku wg kwestionariusza NEI VFQ-25	109

Tabela 17. Zmiana BCVA – FAR Q8W	111
Tabela 18. Zmiana BCVA – FAR Q12W	111
Tabela 19. Zmiana BCVA – FAR Q16W	112
Tabela 20. Częstość zmiany BCVA – FAR Q8W	112
Tabela 21. Częstość zmiany BCVA – FAR Q12W	113
Tabela 22. Częstość zmiany BCVA – FAR Q16W	114
Tabela 23. Zmiana CST – FAR Q8W	116
Tabela 24. Zmiana CST – FAR Q12W	116
Tabela 25. Zmiana CST – FAR Q16W	117
Tabela 26. Zmiana CFT – FAR Q12W.....	117
Tabela 27. Zmiana CFT – FAR Q16W.....	118
Tabela 28. Zmiana CNV – FAR Q8W	118
Tabela 29. Zmiana CNV – FAR Q12W	119
Tabela 30. Zmiana CNV – FAR Q16W	120
Tabela 31. Częstość dawkowania – FAR Q12W	120
Tabela 32. Częstość dawkowania – FAR Q16W	121
Tabela 33. [REDACTED]	123
Tabela 34. Częstość występowania ocznych ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 48 tygodni.....	126
Tabela 35. [REDACTED] [REDACTED]	128
Tabela 36. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych innych niż oczne.....	132


Tabela 57. Częstość występowania OAE – FAR Q16W	175
Tabela 58. Częstość występowania non-OAE – FAR Q8W	178
Tabela 59. Częstość występowania non-OAE – FAR Q12W	181
Tabela 60. Częstość występowania non-OAE – FAR Q16W	184
Tabela 61. Częstość występowania zdarzeń APTC – FAR Q8W.....	187
Tabela 62. Częstość występowania zdarzeń APTC – FAR Q12W.....	188
Tabela 63. Częstość występowania zdarzeń APTC – FAR Q16W.....	188
Tabela 64. Zmiana BCVA w 1. roku.....	192
Tabela 65. Częstość zmian w BCVA	195
Tabela 66. Częstość dawkowania FAR PTI.....	197
Tabela 67. Zmiana CST	200
Tabela 68. Częstość poprawy o ≥ 2 stopnie w skali ETDRS-DRSS.....	207
Tabela 69. 	210
Tabela 70. Zmiana BCVA.....	211
Tabela 71. Częstość zmiany BCVA	212
Tabela 72. Zmiana CST	213
Tabela 73. Częstość uzyskania CST $\leq 325 \mu\text{m}$	214
Tabela 74. Zmiana FCPT	215
Tabela 75. Objętość dołka plamki.....	215
Tabela 76. Estymowane prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od nawrotu choroby.....	217
Tabela 77. Częstość poprawy w skali ETDRS-DRSS.....	221



























Tabela 78. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	224
Tabela 79. Częstość występowania OAESI.....	228
Tabela 80. Częstość występowania ocznych zdarzeń niepożądanych	232
Tabela 81. Częstość występowania non-OAE	236
Tabela 82. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia	240
Tabela 83. Częstość występowania zdarzeń APTC.....	243
Tabela 84. 	245
Tabela 85. Częstość występowania zgonu	251
Tabela 86. Częstość występowania OSAE.....	253
Tabela 87. Częstość występowania non-OSAE.....	255
Tabela 88. Częstość występowania OAE innych niż ciężkie.....	259
Tabela 89. Częstość występowania non-OAE innych niż ciężkie.....	261
Tabela 90.   	268
Tabela 91.   	270
Tabela 92 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Vabysmo® w badaniach klinicznych.....	294
Tabela 93 Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Vabysmo®	297


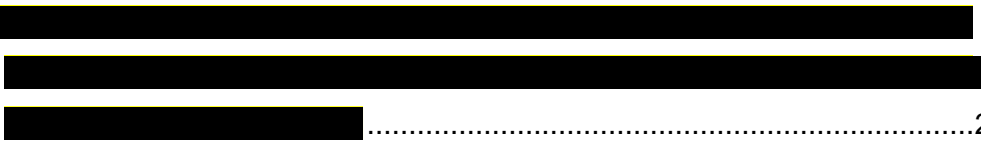





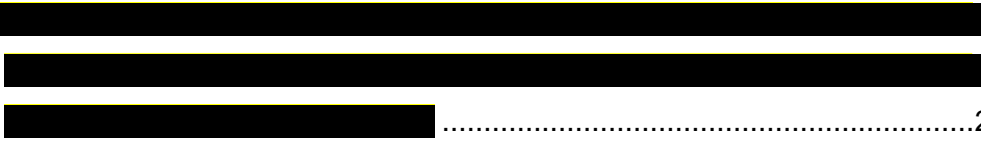

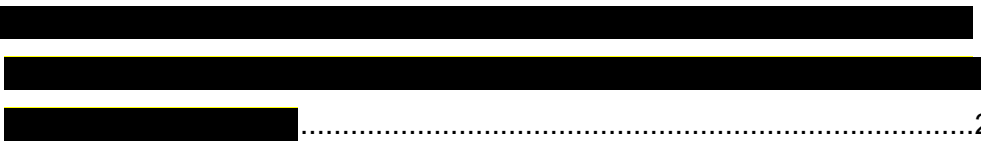
Tabela 94. Zmiana BCVA – analiza wrażliwości w badaniach <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i>	318
Tabela 95. Zmiana BCVA – analiza wrażliwości w badaniach <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i>	320
Tabela 96. Zmiana BCVA – analiza podgrup w badaniach <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i>	322
Tabela 97. Zmiana BCVA – analiza podgrup w badaniach <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i>	325
Tabela 98. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	330
Tabela 99. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań [REDACTED]	330
Tabela 100. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – [REDACTED]	332
Tabela 101. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	333
Tabela 102. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	334
Tabela 103. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	335
Tabela 104. [REDACTED] [REDACTED]	373
Tabela 105. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	379
Tabela 106. [REDACTED] [REDACTED]	396
Tabela 107. [REDACTED] [REDACTED]	403

Tabela 108.		
		
	408
Tabela 109.		
	418
Tabela 110.	Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	423
Tabela 111.		
	427
Tabela 112.		
	428
Tabela 113.	Kryteria Cook.....	430
Tabela 114.	Skala AMSTAR 2.....	430
Tabela 115.	Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	432
Tabela 116.	Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	432
Tabela 117.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	433
Tabela 118.	Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	434
Tabela 119.	Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	434
Tabela 120.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	435

15. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	36
Rysunek 2. [Redacted]	38
Rysunek 3. [Redacted]	40
Rysunek 4. Średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej w badaniach <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i> do 60 tygodnia	97
Rysunek 5. [Redacted]	98
Rysunek 6. Odsetek chorych leczonych FAR, którzy osiągnęli dawkowanie co 8 tygodni, co 12 tygodni lub co 16 tygodni w 48. tygodniu badaniach <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i>	104
Rysunek 7. Średnia zmiana CST względem wartości początkowej w badaniach <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i>	106
Rysunek 8. [Redacted]	107
Rysunek 9. Średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej w badaniu <i>YOSEMITE</i>	193
Rysunek 10. Średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej w badaniu <i>RHINE</i> ...	193
Rysunek 11. Odsetek chorych leczonych FAR PTI, którzy osiągnęli dawkowanie co 4 tygodnie, co 8 tygodni, co 12 tygodni lub co 16 tygodni w 52. tygodniu badaniach <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i>	199
Rysunek 12. Odsetek chorych bez DME do 56. tygodnia badania <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i>	201
Rysunek 13. Odsetek chorych bez IRF do 56. tygodnia badania <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i>	203

Rysunek 14. Odsetek chorych bez SRF do 56. tygodnia badania <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i>	204
Rysunek 15. Częstość poprawy o ≥ 2 stopnie w skali ETDRS-DRSS w 52. tygodniu	209
Rysunek 16. Czas do wystąpienia nawrotu choroby w okresie po zakończeniu leczenia na podstawie wyniku złożonego obejmującego kryteria BCVA i CST.....	219
Rysunek 17. Czas do wystąpienia nawrotu choroby w okresie po zakończeniu leczenia na podstawie kryterium BCVA i kryterium CST	220
Rysunek 18. 	266
Rysunek 19. 	267
Rysunek 20. 	269
Rysunek 21. 	270
Rysunek 22. 	271
Rysunek 23. 	272
Rysunek 24. 	273
Rysunek 25. 	274
Rysunek 26. 	275
Rysunek 27. 	276

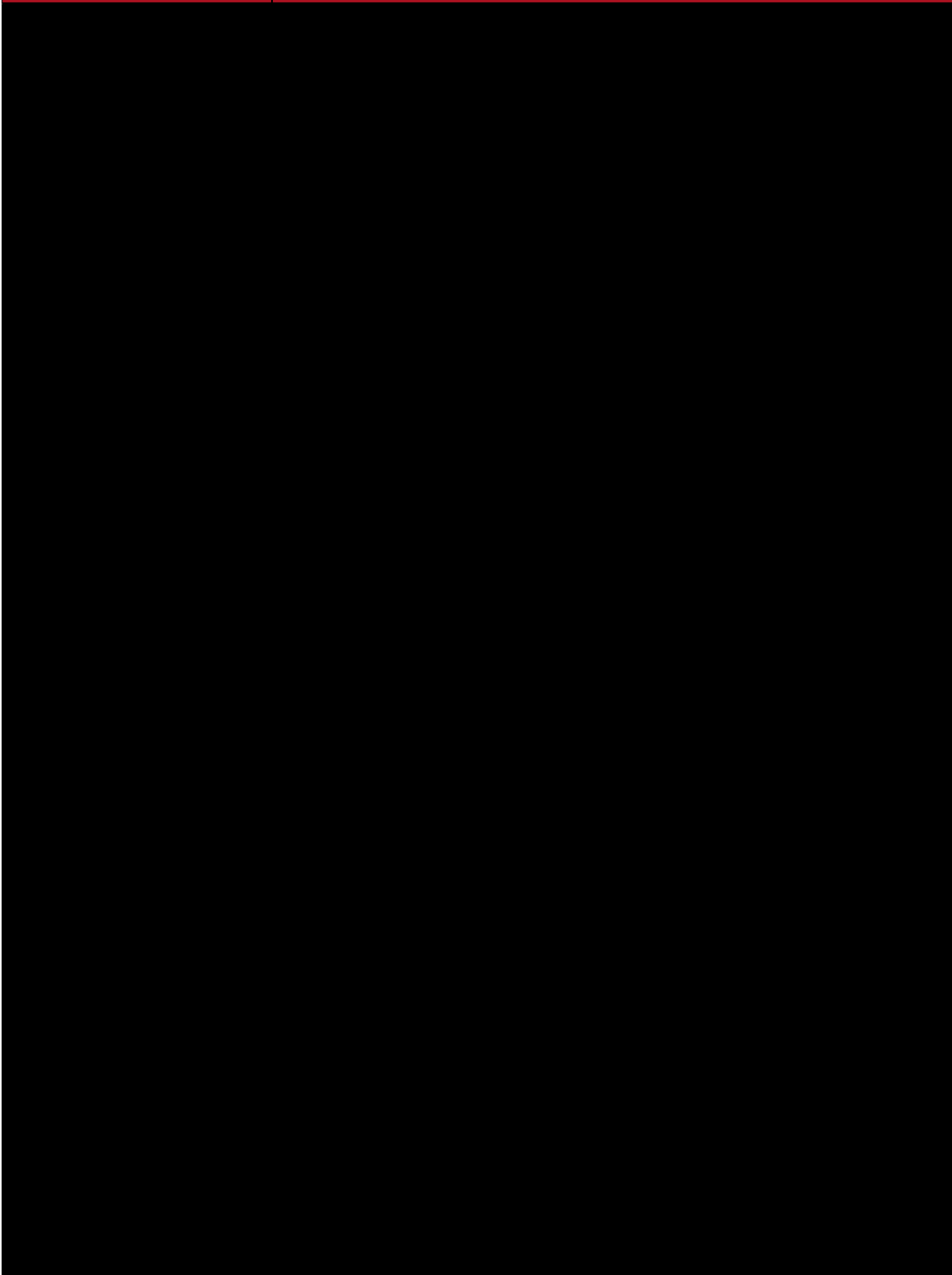
Rysunek 28		277
Rysunek 29.		277
Rysunek 30.		281
Rysunek 31.		282
Rysunek 32.		283
Rysunek 33		284
Rysunek 34.		285
Rysunek 35.		286
Rysunek 36.		287
Rysunek 37.		288
Rysunek 38. Profil bezpieczeństwa w badaniach <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i> (do 60. tygodnia)		329

16. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ab konf Sheth 2020	Sheth V., Sahni J., Stoilov I. i in., 326-OR: Faricimab for Diabetic Macular Edema: A Novel Anti-Angiopoietin-2/Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Bispecific Antibody in Clinical Trials. Diabetes 2020, 69(Supplement_1).
Amoaku 2015	Amoaku W. M., Chakravarthy U., Gale R. i in., Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD, Eye 2015, 29(6), 721-731.
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Vabysmo® (farycymab) w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych w ramach programu lekowego B.70 (ICD-10: H35.3, H36.0) – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2023
ChPL Vabysmo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vabysmo®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vabysmo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 3.11.2022 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Faatz 2019	sFaatz H., Farecki M. L., Rothaus K. i in., Optical coherence tomography angiography of types 1 and 2 choroidal neovascularization in age-related macular degeneration during anti-VEGF therapy: evaluation of a new quantitative method. Eye 2019, 33(9), 1466-1471.
Higgins 2022	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3. Cochrane, 2022. https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu: 18.10.2022r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jelin 2019	Jelin E., Wisløff T., Moe M. C. i in., Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ 25) in a Norwegian population of patients with neovascular age-related macular degeneration compared to a control population, Health and quality of life outcomes 2019, 17(1), 1-9.
Lai 2021	Lai T. Y., Lai R. Y., Association between Retinal Thickness Variability and Visual Acuity Outcome during Maintenance Therapy Using Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Journal of Personalized Medicine 2021, 11(10), 1024.
Lescauwaet 2017	Lescauwaet B., Misericocchi E., Thurau S. i in. Association between visual function response and reduction of inflammation in noninfectious uveitis of the posterior segment, Investigative Ophthalmology & Visual Science 2017, 58(9), 3555-3562.
Michael 2017	Michael S. Ip, Zhang J., Ehrlich J. S., The clinical importance of changes in diabetic retinopathy severity score, Ophthalmology 2017, 124(5), 596-603.
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009;; 151: 264–269
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 18.10.2022r)
RIVAL (Gillies 2019)	Gillies M.C., Hunyor A.P., Arnold J.J. i in., Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmology 2019;137(4):372-9.
Roberts 2020	Roberts P. K., Vogl W. D., Gerendas B. S. i in., Quantification of fluid resolution and visual acuity gain in patients with diabetic macular edema using deep learning: a post hoc analysis of a randomized clinical trial, JAMA ophthalmology 2020, 138(9), 945-953.
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 18.10.2022r)
Staurenghi 2018	Staurenghi G., Feltgen N., Arnold J. J., Impact of baseline Diabetic Retinopathy Severity Scale scores on visual outcomes in the VIVID-DME and VISTA-DME studies, British Journal of Ophthalmology 2018, 102(7), 954-958.
Sugar 2011	Sugar E. A., Jabs D. A., Altaweel M. M. i in., Identifying a clinically meaningful threshold for change in uveitic macular edema evaluated by optical coherence tomography, American journal of ophthalmology 2011, 152(6), 1044-1052.
Tanwani 2021	Tanwani A., Safdar N., Ali A. i in., Impact of injection protocol selection by retina specialists on clinical outcomes in patients with diabetic macular edema. Life 2021, 12(1), 51.
TENAYA i LUCERNE (Heier 2022)	Heier J.S., Khanani A.M., Quezada Ruiz C. i in., TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials, Lancet 2022 Feb 19;399(10326):729-740
Ustawa o refundacji	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
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 18.10.2022r)
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Badania włączone do analizy – porównanie bezpośrednio i przeglądy systematyczne	
AVENUE (Sahni 2020)	Sahni J., Dugel P.U., Patel S.S. i in., Safety and Efficacy of Different Doses and Regimens of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The AVENUE Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol 2020 Sep 1;138(9):955-963
BOULEVARD (ab. konf. Lai 2019)	Lai T.Y.Y., Sahni J., Basu K. i in., Dual inhibition of Ang-2 and VEGF-A with faricimab in diabetic macular edema: Evidence for increased durability from the BOULEVARD phase 2 trial, Investigative Ophthalmology and Visual Science 2019; 60:9

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>BOULEVARD</i> (Sahni 2019)	Sahni J., Patel S.S., Dugel P.U. i in., Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: <i>BOULEVARD</i> Phase 2 Randomized Trial, <i>Ophthalmology</i> 2019 Aug;126(8):1155-1170
Khan 2020	Khan M., Aziz A.A., Shafi N.A. i in., Targeting Angiopoietin in Retinal Vascular Diseases: A Literature Review and Summary of Clinical Trials Involving Faricimab, <i>Cells</i> 2020 Aug 10;9(8):1869
Sarohia 2022	Sarohia G.S., Nanji K., Khan M. i in., Treat-and-extend versus alternate dosing strategies with anti-vascular endothelial growth factor agents to treat center involving diabetic macular edema: A systematic review and meta-analysis of 2,346 eyes, <i>Surv Ophthalmol</i> 2022 Sep-Oct;67(5):1346-1363
<i>STAIRWAY</i> (ab. konf. Danzig 2020)	Danzig C.J., Lin H., Guibord P., Clinical effects of blocking Ang-2 and VEGF with faricimab in the phase 2 <i>STAIRWAY</i> trial, <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 2020; 61:7
<i>STAIRWAY</i> (Khanani 2020)	Khanani A.M., Patel S.S., Ferrone P.J. i in., Efficacy of Every Four Monthly and Quarterly Dosing of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The <i>STAIRWAY</i> Phase 2 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Ophthalmol</i> 2020 Sep 1;138(9):964-972
<i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i> (Heier 2022)	Heier J.S., Khanani A.M., Quezada Ruiz C. i in., <i>TENAYA</i> and <i>LUCERNE</i> Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (<i>TENAYA</i> and <i>LUCERNE</i>): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials, <i>Lancet</i> 2022 Feb 19;399(10326):729-740
<i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i> (Wykoff 2022)	Wykoff C.C., Abreu F., Adamis A.P. i in., <i>YOSEMITE</i> and <i>RHINE</i> Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (<i>YOSEMITE</i> and <i>RHINE</i>): two randomised, double-masked, phase 3 trials, <i>Lancet</i> 2022 Feb 19;399(10326):741-755
Dodatkowe bezpieczeństwo i ocena stosunku korzyści do ryzyka	
ChPL Vabysmo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vabysmo®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vabysmo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 3.11.2022 r.)
WHO UMC 2022	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 18.10.2022 r.)
FDA 2022	VABYSMO™ (faricimab-svoa) injection, for intravitreal use, Initial U.S. Approval: 2022
EMA EPAR 2022	EMA EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vabysmo-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 18.10.2022 r.)
Badania dla komparatorów włączone do NMA – nAMD	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania dla komparatorów włączone do NMA – DME	

Odwołanie	Opis bibliograficzny

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	
Materiały otrzymane od Wnioskodawcy/ Dane od Wnioskodawcy	
	