

**Brynzolamid/tymolol (Azarga®)  
w leczeniu jaskry otwartego kąta  
przesączenia i nadciśnienia ocznego**

**Analiza kliniczna**



Warszawa

grudzień 2012



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
• [REDACTED]

**Wkład pracy:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
• [REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

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

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Alcon Polska Sp. z o.o.

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Alcon Polska Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
tel.: +48 22 820 34 50

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

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

**Cytowanie:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]



## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu (Azarga®, Alcon) w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym w porównaniu z połączeniem dorzolamidu i tymololu (Cosopt®, MSD) oraz brynzolamidem (Azopt®, Alcon).

Wybór komparatorów podyktowany był obecną praktyką kliniczną i wspólnymi europejskimi oraz światowymi wytycznymi postępowania w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: Lenarczyk E, Wrona W, Graczyk K, Niewada M. Brynzolamid/tymolol (Azarga®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2012.).

### Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 29.11.2012.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo połączenia brynzolamidu i tymololu oceniano jedynie na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych.

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 29 listopada 2012 r. zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu (B/T) w porównaniu z połączeniem dorzolamidu i tymololu (D/T) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące połączenie brynzolamidu i tymololu z brynzolamidem (B). Łącznie odnaleziono 4 publikacje powiązane z badaniami porównującymi preparaty B/T i D/T oraz B/T i B.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania połączenia **brynzolamidu i tymololu** w porównaniu z połączeniem **dorzolamidu i tymololu** wykazała:

- **ocena skuteczności (Manni 2009 - populacja *per protocol*; Vold 2008 i Mundorf 2008 - populacja ITT):**
  - nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wartościach średnich ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) pomiędzy grupami B/T i D/T w



- badanych punktach czasowych (pomiar po 6 miesiącach, o godzinie 8: 18,5 mmHg vs 18,9 mmHg; o godzinie 10: 17,1 mmHg vs 17,2 mmHg; o godzinie 16: 17,3 mmHg vs 17,2 mmHg);
- B/T i D/T porównywalnie obniżały średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w stosunku do wartości początkowych we wszystkich badanych punktach czasowych (pomiar po 6 miesiącach, o godzinie 8: -8,8 mmHg [-32,1%] vs -8,3 mmHg [-30,4%]; o godzinie 10: -8,8 mmHg [-33,5%] vs -8,7 mmHg [-33,4%]; o godzinie 16: -7,5 mmHg [-29,5%] vs -7,4 mmHg [-29,7%]);
  - istotnie statystycznie większa liczba chorych w grupie B/T w porównaniu do grupy D/T uzyskała średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg podczas pomiaru po 2 tygodniu terapii o godzinie 10 (RR=1,20 [95% CI: 1,002; 1,44], p=0,05; RD=0,10 [95% CI: 0,003; 0,20], p=0,04; NNT<sub>12 mies.</sub>=9 [95% CI: 4; 360]; na podstawie danych odczytanych z wykresu);
  - średni stopień dyskomfortu był istotnie statystycznie mniejszy w grupie B/T w porównaniu do D/T (MD = -1,50 [-2,02; -0,98], p<0,00001);
  - w grupie B/T istotnie statystycznie częściej obserwowano brak dyskomfortu (RR=3,29 [95%CI: 1,56; 6,91], p=0,002; RD=0,34 [95%CI: 0,16; 0,52], p=0,0001; NNT<sub>1 tydzień</sub>=2 [95%CI: 1; 6]), natomiast w grupie D/T istotnie statystycznie częściej występował średni dyskomfort (RR=0,38 [95%CI: 0,15; 0,99], p=0,05; RD=-0,17 [95%CI: -0,33; -0,01], p=0,03; NNT<sub>1 tydzień</sub>=na) i duży dyskomfort (RR=0,25 [95%CI: 0,06; 1,12], p=0,07 - wynik nieistotny statystycznie; RD=-0,13 [95%CI: -0,25; -0,01], p=0,04; NNT<sub>1 tydzień</sub>=na);
  - pacjenci istotnie statystycznie częściej preferowali preparat B/T w porównaniu do D/T (RR=3,82 [95%CI: 2,60; 5,61], p<0,00001; RD=0,58 [95%CI: 0,48; 0,69], p<0,00001; NNT<sub>1 tydzień</sub>=1 [95% CI: 1; 2]).
- **ocena bezpieczeństwa (chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku):**
    - zdarzenia niepożądane łącznie istotnie statystycznie częściej występowały w grupie D/T w porównaniu do grupy B/T (RR=0,61 [95%CI: 0,41; 0,92], p=0,02; RD=-0,09 [95%CI: -0,16; -0,02], p=0,02; NNT<sub>12 mies.</sub>=na);
    - niewyraźne widzenie istotnie statystycznie częściej występowało w grupie B/T w porównaniu do D/T (RR=13,43 [95%CI: 3,23; 55,89], p=0,0004; RD=0,08 [95%CI: -0,04; 0,21], p=ns; NNT<sub>12 mies.</sub>=na);
    - podrażnienie oka oraz ból oka istotnie statystycznie częściej występowały w grupie D/T w porównaniu do B/T (odpowiednio: RR=0,29 [95%CI: 0,16; 0,52], p<0,0001; RD=-0,09 [95%CI: -0,13; -0,05], p<0,00001; NNT<sub>12 mies.</sub>=na oraz RR=0,29 [95%CI: 0,13; 0,66], p=0,003; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,002; NNT<sub>12 mies.</sub>=na);
    - pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie B/T i D/T.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania połączenia **brynzolamidu i tymololu** w porównaniu z **brynzolamidem** wykazała:

- **ocena skuteczności (populacja ITT):**
  - we wszystkich badanych punktach czasowych średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe było istotnie statystycznie niższe w grupie B/T niż B (pomiar po 6 miesiącach, o godzinie 8: MD=-2,90 [-3,76; -2,04],  $p<0,00001$ ; o godzinie 10: MD=-2,70 [-3,57; -1,83],  $p<0,00001$ );
  - średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie B/T w porównaniu do grupy B we wszystkich badanych punktach czasowych (pomiar po 6 miesiącach, o godzinie 8: MD=-2,90 [-3,70; -2,10],  $p<0,00001$ ; o godzinie 10: MD=-2,90 [-3,70; -2,10],  $p<0,00001$ );
  - odsetek chorych, którzy osiągnęli średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg co najmniej raz w czasie trwania badania był istotnie statystycznie większy w grupie B/T w porównaniu do grupy B we wszystkich badanych punktach czasowych (pomiar po 6 miesiącach, o godzinie 8: RR=2,13 [1,43; 3,17],  $p=0,0002$ ; RD=0,18 [0,09; 0,27],  $p<0,0001$ ; NNT<sub>6 mies.</sub>=5 [3; 10]; o godzinie 10: RR=1,57 [1,16; 2,14],  $p=0,004$ ; RD=0,15 [0,05; 0,25],  $p=0,003$ ; NNT<sub>6 mies.</sub>=6 [4; 19]).
- **ocena bezpieczeństwa (chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku):**
  - wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie B/T i B.

## Wnioski

Na podstawie 3 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych porównujących leki stanowiące połączenie brynzolamidu i tymololu oraz dorzolamidu i tymololu, 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego porównującego połączenie brynzolamidu i tymololu z brynzolamidem oraz 2 opracowań wtórnych oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym.

Wyniki porównania skuteczności stosowania połączeń brynzolamidu i tymololu oraz dorzolamidu i tymololu w odniesieniu do punktów końcowych, takich jak średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe, zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych oraz odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg były zbliżone w obu grupach i tym samym nie dają podstaw do wnioskowania o przewadze którejkolwiek z analizowanych opcji terapeutycznych w kontekście klinicznych punktów końcowych. Wyniki badań oceniających stopień dyskomfortu po aplikacji leków oraz preferencje pacjenta jednoznacznie wskazują na większe korzyści ze stosowania połączenia brynzolamidu i

tymololu niż dorzolamidu i tymololu, co może wynikać z innego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Wyniki porównania bezpieczeństwa stosowania połączeń brynzolamidu i tymololu oraz dorzolamidu i tymololu w odniesieniu do punktów końcowych takich jak ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia i działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zaburzenia oka czy zaburzenia smaku nie dają jednoznacznych dowodów wskazujących na wyższe korzyści którejkolwiek z opcji terapeutycznych. Stosowanie połączenia brynzolamidu i tymololu powoduje istotnie statystycznie częstsze występowanie niewyraźnego widzenia, podczas gdy stosowanie preparatu dorzolamid/tymolol związane jest z istotnie statystycznie częstszym występowaniem podrażnienia i bólu oka, co z kolei przekłada się na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych łącznie i może korelować z mniejszym komfortem chorego oraz mniejszą liczbą chorych preferujących ten lek.

W grupie połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do brynzolamidu obserwowano istotne statystycznie niższe ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz większy odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg. Stosowanie połączenia brynzolamidu i tymololu powodowało istotnie statystycznie większe obniżenie średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych w porównaniu do brynzolamidu.

Porównanie wyników dotyczących zaburzeń oka, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia lub innych zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa obu analizowanych terapii.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, połączenie brynzolamidu i tymololu może być uznane za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do brynzolamidu, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania. W porównaniu z połączeniem dorzolamidu i tymololu nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej, jednak preferencje pacjentów wskazują na większy komfort stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu.



**Słowa kluczowe**

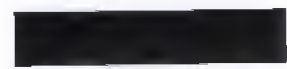
brynzolamid/tymolol, jaskra, nadciśnienie oczne, analiza kliniczna

---

## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	5
<b>Słowa kluczowe</b> .....	9
<b>Spis treści</b> .....	10
<b>Skróty i akronimy</b> .....	13
<b>1 Cel analizy efektywności klinicznej</b> .....	15
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	16
2.2 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne .....	17
2.3 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania.....	17
<b>3 Metody</b> .....	19
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	19
3.1.1 Kryteria włączenia .....	19
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	19
3.2 Źródła danych .....	19
3.3 Strategia wyszukiwania badań.....	20
3.4 Selekcja informacji .....	26
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych .....	26
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	26
3.7 Analiza statystyczna .....	27
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego</b> .....	28
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	28
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	29
4.2.1 Metody badań randomizowanych.....	31
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	35
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych.	37
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	41
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	44
4.2.7 Chorzy, którzy nie ukończyli badań.....	45
<b>5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności</b> .....	47
5.1 Brynzolamid/tymolol vs dorzolamid/tymolol.....	47

5.1.1	Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe .....	51
5.1.2	Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych .....	53
5.1.3	Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg.....	55
5.1.4	Stopień dyskomfortu .....	61
5.1.1	Preferencje pacjenta.....	65
5.2	Brynzolamid/tymolol vs brynzolamid .....	66
5.2.1	Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe .....	70
5.2.1.1	Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w wybranych ośrodkach.....	72
5.2.2	Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych .....	74
5.2.3	Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg.....	76
<b>6</b>	<b>Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa.....</b>	<b>81</b>
6.2	Brynzolamid/tymolol vs dorzolamid/tymolol.....	82
6.2.1	Zdarzenia niepożądane .....	84
6.2.2	Zaburzenia oka .....	85
6.2.4	Inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.....	89
6.4	Brynzolamid/tymolol vs brynzolamid .....	90
6.4.1	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	92
6.4.2	Zaburzenia oka .....	92
6.4.3	Inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.....	97
<b>7</b>	<b>Zestawienie wyników.....</b>	<b>101</b>
7.1	Brynzolamid/tymolol vs dorzolamid/tymolol.....	101
7.2	Brynzolamid/tymolol vs brynzolamid .....	105
<b>8</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>109</b>
<b>9</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>111</b>
<b>10</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....</b>	<b>115</b>
<b>11</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>117</b>
<b>12</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>127</b>
12.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	127



---

12.2	Kryteria oceny według GRADE.....	127
12.3	Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....	129
12.4	Spis badań włączonych do przeglądu.....	131
12.5	Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	131
12.6	Krytyczna ocena badań.....	132
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>138</b>
	<b>Spis rysunków .....</b>	<b>141</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>143</b>

## Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
B	brynzolamid
bd	brak danych
B/T	połączenie brynzolamidu i tymololu
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DN	działania niepożądane
D/T	połączenie dorzolamidu i tymololu
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
GSS	<i>Glaucoma Symptoms Scale</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IOP	ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. <i>intraocular pressure</i> )
IQR	rozstęp kwartylny, ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i> )
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniono dany punkt końcowy
$N_i$	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję (połączenie brynzolamidu i tymololu)
$N_k$	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator (brynzolamid lub połączenie dorzolamidu i tymololu)
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
$NNH_x$	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> ); w indeksie dolnym podano czas obserwacji w ocenianym badaniu
$NNT_x$	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> ); w indeksie dolnym podano czas obserwacji w ocenianym badaniu
NICE	<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )

---

OAG	jaskra otwartego kąta przesączania (ang. <i>open-angle glaucoma</i> )
OHT	nadciśnienie oczne (ang. <i>ocular hypertension</i> )
p	poziom istotności statystycznej
POAG	pierwotna jaskra otwartego kąta przesączania (ang. <i>primary open-angle glaucoma</i> )
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. <i>chronic obstructive pulmonary disease, COPD</i> )
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
T	tymolol
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
ZN	zdarzenia niepożądane

## 1 Cel analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu (Azarga®, Alcon) w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym w porównaniu z połączeniem dorzolamidu i tymololu (Cosopt®, MSD) oraz brynzolamidem (Azopt®, Alcon).

Wybór komparatorów podyktowany był obecną praktyką kliniczną i wspólnymi europejskimi oraz światowymi wytycznymi postępowania w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: Lenarczyk E, Wrona W, Graczyk K, Niewada M. Brynzolamid/tymolol (Azarga®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2012.).

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: Lenarczyk E, Wrona W, Graczyk K, Niewada M. Brynzolamid/tymolol (Azarga®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2012.

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu wg schematu PICO przedstawiono w poniższej tabeli.

Populacja oraz interwencja określone w PICO odpowiadają populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym i odpowiadają zakresowi wskazanemu w charakterystyce wnioskowanej technologii.

Tabela 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	chorzy z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym w przebiegu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego
Interwencja (I)	połączenie brynzolamidu i tymololu (Azarga®, Alcon)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"><li>• połączenie dorzolamidu i tymololu (Cosopt®, MSD)</li><li>• brynzolamid (Azopt®, Alcon)</li></ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. <i>intraocular pressure</i>, IOP)</li><li>• średnia zmiana IOP w stosunku do wartości początkowych</li><li>• średnia procentowa zmiana IOP w stosunku do wartości początkowych</li><li>• odsetek chorych, którzy uzyskali IOP &lt;18 mmHg</li><li>• stopień dyskomfortu</li><li>• preferencje pacjenta</li></ul> <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane łącznie</li><li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</li><li>• ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zgony)</li><li>• wycofanie z leczenia</li><li>• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem</li></ul>



## 2.2 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) uznała jaskrę za chorobę społeczną. Na świecie cierpi na tę chorobę ok. 68 mln ludzi, a ok. 7 mln jest niewidomych z jej powodu.<sup>1</sup> Jaskra jest drugim na świecie po zaćmie schorzeniem oczu, które doprowadza do ograniczenia widzenia i ślepoty.<sup>2,3</sup>

Na jaskrę otwartego kąta przesączania choruje ok. 2% populacji. Choroba ujawnia się zazwyczaj ok. 40. roku życia, ale jej częstość wzrasta skokowo w 6. dekadzie, aby przekroczyć liczbę 10% populacji u osób ponad 70-80-letnich.<sup>3</sup>

W 1998 roku, gdy rozpoczynała się akcja Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Jaskry pod hasłem *Polsko nie ślepnij* i wchodził w życie program Ministerstwa Zdrowia, mający na celu usprawnienie wczesnej diagnostyki i zwiększenie wykrywalności jaskry w Polsce, z 700 tys. prawdopodobnie chorych na jaskrę Polaków tylko 64 tys. (0,16% całej populacji) było zarejestrowanych i znajdowało się pod specjalistyczną opieką. Posiadano więc wiadomości o zaledwie 9-10% chorych.<sup>1</sup> Na dane te powołują się również autorzy rekomendacji AOTM z 2008 i 2009 r.<sup>4,5</sup>

Z aktualnych szacunków epidemiologicznych Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Jaskry wynika, że w Polsce na jaskrę choruje ok. 800 tys. osób, z czego ok. 25% znajduje się pod opieką specjalistyczną. Wg Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2010 r. w Polsce na jaskrę chorowało ok. 500 tys. osób, z czego ok. 73 tys. na jaskrę otwartego kąta przesączania. Wg szacunkowych danych Polskiego Związku Niewidomych, ok. 18-20% niewidomych w Polsce straciło wzrok z powodu jaskry. Jaskra pojawia się u ok. 2% ludzi po 30. r.ż.; wraz z wiekiem jej częstość wzrasta: wśród osób 60-70-letnich na jaskrę choruje 5-7%, wśród 80-latków nawet do 10%.<sup>6</sup>


Szczegółowy opis problemu decyzyjnego wraz ze wskaźnikami epidemiologicznymi dotyczącymi jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego znajduje się w osobnym dokumencie: Lenarczyk E, Wrona W, Graczyk K, Niewada M. Brynzolamid/tymolol (Azarga®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2012.

## 2.3 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Preparat złożony dorzolamid/tymolol oraz brynzolamid finansowane są zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia i wydawane po wniesieniu opłaty ryczałtowej.<sup>7</sup>

Preparat złożony brynzolamid/tymolol nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

Zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi wnioskowana jest kwalifikacja połączenia brynzolamidu i tymololu do wykazu leków refundowanych wydawanych z odpłatnością 30%. Wnioskowane jest dołączenie analizowanej interwencji do heterogenicznej grupy limitowej nr 212.2 (Leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy



---

węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfa-adrenergiczne do stosowania do oczu).

Szczegółowy opis analizowanej technologii wraz z opisem technologii opcjonalnych znajduje się w osobnym dokumencie: Lenarczyk E, Wrona W, Graczyk K, Niewada M. Brynzolamid/tymolol (Azarga®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2012.

## 3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których porównywano połączenie brynzolamidu i tymololu z połączeniem dorzolamidu i tymololu oraz brynzolamidem.

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

Ograniczono się do populacji chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż polski, angielski, niemiecki i francuski.

#### 3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.


### 3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 29 listopada 2012 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 29 listopada 2012 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 29 listopada 2012 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 29 listopada 2012 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),

- 
- 
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych:
  - <http://clinicaltrials.gov/>,
  - <http://controlled-trials.com/>,
  - <http://www.alcon.com/>.

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych przedstawiono w aneksie 12.3.

### **3.3 Strategia wyszukiwania badań**

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 29 listopada 2012 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (E.L., W.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 2-4, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) oraz *The Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do komparatora ani poszukiwanych punktów końcowych. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju, języka czy daty publikacji.

Bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeszukano 29 listopada 2012 r. używając słów kluczowych: (glaucoma OR ocular hypertension) AND (brinzolamide) – uzyskano 8 wyników.

**Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 29.11.2012 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	glaucoma [MH]	39 563
#2	glaucoma, open-angle [MH]	9 608
#3	ocular hypertension [MH]	41 288
#4	low tension glaucoma [MH]	177
#5	glaucoma* [TW]	49 404
#6	open angle glaucoma* [TW]	11 381
#7	ocular hypertension* [TW]	6 088
#8	intraocular hypertension* [TW]	155
#9	low tension glaucoma* [TW]	475
#10	compensated glaucoma* [TW]	6
#11	compensative glaucoma* [TW]	0
#12	pigmentary glaucoma* [TW]	298
#13	simple glaucoma* [TW]	450
#14	glaucoma simplex [TW]	158
#15	simplices, glaucoma [TW]	0
#16	suspect glaucoma* [TW]	36
#17	normal tension glaucoma* [TW]	994
#18	normal pressure glaucoma* [TW]	153
#19	wide angle glaucoma* [TW]	23
#20	primary open-angle glaucoma* [TW]	4 303
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	51 225
#22	brinzolamide [NM]	114
#23	brinzolamide [TW]	191
#24	brinzolamide plus timolol [TW]	0

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#25	brinzolamide-timolol combination [TW]	0
#26	brinzolamide hydrochloride-timolol maleate combination [TW]	0
#27	azarga [TW]	4
#28	azopt [TW]	29
#29	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	199
#30	#21 AND #29	151
#31	animals [MH]	16 152 818
#32	humans [MH]	12 424 791
#33	#31 NOT #32	3 728 027
#34	#30 NOT #33	139

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 29.11.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'glaucoma'/exp	61 312
#2	'open angle glaucoma'/exp	10 868
#3	'intraocular hypertension'/exp	7 640
#4	'low tension glaucoma'/exp	711
#5	glaucoma*	70 442
#6	'open angle glaucoma'	12 536
#7	'open angle glaucomas'	119
#8	'intraocular hypertension'	7 758
#9	'intraocular hypertensions'	0
#10	'ocular hypertension'	4 185
#11	'ocular hypertensions'	12
#12	'low tension glaucoma'	888

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	'low tension glaucomas'	9
#14	'compensated glaucoma'	12
#15	'compensated glaucomas'	2
#16	'compensative glaucoma'	0
#17	'compensative glaucomas'	0
#18	'pigmentary glaucoma'	370
#19	'pigmentary glaucomas'	5
#20	'simple glaucoma'	580
#21	'simple glaucomas'	6
#22	'glaucoma simplex'	232
#23	'glaucoma simplices'	0
#24	'suspect glaucoma'	40
#25	'suspect glaucomas'	0
#26	'normal tension glaucoma'	1 242
#27	'normal tension glaucomas'	5
#28	'normal pressure glaucoma'	165
#29	'normal pressure glaucomas'	4
#30	'wide angle glaucoma'	43
#31	'primary open-angle glaucoma'	5 067
#32	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	70 690
#33	'brinzolamide'/exp	711
#34	'brinzolamide plus timolol'/exp	31
#35	'brinzolamide'	734
#36	'brinzolamide plus timolol'	33
#37	'brinzolamide-timolol combination'	0
#38	'brinzolamide hydrochloride-timolol maleate combination'	0

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#39	azarga	22
#40	azopt	241
#41	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	737
#42	#32 AND #41	586
#43	animals [MH]	18 198 900
#44	humans [MH]	13 963 266
#45	#43 NOT #44	4 235 634
#46	#42 NOT #45	563
#47	#46 AND [embase]/lim	541

Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 29.11.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Glaucoma] explode all trees	2 029
#2	MeSH descriptor: [Glaucoma, Open-Angle] explode all trees	1 171
#3	MeSH descriptor: [Ocular Hypertension] explode all trees	2 276
#4	MeSH descriptor: [Low Tension Glaucoma] explode all trees	8
#5	glaucoma*	4 420
#6	"open angle glaucoma*"	1 655
#7	"ocular hypertension*"	1 477
#8	"intraocular hypertension*"	125
#9	"low tension glaucoma*"	35
#10	"compensated glaucoma*"	0
#11	"compensative glaucoma*"	0
#12	"pigmentary glaucoma*"	33
#13	"simple glaucoma*"	47



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#14	"glaucoma simplex"	13
#15	"simplices, glaucoma"	0
#16	"suspect glaucoma*"	2
#17	"normal tension glaucoma*"	136
#18	"normal pressure glaucoma*"	25
#19	"wide angle glaucoma*"	2
#20	"primary open-angle glaucoma*"	870
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	4 709
#22	"brinzolamide	88
#23	"brinzolamide-timolol combination"	0
#24	"brinzolamide plus timolol"	1
#25	"brinzolamide hydrochloride-timolol maleate combination"	0
#26	azarga	1
#27	azopt	21
#28	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	90
#29	#21 AND #28	78
#30	<b>#29 in Clinical Trials</b>	<b>70</b>
#31	#29 in Cochrane Reviews	2
#32	#29 in Other Reviews	3
#33	#29 in Technology Assessments	0
#34	#29 in Economic Evaluations	3
#35	#29 in Methods Studies	0
#36	#29 in Cochrane Groups	0

### 3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (E.L., W.W.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

### 3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (E.L., W.W.).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad – tabela 8, opis skali – aneks 12.1.<sup>8</sup>

Dodatkowo prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- odsetka chorych, którzy nie ukończyli badania lub zostali wyłączeni z badania;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawia tabela 8 w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 12.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania (E.L.), a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (W.W.) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanej,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych przedstawiono średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD).

Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ( $I^2$  powyżej 50%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). W przypadku, gdy  $I^2 > 75\%$  wyniki analizowano w podgrupach.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010. Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.1.4<sup>9</sup>

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Do dnia 29 listopada 2012 r. zidentyfikowano 2 opracowania wtórne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym. W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*.

Listę opracowań wtórnych włączonych do analizy przedstawiono w aneksie 12.4.

Listę opracowań wtórnych wykluczonych z analizy przedstawiono w aneksie 12.5.

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy Cheng 2012 było oszacowanie skuteczności w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) powszechnie stosowanych preparatów złożonych zawierających tymolol. Randomizowane badania kliniczne wyszukiwano w bazach danych PubMed, EMBASE, *Cochrane Controlled Trials Register* za pomocą słów kluczowych *timolol*, *dorzolamide*, *brinzolamide*, *brimonidine*, *latanoprost*, *travoprost*, *bimatoprost*, *glaucoma*, *ocular hypertension* oraz *randomized controlled trial* w okresie 01.01.1998-01.09.2011. Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień oraz Internet za pomocą Google™ i Yahoo!®. Selekcji badań i ekstrakcji danych dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Do przeglądu zakwalifikowano 41 badań RCT, z czego w 2 badaniach stosowano połączenie brynzolamidu i tymololu. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz przedstawiono w tabeli poniżej. **Redukcja ciśnienia wewnątrzgałkowego była nieznacznie większa podczas stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do dorzolamidu i tymololu, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.** Najlepsze wyniki skuteczności otrzymano dla połączeń latanoprostu i trawoprostu z tymololem.

Tabela 5. Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w przeglądzie systematycznym Cheng 2012.

Lek	Liczba badań, n	Wartość	Bezwzględna redukcja IOP, mmHg [95% CI]	Względna redukcja IOP, % [95% CI]
B/T	2	średnia dobowa	8,33 [6,82; 9,84]	32,7 [28,3; 37,1]
	2	najwyższa	8,86 [8,43; 9,30]	34,2 [32,5; 35,9]
	2	najniższa	8,68 [7,89; 9,46]	31,9 [29,3; 34,5]
D/T	18	średnia dobowa	7,41 [6,69; 8,12]	29,9 [27,4; 32,4]
	19	najwyższa	8,03 [7,36; 8,71]	31,3 [29,3; 33,3]
	15	najniższa	6,31 [5,15; 7,46]	25,9 [22,4; 29,4]

Celem przeglądu systematycznego Beckers 2009 było zbadanie molekularnych i klinicznych cech połączenia brynzolamidu i tymololu oraz określenie jego potencjalnej roli w leczeniu chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym. Randomizowane badania kliniczne opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub holenderskim w okresie od stycznia 1995 do lipca 2009 wyszukiwano w bazach danych MEDLINE, EMBASE oraz *the Cochrane Controlled Trials Register*. Do analizy włączono 5 badań RCT, z czego w 3 badaniach brynzolamid stosowano w skojarzeniu z tymololem, a w 2 badaniach jako preparat złożony brynzolamid/tymolol. Na podstawie włączonych do analizy badań wykazano, że połączenie brynzolamidu i tymololu ma porównywalną skuteczność w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego z połączeniem dorzolamidu i tymololu. Pomimo częstszego raportowania w grupie B/T w porównaniu do D/T przypadków niewyraźnego widzenia, chorzy wskazywali na większy komfort podczas stosowania B/T niż D/T, ponadto znacznie większy odsetek chorych preferował B/T w porównaniu do D/T (w grupie D/T istotnie statystycznie częściej występowały podrażnienie i ból oka). **Autorzy przeglądu wskazują, że pomimo braku danych z codziennej praktyki klinicznej, połączenie brynzolamidu i tymololu może być odpowiednią opcją terapeutyczną dla chorych, u których osiągnięcie docelowego IOP jest niemożliwe za pomocą monoterapii.**

#### 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 6 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM<sup>10</sup>/PRISMA<sup>11</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących połączenia brynzolamidu i tymololu, przedstawiono na poniższym rysunku.

Ostatecznie do części właściwej przeglądu systematycznego zakwalifikowano 3 randomizowane badania kliniczne (3 publikacje) porównujące połączenie brynzolamidu i tymololu z połączeniem dorzolamidu i tymololu oraz 1 randomizowane badanie kliniczne (1 publikacja) porównujące połączenie brynzolamidu i tymololu z brynzolamidem.

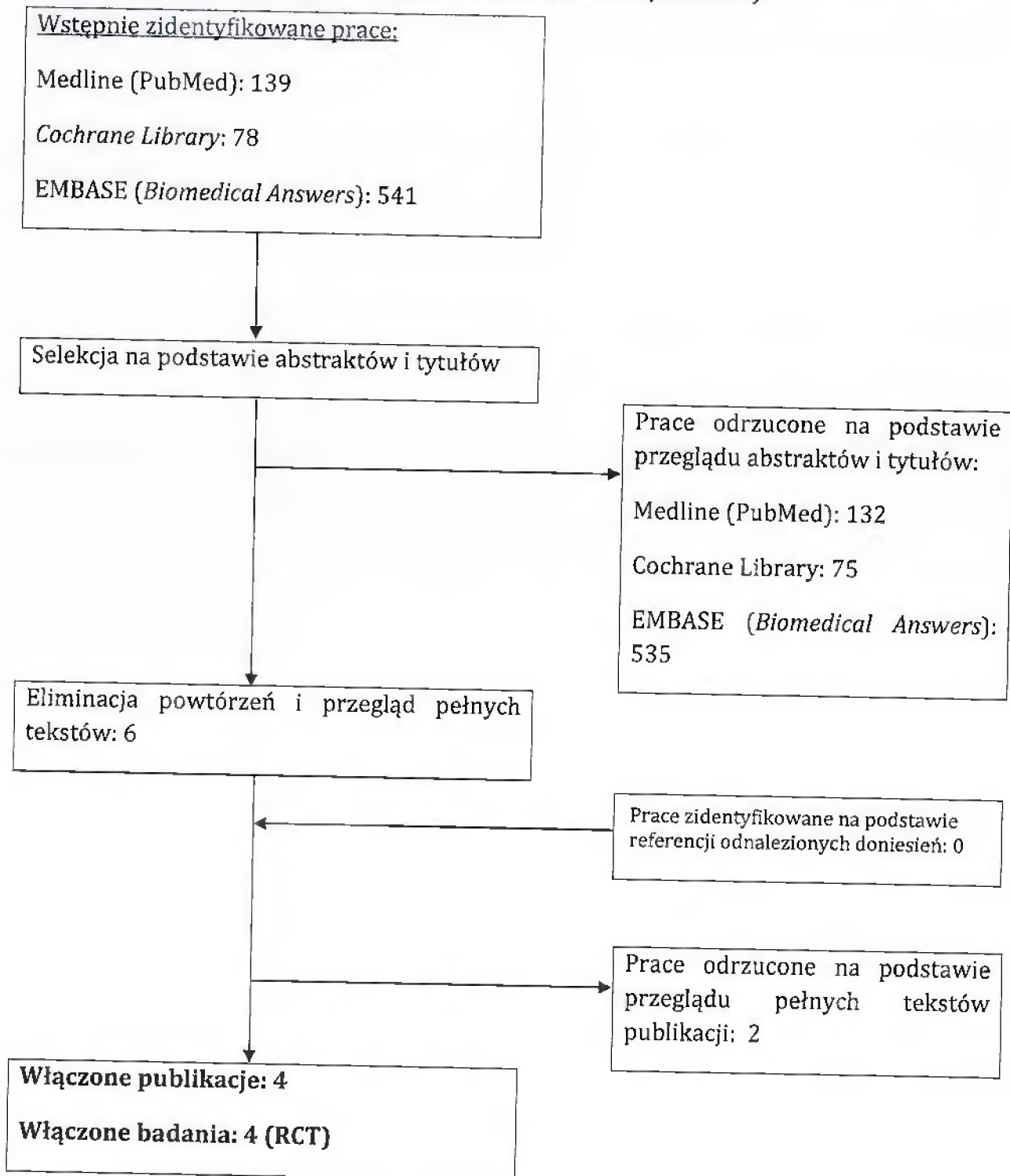
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 12.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 12.5.

Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM<sup>10</sup>/PRISMA<sup>11</sup>).



#### 4.2.1 Metody badań randomizowanych

Wszystkie włączone do analizy badania, w których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym w porównaniu z połączeniem dorzolamidu i tymololu oraz brynzolamidem były badaniami randomizowanymi przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby.

Wszystkie włączone do analizy badania miały charakter wieloośrodkowy, ponadto badanie Manni 2009 było badaniem międzynarodowym.

We wszystkich włączonych do analizy badaniach populację stanowili chorzy z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym (w badaniu Kaback 2008, Manni 2009 i Vold 2008 uwzględniono również chorych z jaskrą barwnikową i pseudoeksfoliacyjną).

W badaniu Kaback 2008 porównywano połączenie brynzolamidu i tymololu z brynzolamidem oraz tymololem w monoterapii. W pozostałych trzech badaniach połączenie brynzolamidu i tymololu porównywano z połączeniem dorzolamidu i tymololu. Wszystkie preparaty we wszystkich badaniach podawano codziennie 2 razy na dobę o godzinie 8 i 20 (w badaniu Mundorf 2008 o godzinie 12 i 20) do obu oczu przez cały okres trwania badania.

Badanie Mundorf 2008 było badaniem typu *cross-over*, podczas którego część pacjentów 1. dnia otrzymywała połączenie brynzolamidu i tymololu i 2. dnia połączenie dorzolamidu i tymololu, natomiast druga część populacji wspomniane preparaty otrzymywała w odwrotnej kolejności.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w podrozdziale 4.2.4.

We wszystkich badaniach z wyjątkiem Manni 2009 analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*), natomiast w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Dodatkowo we wszystkich badaniach analizy przeprowadzono w populacji *per protocol* (zgodnie z protokołem). W badaniu Manni 2009 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji *per protocol*, natomiast analizę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

Do analizy skuteczności połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu z połączeniem dorzolamidu i tymololu włączono 640 chorych, z czego 392 chorych przyjmowało połączenie brynzolamidu i tymololu i 375 chorych – połączenie dorzolamidu i tymololu (w badaniu Mundorf 2008 wszyscy chorzy włączeni do badania przyjmowali oba leki – badanie *cross-over*). Bezpieczeństwo stosowania leków oceniono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, tj. 695 chorych, z czego 349 przyjmowało połączenie brynzolamidu i tymololu i 346 – połączenie dorzolamidu i tymololu (badania Manni 2009 i Mundorf 2008; w badaniu Vold 2008 nie

[REDACTED]

---

zaobserwowano zdarzeń niepożądanych w żadnej z grup). Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy w badaniu Manni 2009, 1 tydzień w badaniu Vold 2008 i 3 dni w badaniu Mundorf 2008.

W badaniu Kaback 2008 do analizy skuteczności klinicznej włączono 517 chorych, z czego 171 chorych przyjmowało połączenie brynzolamidu i tymololu i 173 chorych – brynzolamid (pozostałych 173 chorych przyjmowało tymolol niebędący przedmiotem niniejszej analizy). W analizie bezpieczeństwa uwzględniono chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, tj. wszystkich 523 chorych włączonych do badania Kaback 2008, z czego 174 chorych przyjmowało połączenie brynzolamidu i tymololu i 174 chorych przyjmowało brynzolamid (pozostałych 175 chorych przyjmowało tymolol niebędący przedmiotem niniejszej analizy). Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy.

We wszystkich dostępnych publikacjach z badań klinicznych przedstawiono formalną hipotezę kliniczną. Badanie Manni 2009 było badaniem *noninferiority*<sup>\*</sup>, natomiast pozostałe badania były badaniami *superiority* i wskazywały na wyższą skuteczność brynzolamidu i tymololu w porównaniu do dorzolamidu i tymololu (Vold 2008 i Mundorf 2008) oraz połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do brynzolamidu (Kaback 2008).

Charakterystykę badań włączonych do opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora oraz rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

---

<sup>\*</sup> w celu wykazania braku istotnych klinicznie różnic pomiędzy B/T i D/T różnica górnej granicy przedziału ufności dla średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego mierzonego po 6 miesiącach badania o godzinie 8, 10 i 16 u chorych z grupy B/T i D/T powinna być mniejsza niż 1,5 mmHg.



Tabela 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
<b>Manni 2009</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne <i>noninferiority</i> fazy III z randomizacją	równoległe	bd	437*	12 miesięcy	chorzy w wieku $\geq 18$ lat z OAG (w tym barwnikowa i pseudooksfoliacyjna) lub OHT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B/T, n=220</li> <li>• D/T, n=217</li> <li>• 2xd (godzina 8 i 20) do obu oczu</li> </ul>
<b>Vold 2008</b>	wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne <i>superiority</i> z randomizacją	równoległe	bd	96**	1 tydzień	chorzy w wieku $\geq 18$ lat z OAG (w tym barwnikowa i pseudooksfoliacyjna) lub OHT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B/T, n=48</li> <li>• D/T, n=48</li> <li>• 2xd (godzina 8 i 20) do obu oczu</li> </ul>
<b>Mundorf 2008</b>	wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne <i>superiority</i> fazy III z randomizacją	<i>cross-over</i>	10 ośrodków w USA	129***	3 dni	chorzy w wieku $\geq 18$ lat z OAG lub OHT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B/T=&gt;D/T, n=63</li> <li>• D/T=&gt;B/T, n=66</li> <li>• po 1 kropli 2xd (godzina 12 i 20) do obu oczu</li> </ul>

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczzebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
<b>Kaback 2008</b>	wielośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepiene, kontrolowane badanie kliniczne <i>superiority</i> fazy III z randomizacją	równoległe	35 ośrodków w USA	523*	6 miesięcy	chorzy w wieku $\geq 18$ lat z OAG (w tym barwnikowa i pseudooksfoliacyjna) lub OHT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B/T, n=174</li> <li>• B, n=174</li> <li>• T, n=175</li> <li>• po 1 kropli 2xd (godzina 8 i 20) do obu oczu</li> </ul>

B - brynzolamid 1%; B/T - brynzolamid 1%/tymolol 0,5%; D - dorzolamid 2%; D/T - dorzolamid 2%/tymolol 0,5%; T - tymolol 0,5%; OAG - jaskra otwartego kąta przesączania (ang. *open-angle glaucoma*); OHT - nadciśnienie oczne (ang. *ocular hypertension*).

\* skuteczność badanych leków oceniono w populacji *per protocol* liczącej 419 chorych (B/T = 218, D/T = 201), podczas gdy bezpieczeństwo oceniono w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (437 chorych: B/T = 220, D/T = 217);

\*\* 1 pacjent z grupy D/T nie przyjmował leku w czasie trwania badania, w związku z czym wykluczono go z populacji ITT; 1 pacjent z grupy B/T nie wypełnił kwestionariusza oceniającego stopień dyskomfortu po tygodniu terapii, w związku z czym został wykluczony z analizy stopnia dyskomfortu;

\*\*\* 63 chorych randomizowano do grupy, w której 1. dnia podano B/T, a 2. dnia D/T, natomiast 66 chorych przyjmowało leki w odwrotnej kolejności; z populacji ITT wykluczono po 1 chorym z obu grup, gdyż nie wypełnili kwestionariusza wskazującego na preferencję jednego z leków oraz nie ocenili stopnia dyskomfortu po aplikacji leków;

# 6 chorych wykluczono z populacji ITT (B/T = 3, B = 1, T = 2), gdyż przerwali badanie przed pierwszą wizytą oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo leków.

Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - c.d.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>Manni 2009</b>	tak	opisane	Alcon Laboratories Inc, Fort Worth, Texas, USA	nie*	H: <i>noninferiority</i> porównywalna skuteczność B/T i D/T	tak
<b>Vold 2008</b>	tak	opisane	Alcon Research, Ltd. Fort Worth, Texas, USA	tak**	H: <i>superiority</i> wyższa skuteczność B/T niż D/T	tak
<b>Mundorf 2008</b>	tak	opisane	Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, Texas, USA	tak**	H: <i>superiority</i> wyższa skuteczność B/T niż D/T	tak
<b>Kaback 2008</b>	tak	opisane	Alcon Research, Ltd., Fort Worth, Texas, USA	tak**	H: <i>superiority</i> wyższa skuteczność B/T niż B i T	nie

\* analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji *per protocol*, natomiast analizę bezpieczeństwa stosowania leków przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

\*\* dodatkowo przeprowadzono analizę w populacji *per protocol*.

#### 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.<sup>8</sup> Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym w porównaniu do połączenia dorzolamidu i tymololu oraz do brynzolamidu

charakteryzowały się wysoką jakością, jednak żadne z badań nie otrzymało maksymalnej liczby punktów.

Jakość badań porównujących B/T i D/T oceniono średnio na 3,7 pkt. Krytyczna ocena badań wynikała głównie z braku szczegółowego opisu metod randomizacji i zaślepienia – opis metod randomizacji i zaślepienia uznano za wystarczający odpowiednio w badaniu Manni 2009 i Vold 2008.

Badanie Kaback 2008 porównujące B/T i B oceniono na 3 pkt – krytyczna ocena badania wynikała z braku szczegółowego opisu metod randomizacji i zaślepienia.

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 8. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.**

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
<b>Manni 2009</b>	2	1 - brak opisu metod zaślepienia	1	4	IIA
<b>Vold 2008</b>	1 - brak opisu metod randomizacji	2	1	4	IIA
<b>Mundorf 2008</b>	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	1	3	IIA
<b>Kaback 2008</b>	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia*	1	3	IIA

\* zaznaczono jedynie, że leki dostarczono chorym w białych nieprzezroczystych plastikowych butelkach z kroplomierzem oznaczonych niepowtarzalnym numerem pacjenta.

### **4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych**

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

**Tabela 9. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Manni 2009</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat z OAG (w tym barwnikowa i pseudoeksfoliacyjna) lub OHT</li> <li>• IOP <math>\geq 24</math> mmHg o godzinie 8 i <math>\geq 21</math> mmHg w godzinie 10 (max. 36 mmHg) w co najmniej 1 oku na 2 wizytach kwalifikacyjnych, po wymyciu uprzednio stosowanych leków hipotensyjnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IOP <math>&gt; 36</math> mmHg</li> <li>• inne rodzaje jaskry niż OAG, OAG barwnikowa i OAG pseudoeksfoliacyjna</li> <li>• udokumentowana nietolerancja lub niewystarczająca odpowiedź na preparat złożony dorzolamid/tymolol</li> <li>• stosowanie badanych leków w ciągu 30 dni od wizyty kwalifikacyjnej</li> <li>• przewlekła lub nawracająca ciężka choroba zapalna oka lub klinicznie istotna/postępująca choroba siatkówki</li> <li>• uraz oka lub wewnątrzgałkowy zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>• infekcja oka, zapalenie oka lub zabieg laserowy w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>• ostrość wzroku <math>&lt; 0,6</math> logMAR</li> </ul>
<b>Void 2008</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat z OAG (w tym barwnikowa i pseudoeksfoliacyjna) lub OHT kontrolowanymi przez co najmniej 1 miesiąc za pomocą 1 leku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaawansowana jaskra (współczynnik cup/disc <math>&gt; 0,8</math> lub utrata centralnego pola widzenia) lub brak możliwości bezpiecznego przerwania podawania leków obniżających IOP w ciągu 28 dni</li> <li>• choroba układu oddechowego, układu krążenia, wątroby lub nerek</li> <li>• stosowanie wysokodawkowej terapii aspiryną w ciągu ostatniego miesiąca</li> <li>• hipoglikemia lub niekontrolowana cukrzyca</li> <li>• brak możliwości przerwania terapii glikokortykosteroidami lub stosowanie stabilnych dawek innych leków, które mogły wpływać na IOP na 30 dni przed rozpoczęciem badania,</li> <li>• kobiety w ciąży, planujące ciążę, z pozytywnym testem ciążowym w czasie wizyty kwalifikującej do badania, karmiące, w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznej antykoncepcji</li> <li>• inne rodzaje jaskry niż OAG, OAG barwnikowa, OAG pseudoeksfoliacyjna lub OHT</li> <li>• nietolerancja lub niewystarczająca odpowiedź na dorzolamid/tymolol</li> <li>• przewlekła, nawracająca, ciężka choroba zapalna oka</li> <li>• uraz lub wewnątrzgałkowy zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>(monoterapią) obniżającego IOP w momencie włączenia do badania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infekcja oka, zapalenie oka lub zabieg laserowy w oku w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>• klinicznie istotna postępująca choroba siatkówki</li> <li>• przeciwwskazania lub nadwrażliwość na <math>\beta</math>-blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej lub inne sulfonamidy</li> <li>• ostrość wzroku <math>&lt;0,6</math> logMAR lub współczynnik cup-disc <math>&gt;0,8</math></li> <li>• potrzeba stosowania dodatkowego leku obniżającego IOP w czasie badania</li> <li>• stosowanie inhibitorów anhidrazy węglanowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub wysokodawkowej terapii aspiryną (<math>&gt;1g/d</math>) w ciągu ostatnich 4 miesięcy</li> <li>• niekontrolowana cukrzyca lub hipoglikemia</li> <li>• ciężka, niestabilna, niekontrolowana choroba układu oddechowego, układu krążenia, wątroby lub nerek wykluczająca bezpieczne podawanie <math>\beta</math>-blokerów</li> <li>• brak możliwości przerwania terapii glikokortykosteroidami na 2-4 tygodnie przed badaniem i w czasie trwania badania lub systemowe leczenie innymi lekami, które mogą wpływać na IOP przez <math>&lt;30</math> dni,</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące, z pozytywnym testem ciążowym, planujące ciążę, w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji</li> </ul>	<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• infekcja oka, zapalenie oka lub zabieg laserowy w oku w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>• klinicznie istotna postępująca choroba siatkówki</li> <li>• przeciwwskazania lub nadwrażliwość na <math>\beta</math>-blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej lub inne sulfonamidy</li> <li>• ostrość wzroku <math>&lt;0,6</math> logMAR lub współczynnik cup-disc <math>&gt;0,8</math></li> <li>• potrzeba stosowania dodatkowego leku obniżającego IOP w czasie badania</li> <li>• stosowanie inhibitorów anhidrazy węglanowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub wysokodawkowej terapii aspiryną (<math>&gt;1g/d</math>) w ciągu ostatnich 4 miesięcy</li> <li>• niekontrolowana cukrzyca lub hipoglikemia</li> <li>• ciężka, niestabilna, niekontrolowana choroba układu oddechowego, układu krążenia, wątroby lub nerek wykluczająca bezpieczne podawanie <math>\beta</math>-blokerów</li> <li>• brak możliwości przerwania terapii glikokortykosteroidami na 2-4 tygodnie przed badaniem i w czasie trwania badania lub systemowe leczenie innymi lekami, które mogą wpływać na IOP przez <math>&lt;30</math> dni,</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące, z pozytywnym testem ciążowym, planujące ciążę, w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji</li> </ul>
<p><b>Mundorf 2008</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat z OAG lub OHT kontrolowanym przez co najmniej 30 dni za pomocą 1 leku obniżającego IOP (monoterapia) przed wizytą kwalifikującą do badania, jeśli IOP w opinii badacza nie stwarza zagrożenia dla zdrowia oka chorego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• najlepsza skorygowana ostrość wzroku <math>&lt;0,60</math> logMAR (tablica Snellena: 20/80) w co najmniej 1 oku,</li> <li>• stosowanie soczewek kontaktowych, kortykosteroidów miejscowych lub systemowych, leków antyhistaminowych, przeciwbólowych, cyklosporyn miejscowych w ciągu 30 dni przed wizytą kwalifikującą lub w czasie badania</li> <li>• stosowanie sztucznych łez w ciągu 3 dni przed wizytą kwalifikującą lub w czasie badania</li> <li>• aktywne zakażne lub niezakażne zapalenie spojówek, rogówki, błony naczyniowej oka, twardówki w co najmniej 1 oku w czasie wizyty kwalifikującej do badania</li> <li>• wewnątrzokowy zabieg chirurgiczny lub laserowy w ciągu 90 dni przed wizytą kwalifikującą lub w czasie badania</li> <li>• aktywne przewlekłe lub nawracające ciężkie zapalenie oczu, klinicznie istotne lub progresywne choroby siatkówki, takie jak retinopatia cukrzycowa, zwyrodnienie lub odwarstwienie siatkówki w co</li> </ul>	

**Badanie Kryteria włączenia****Kryteria wykluczenia**

najmniej 1 oku

- ciężka nadwrażliwość na maleinian tymololu, miejscowe lub doustne inhibitory anhidrazy węglanowej, pochodne sulfonamidów, lub inne składniki leków stosowanych w badaniu
  - ciężka, niestabilna, niekontrolowana choroba układu krążenia, wątroby, nerek (np. bradykardia zatokowa, niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy >I stopnia, wstrząs kardiogeny, klinicznie istotna dławica piersiowa lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze), astma oskrzelowa lub POChP, które mogłyby uniemożliwić bezpieczne podanie  $\beta$ -blokerów
  - kobiety w wieku rozrodczym (które nie poddały się sterylizacji chirurgicznej lub nie upełniły co najmniej 2 lata od menopauzy), które: są w ciąży, z pozytywnym testem ciążowym na wizycie kwalifikującej do badania, planujące zajście w ciążę w czasie badania, karmiące, niestosujące skutecznej antykoncepcji
  - IOP >36 mmHg
  - inne rodzaje jaskry niż OAG, OAG barwnikowa i OAG pseudoeksfoliacyjna
  - uraz lub wewnątrzgałkowy zabieg chirurgiczny w co najmniej 1 oku w ciągu ostatnich 6 miesięcy
  - infekcja, zapalenie lub zabieg laserowy w co najmniej 1 oku w ciągu ostatnich 3 miesięcy
  - jakiegokolwiek nieprawidłowości uniemożliwiającej wiarygodne zastosowanie tonometrii aplanacyjnej
  - rozpoznanie astmy oskrzelowej lub POChP uniemożliwiającej użycie miejscowych  $\beta$ -blokerów
- Kaback 2008**
- chorzy w wieku  $\geq 18$  lat z OAG (w tym barwnikowa i pseudoeksfoliacyjna) lub OHT
  - IOP  $\geq 24$  mmHg o godzinie 8 i  $\geq 21$  mmHg o godzinie 10 (max. 36 mmHg) w co najmniej 1 oku na 2 wizytach kwalifikacyjnych, po wymyciu uprzednio stosowanych leków hipotensyjnych

IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular hypertension*); OAG – jaskra otwartego kąta przesączania (ang. *open-angle glaucoma*); OHT – nadciśnienie oczne (ang. *ocular hypertension*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. *chronic obstructive pulmonary disease, COPD*).



#### 4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę populacji chorych w badaniach pierwotnych.

Populacje w badaniach włączonych do analizy w większości stanowiły kobiety rasy białej w wieku ok. 66 lat z jaskrą otwartego kąta przesączania (w tym jaskrą barwnikową i pseudoeksfoliacyjną w badaniu Kaback 2008 i Manni 2009) lub nadciśnieniem ocznym.

Centralna grubość rogówki w badaniu Kaback 2008 wyniosła 560-570  $\mu\text{m}$ .

Największa liczba chorych przed rozpoczęciem badania Mundorf 2008 stosowała analogi prostaglandyn, następnie  $\beta$ -blokery i agonistów receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 10. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Wiek średni ± SD (zakres), lata	Wiek <65 lat, n (%)	Mężczyźni, n (%)	Rasa, n (%)	I	II	III	IV	V	VI	VII
<b>Manni</b>	*											
B/T	218	65,3 ± 10,9 (22-86)	bd	95 (43,6)	bd	12 (5,5)	28 (12,8)	bd	9 (4,2)	169 (77,5)	bd	
D/T	201	64,2 ± 10,2 (28-90)	bd	79 (39,3)	bd	6 (3,0)	28 (13,9)	bd	11 (5,5)	156 (77,6)	bd	
<b>Vold</b>	**											
B/T, D/T	95	67,6 ± 11,5	bd	33 (34,7)	bd	17 (17,9)	bd	bd	72 (75,8)	bd		
<b>Mundorf</b>	**											
B/T, D/T	129	66,2 ± 11,4	bd	64 (49,6)	bd	23 (17,8)	bd	2 (1,6)	94 (72,9)	10 (7,8)		
<b>Kaback</b>	***											
B/T	171	bd	94 (55)	80 (46,8)	1 (0,6)	3 (1,8)	28 (16,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	139 (81,3)	bd	
B	173	bd	96 (55,5)	74 (42,8)	0 (0,0)	1 (0,6)	31 (17,9)	1 (0,6)	1 (0,6)	139 (80,3)	bd	

I – amerykańska (Indianie i mieszkańcy Alaski); II – azjatycka; III – czarna (w tym Afroamerykanie); IV – mieszana; V – inna; VI – biała (kaukaska); VII – latynoska.

\* populacja *per protocol*;

\*\* podano łącznie dla całej populacji;

\*\*\* populacja ITT.

Tabela 11. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych cd.

Badanie, grupa	Liczba noś popula cji, n	Rozpoznanie, n (%)		OAG barwnikowa	OAG pseudoks.	OAG	CCT wyściowa, średnia (SD), µm	Dotychczas stosowane leki, n(%)				
		OHT	OAG					Analogi prostaglandyn	β-blokery	Agoniści receptorów α-2-adrenergicznych		
<b>Manni</b>	*											
B/T	218	47 (21,6)	8 (3,7)	12 (5,5)	151 (69,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
D/T	201	55 (27,4)	5 (2,5)	13 (6,5)	28 (63,7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Vold</b>												
B/T	48	bd	bd	bd	bd	bd	bd	30 (62,5)	11 (22,9)	7 (14,6)		
D/T	47	bd	bd	bd	bd	bd	bd	30 (63,8)	16 (34,0)	1 (2,1)		
<b>Mundorf</b>	**											
B/T, D/T	129	29 (22,5)	bd	bd	100 (77,5)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Kaback</b>	***											
B/T	171	63 (36,8)	5 (2,9)	3 (1,8)	100 (58,5)	570 (40)	570 (40)	bd	bd	bd	bd	bd
B	173	65 (37,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	107 (61,8)	560 (40)	560 (40)	bd	bd	bd	bd	bd

CCT - centralna grubość rogówki (ang. *central corneal thickness*); OAG - jaskra otwartego kąta przesączania (ang. *open-angle glaucoma*); OHT - nadciśnienie oczne (ang. *ocular hypertension*).

\* populacja *per protocol*;

\*\* podano łącznie dla całej populacji;

\*\*\* populacja ITT.

#### 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego raportu.

Tabela 12. Zestawienie punktów końcowych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>Manni 2009</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• średnie IOP o godzinie 8, 10, 16 w 6 miesiącu badania</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• średnie IOP o 8, 10, 16 w 2 tygodniu, 3, 9 i 12 miesiącu badania</li><li>• średnia zmiana IOP w stosunku do wartości początkowych</li><li>• średnia % zmiana IOP w stosunku do wartości początkowych</li><li>• odsetek chorych, którzy uzyskali IOP &lt;18 mmHg</li><li>• zdarzenia niepożądane</li></ul>
<b>Vold 2008</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• średni stopień dyskomfortu po 1. tygodniu stosowania leków</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• średnia zmiana stopnia dyskomfortu w stosunku do wartości początkowych</li><li>• odsetek chorych, którzy określili stopień dyskomfortu jako mały, średni, duży, bardzo duży lub brak dyskomfortu</li></ul>
<b>Mundorf 2008</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• preferencje pacjenta</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• średni stopień dyskomfortu</li><li>• zdarzenia niepożądane</li></ul>
<b>Kaback 2008</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• średnie IOP o godzinie 8 i 10 w 6 miesiącu badania</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• średnie IOP o godzinie 8 i 10 w 2 tygodniu badania; średnie IOP o godzinie 8, 10, 12, 16 i 20 w 3 miesiącu; średnie IOP o godzinie 12, 16, 20 w 6 miesiącu badania</li><li>• średnia zmiana IOP w stosunku do wartości początkowych</li><li>• odsetek chorych, którzy uzyskali IOP &lt;18 mmHg</li><li>• zdarzenia niepożądane</li></ul>

IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure*).

#### **4.2.7 Chorzy, którzy nie ukończyli badań**

Przyczyny wykluczenia chorych z badań włączonych do analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Wszyscy chorzy w badaniu Mundorf 2008 oraz chorzy w grupie B/T w badaniu Vold 2008 ukończyli badanie. W pozostałych badaniach odsetek chorych, którzy ukończyli badanie wynosił ok. 90%. Najmniejszy odsetek chorych, którzy ukończyli badanie zaobserwowano w badaniu Manni 2009 w ramieniu D/T (87,1%).

Najczęstszą przyczyną przerwania badania było wystąpienie zdarzeń i działań niepożądanych oraz nieodpowiednia kontrola ciśnienia wewnątrzgałkowego, rzadziej utrata z obserwacji czy nieprzestrzeganie protokołu. Niewielką część przyczyn nieukończenia badania stanowiły inne oraz nieznane powody.

Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie jest zależny od czasu obserwacji, co z kolei ma wpływ na liczbę raportowanych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, stąd obserwowane różnice pomiędzy badaniami należy interpretować w kontekście czasu trwania obserwacji (np. 12 miesięcy w badaniu Manni 2009 vs 3 dni w badaniu Mundorf 2008).

Analizę odsetka chorych, którzy przzerwali badanie z powodu zdarzeń i działań niepożądanych przedstawiono w rozdziale 6.

Tabela 13. Chorzy, którzy nie ukończyli badania.

Badanie, grupa	Randomiowani, n (%)	Utrata z obserwacji, i, n (%)	Nieprzestrzeżenie protokołu, n (%)	Reakcje niepożądane, e, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Nieodpowiednia kontrola IOP, n (%)	Nieznane powody, n (%)	Inne powody, n (%)	Chorzy, którzy ukończyli badanie, n (%)
<b>Manni</b>									
B/T	220	1 (0,5)	2 (0,9)	3 (1,4)	5 (2,3)	5 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	204 (92,7)
D/T	217	2 (0,9)	1 (0,5)	8 (3,7)	5 (2,3)	5 (2,3)	2 (0,9)	5 (2,3)	189 (87,1)
<b>Void</b>									
B/T	48	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0,0)	48 (100,0)
D/T	48	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1 (2,1)	47 (97,9)
<b>Mundorf</b>									
B/T=>D/T	63	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	63 (100,0)
D/T=>B/T	66	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	66 (100,0)
<b>Kaback</b>									
B/T	174	0 (0,0)	0 (0,0)	bd	8 (4,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	3 (1,7) <sup>^</sup>	161 (92,5)
B	174	1 (0,6)	1 (0,6)	bd	3 (1,7)	14 (8,0)	0 (0,0)	1 (0,6) <sup>^^</sup>	154 (88,5)

\* chory otrzymywał lek niezgodnie z przynależnością do grupy, chory nie spełniał kryteriów włączenia/wykluczenia, u chorego stwierdzono nierzetelne/zawodne pole widzenia, chory wyjechał do USA na co najmniej 6 miesięcy, chory wyjechał za granicę na 6 miesięcy;

\*\* chory w grupie D/T nie przyjmował otrzymanego leku, w związku z czym uznano, że chory przerwał badanie i wykluczono go z populacji ITT;  
 \*\*\* chory w grupie B/T nie ocenił stopnia dyskomfortu po upływie 1 tygodnia badania, w związku z czym jego wyniki uwzględniono jedynie w analizie bezpieczeństwa;

# decyzja niezwiązana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

## 1 chory z grupy B/T i chory z grupy D/T po zakończeniu przyjmowania leków nie wypełnili kwestionariusza określającego preferencje odnośnie badanych leków oraz nie ocenili stopnia dyskomfortu po aplikacji leków, w związku z czym zostali wykluczeni z populacji ITT – ich wyniki uwzględniono jedynie w analizie bezpieczeństwa;

^ chory nie spełnił kryteriów dotyczących wartości IOP na drugiej wizycie kwalifikującej, chory stosował niedozwolone leki, chory niedostępny z powodu długoterminowej obserwacji w zakładzie psychiatrycznym;

^^ decyzja badacza.

## 5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Skuteczność stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym oceniono w oparciu o porównanie z połączeniem dorzolamidu i tymololu oraz brynzolamidem.

### 5.1 Brynzolamid/tymolol vs dorzolamid/tymolol

Ocenę skuteczności połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do połączenia dorzolamidu i tymololu przedstawiono na podstawie 3 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych.

We włączonych do analizy badaniach oceniano następujące punkty końcowe:


- średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure*, IOP);
- zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych;
- procentowa zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych;
- odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg;
- stopień dyskomfortu;
- preferencje pacjenta.

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko w badaniach, w których były raportowane.

W badaniu Manni 2009 analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji *per protocol* (zgodnie z protokołem), natomiast w pozostałych dwóch badaniach włączonych do analizy (Vold 2008 i Mundorf 2008) analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*) oraz w populacji *per protocol* (zgodnie z protokołem).

Do analizy skuteczności połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu z połączeniem dorzolamidu i tymololu włączono 640 chorych, z czego 392 chorych przyjmowało połączenie brynzolamidu i tymololu i 375 chorych – połączenie dorzolamidu i tymololu (w badaniu Mundorf 2008 wszyscy chorzy włączeni do badania przyjmowali oba leki – badanie *cross-over*). Okres obserwacji mieścił się w zakresie od 3 dni w badaniu Mundorf 2008 do 12 miesięcy w badaniu Manni 2009.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności raportowane w 3 włączonych do analizy badaniach. Dane dla punktu końcowego określającego odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg odczytano z wykresów przedstawionych w badaniu Manni 2009.



---

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowano wyniki w ramach dostępnych opublikowanych źródeł danych pierwotnych.



**Tabela 14. Ocena skuteczności B/T vs D/T - zestawienie wyników: chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji**, N	IOP, 2 tydzień, 3h, n (%)	IOP, 2 tydzień, 10h, n (%)	IOP, 3 miesiąc, 8h, n (%)	IOP, 3 miesiąc, 10h, n (%)	IOP, 6 miesiąc, 3h, n (%)	IOP, 6 miesiąc, 10h, n (%)	IOP, 6 miesiąc, 16h, n (%)
<b>Manni 2009*</b>								
B/T	218	76 (35)	119 (61)	85 (41)	126 (61)	82 (40)	114 (56)	108 (54)
D/T	202	59 (30)	94 (51)	75 (40)	110 (59)	65 (36)	103 (57)	103 (57)

\* dane odczytane z wykresów; \*\* liczebność pacjentów w grupie B/T i D/T, u których przeprowadzono pomiary ciśnienia wewnątrzgałkowego była różna w poszczególnych punktach czasowych: 2 tydzień o godzinie 8 i 10, 3 miesiąc o godzinie 8 i 10, 6 miesiąc o godzinie 8, 10 i 16, odpowiednio: 216 i 198, 195 i 185, 208 i 187, 207 i 186, 205 i 181, 204 i 181, 200 i 180.

**Tabela 15. Ocena skuteczności B/T vs D/T - zestawienie wyników: chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg cd.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji**, N	IOP, 9 miesiąc, 8h, n (%)	IOP, 9 miesiąc, 10h, n (%)	IOP, 12 miesiąc, 8h, n (%)	IOP, 12 miesiąc, 10h, n (%)	IOP, 12 miesiąc, 16h, n (%)
<b>Manni 2009*</b>						
B/T	218	79 (40)	109 (55)	76 (40)	106 (55)	102 (53)
D/T	202	61 (35)	90 (52)	68 (40)	91 (54)	97 (58)

\* dane odczytane z wykresów; \*\* liczebność pacjentów w grupie B/T i D/T, u których przeprowadzono pomiary ciśnienia wewnątrzgałkowego była różna w poszczególnych punktach czasowych: 9 miesiąc o godzinie 8 i 10, 12 miesiąc o godzinie 8, 10 i 16, odpowiednio: 198 i 173, 198 i 173, 191 i 169, 192 i 168, 192 i 168.

**Tabela 16. Ocena skuteczności B/T vs D/T - zestawienie wyników: stopień dyskomfortu.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Brak dyskomfortu, n (%)	Mały dyskomfort, n (%)	Średni dyskomfort, n (%)	Duży dyskomfort, n (%)	Bardzo duży dyskomfort, n (%)
<b>Vold 2008</b>						
B/T	47	23 (48,9)	16 (34,0)	5 (10,6)	2 (4,3)	1 (2,1)
D/T	47	7 (14,9)	18 (38,3)	13 (27,7)	8 (17,0)	1 (2,1)

**Tabela 17. Ocena skuteczności B/T vs D/T- zestawienie wyników: średni stopień dyskomfortu oraz preferencje pacjenta.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Dyskomfort*, średnia (SD)	Dyskomfort, średnia (SD)	Preferencje pacjenta, n (%)
<b>Mundorf 2008</b>				
B/T	106	1,4 (1,6)	1,5 (1,5)	84 (79,2)
D/T	106	2,9 (2,5)	3,3 (2,5)	22 (20,8)

\* populacja ITT – po 127 chorych w grupie B/T i D/T.

### 5.1.1 Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wartościach IOP pomiędzy grupami B/T i D/T we wszystkich badanych punktach czasowych.

- 6 miesiąc, godzina 8: 18,5 mmHg vs 18,9 mmHg (różnica IOP=-0,5 mmHg [95% CI: -1,2; 0,3], p=0,224);
- 6 miesiąc, godzina 10: 17,1 mmHg vs 17,2 mmHg (różnica IOP=-0,1 mmHg [95% CI: -0,8; 0,6], p=0,751);
- 6 miesiąc, godzina 16: 17,3 mmHg vs 17,2 mmHg (różnica IOP=0,1 mmHg [95% CI: -0,6; 0,9], p=0,701).

Tabela 18. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Godzina pomiaru IOP	Brynzolamid/tymolol		Dorzolamid/tymolol		Różnica*	p
	Średnie IOP	Liczba chorych	Średnie IOP	Liczba chorych		
<b>Wartości początkowe</b>						
8	27,3	218	27,3	201	0,0 [-0,7; 0,6]	0,910
10	25,9	218	26,1	201	-0,2 [-0,8; 0,4]	0,559
16	24,8	218	24,8	201	0,0 [-0,6; 0,6]	0,971
<b>Połączone wyniki z wizyt w 2 tygodniu oraz 3, 6, 9, 12 miesiącu obserwacji</b>						
8	18,5	216	18,9	198	-0,4 [bd]	bd
10	17,0	207	17,2	185	-0,2 [bd]	bd
16	17,4	200	17,1	187	0,3 [bd]	bd
<b>2 tydzień</b>						
8	18,8	216	19,3	198	-0,6 [-1,3; 0,2]	0,127
10	17,0	195	17,4	185	-0,4 [-1,1; 0,4]	0,302
<b>3 miesiąc</b>						
8	18,2	208	18,7	187	-0,6 [-1,3; 0,2]	0,123
10	16,7	207	17,2	186	-0,6 [-1,3; 0,2]	0,125
<b>6 miesiąc</b>						
8	18,5	205	18,9	181	-0,5 [-1,2; 0,3]	0,224
10	17,1	204	17,2	181	-0,1 [-0,8; 0,6]	0,751
16	17,3	200	17,2	180	0,1 [-0,6; 0,9]	0,701
<b>9 miesiąc</b>						
8	18,5	198	19,0	173	-0,5 [-1,2; 0,3]	0,230
10	17,0	198	17,3	173	-0,3 [-1,1; 0,5]	0,435
<b>12 miesiąc</b>						

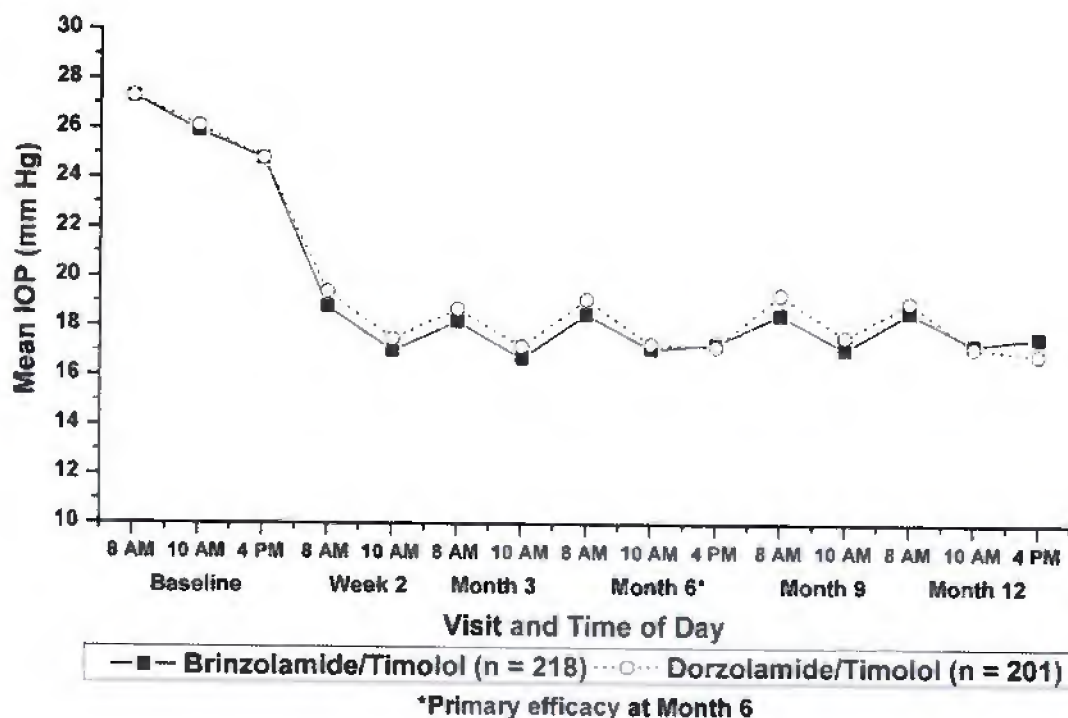
Godzina pomiaru IOP	Brynzolamid/tymolol		Dorzolamid/tymolol		Różnica*	p
	Średnie IOP	Liczba chorych	Średnie IOP	Liczba chorych		
8	18,6	191	18,7	169	-0,1 [-0,8; 0,6]	0,784
10	17,2	192	17,0	168	0,2 [-0,5; 1,0]	0,549
16	17,5	192	16,9	168	0,7 [-0,1; 1,4]	0,078

IOP - ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure*).

\* różnica pomiędzy wartościami średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupach B/T i D/T w poszczególnych punktach czasowych.

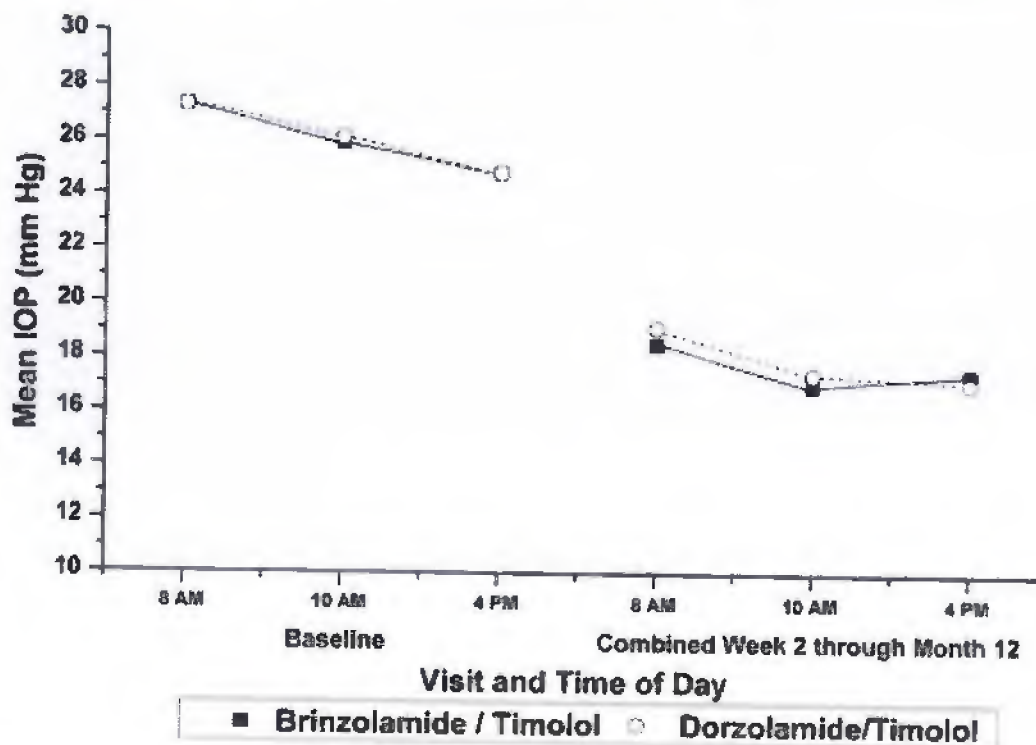
Źródło: Manni G, Denis P, Chew P, Sharpe ED, Orengo-Nania S, Coote MA, Laganovska G, Volkson L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2009;18(4):293-300.

Rysunek 2. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe.



Źródło: Manni G, Denis P, Chew P, Sharpe ED, Orengo-Nania S, Coote MA, Laganovska G, Volkson L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2009;18(4):293-300.

Rysunek 3. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe - wartości początkowe oraz połączone wyniki z poszczególnych wizyt w 2 tygodniu oraz 3, 6, 9, 12 miesiącu.



Źródło: Manni G, Denis P, Chew P, Sharpe ED, Orengo-Nania S, Coote MA, Laganovska G, Volkson L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2009;18(4):293-300.

### 5.1.2 Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych

Zmianę średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w stosunku do wartości początkowych raportowano w badaniu Manni 2009.

Preparaty B/T i D/T znacznie obniżyły średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) w stosunku do wartości początkowych we wszystkich badanych punktach czasowych (średnio o 7,2-9,1 mmHg w grupie B/T oraz 7,4-8,9 mmHg w grupie D/T, czyli o odpowiednio 28,4-34,9% oraz 29,2-33,9%).

Tabela 19. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych.

Godzina pomiaru IOP	Brynzolamid/tymolol				Dorzolamid/tymolol			
	Liczba chorych	Średnie IOP	Zmiana IOP*	% zmiana IOP*	Liczba chorych	Średnie IOP	Zmiana IOP*	% zmiana IOP*
Wartości początkowe								
8	218	27,3	-	-	201	27,3	-	-
10	218	25,9	-	-	201	26,1	-	-
16	218	24,8	-	-	201	24,8	-	-
2 tydzień								
8	216	18,8	-8,5	-31,1	198	19,4	-8,0	-29,2
10	195	16,9	-8,9	-34,1	185	17,4	-8,7	-33,0
3 miesiąc								
8	208	18,2	-9,1	-33,3	187	18,7	-8,7	-31,6
10	207	16,7	-9,1	-34,9	186	17,2	-8,8	-33,5
6 miesiąc								
8	205	18,5	-8,8	-32,1	181	18,9	-8,3	-30,4
10	204	17,1	-8,8	-33,5	181	17,1	-8,7	-33,4
16	200	17,3	-7,5	-29,5	180	17,1	-7,4	-29,7
9 miesiąc								
8	198	18,5	-8,7	-31,9	173	19,0	-8,2	-30,2
10	198	17,0	-8,8	-33,3	173	17,3	-8,6	-33,1
12 miesiąc								
8	191	18,6	-8,7	-31,7	169	18,7	-8,5	-31,2
10	192	17,3	-8,6	-32,7	168	17,0	-8,9	-33,9
16	192	17,5	-7,2	-28,4	168	16,9	-7,7	-30,7

IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure*).

\* zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych.

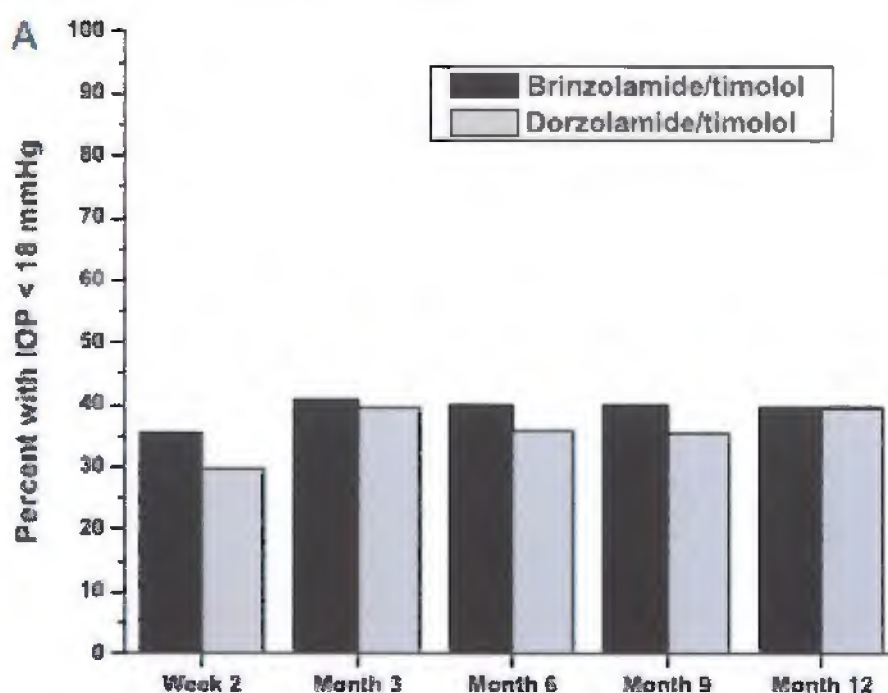
Źródło: Manni G, Denis P, Chew P, Sharpe ED, Orengo-Nania S, Coote MA, Laganovska G, Volkson L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2009;18(4):293-300.

### 5.1.3 Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg

Istotnie statystycznie większa liczba chorych w grupie B/T w porównaniu do grupy D/T uzyskała średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg podczas pomiaru w 2 tygodniu badania o godzinie 10 (RR=1,20 [95% CI: 1,002; 1,44], p=0,05; RD=0,10 [95% CI: 0,003; 0,20], p=0,04; NNT<sub>12 mies.</sub>=9 [95% CI: 4; 360]), natomiast w pozostałych punktach czasowych otrzymane wyniki były porównywalne w obu grupach. Wyniki te należy interpretować ostrożnie, gdyż dane do metaanaliz odczytano z wykresów przedstawionych poniżej.

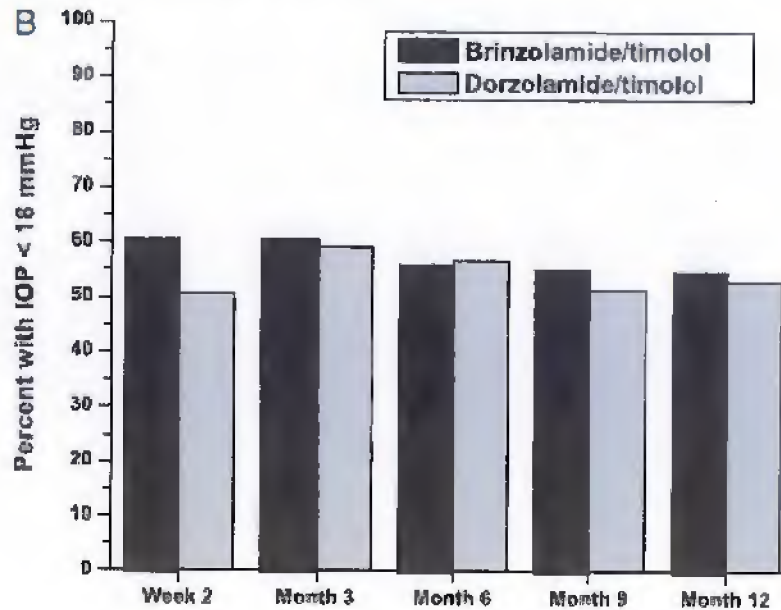
Według autorów badania Manni 2009 odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg był porównywalny w obu grupach we wszystkich badanych punktach czasowych i mieścił się w zakresie 35%-61% dla preparatu brynzolamid/tymolol i 30-59% dla preparatu dorzolamid/tymolol. Najmniejszą liczbę chorych z IOP <18 mmHg obserwowano podczas pomiarów o godzinie 8 rano.

Rysunek 4. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg o godzinie 8.



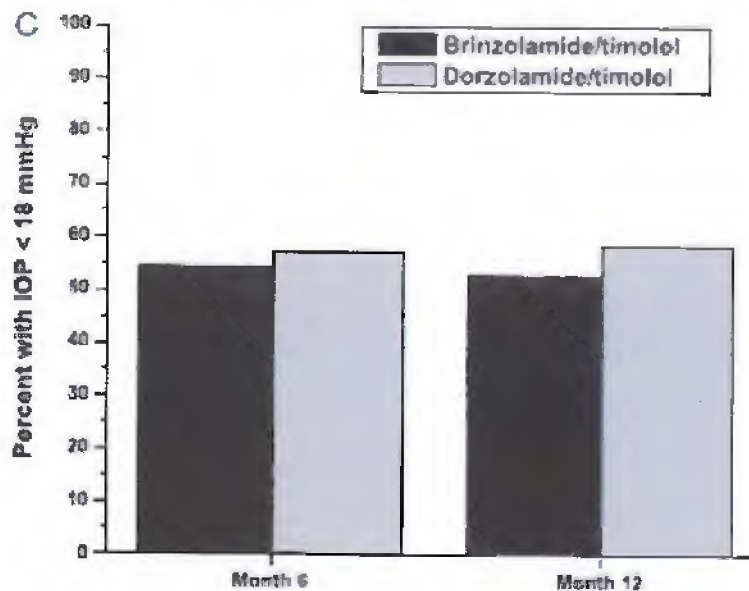
Źródło: Manni G, Denis P, Chew P, Sharpe ED, Orengo-Nania S, Coote MA, Laganovska G, Volkson L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2009;18(4):293-300.

Rysunek 5. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg o godzinie 10.



Źródło: Manni G, Denis P, Chew P, Sharpe ED, Orengo-Nania S, Coote MA, Laganovska G, Volkson L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2009;18(4):293-300.

Rysunek 6. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg o godzinie 16.



Źródło: Manni G, Denis P, Chew P, Sharpe ED, Orengo-Nania S, Coote MA, Laganovska G, Volkson L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2009;18(4):293-300.

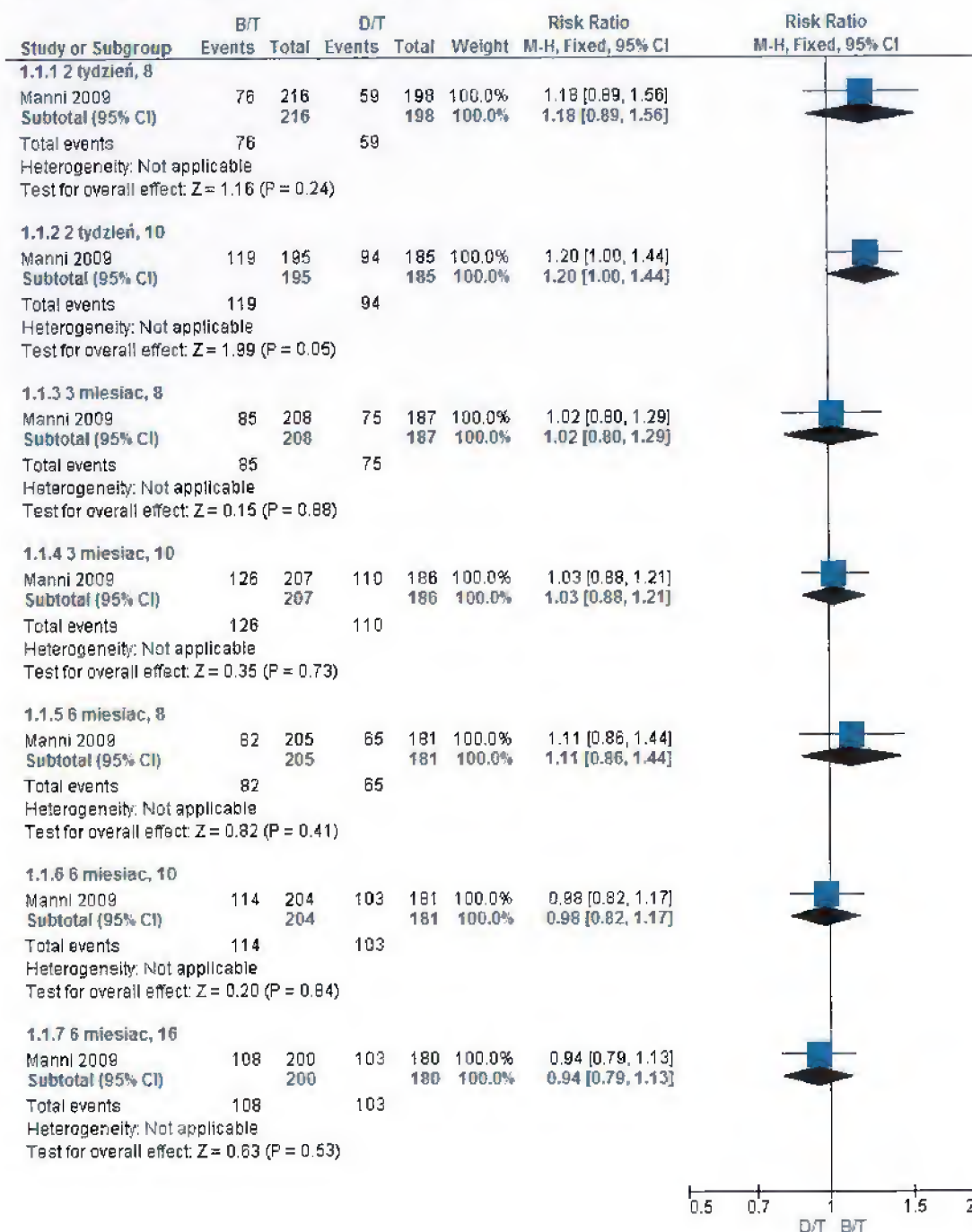


**Tabela 20. Wyniki metaanalizy B/T vs D/T - chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg.**

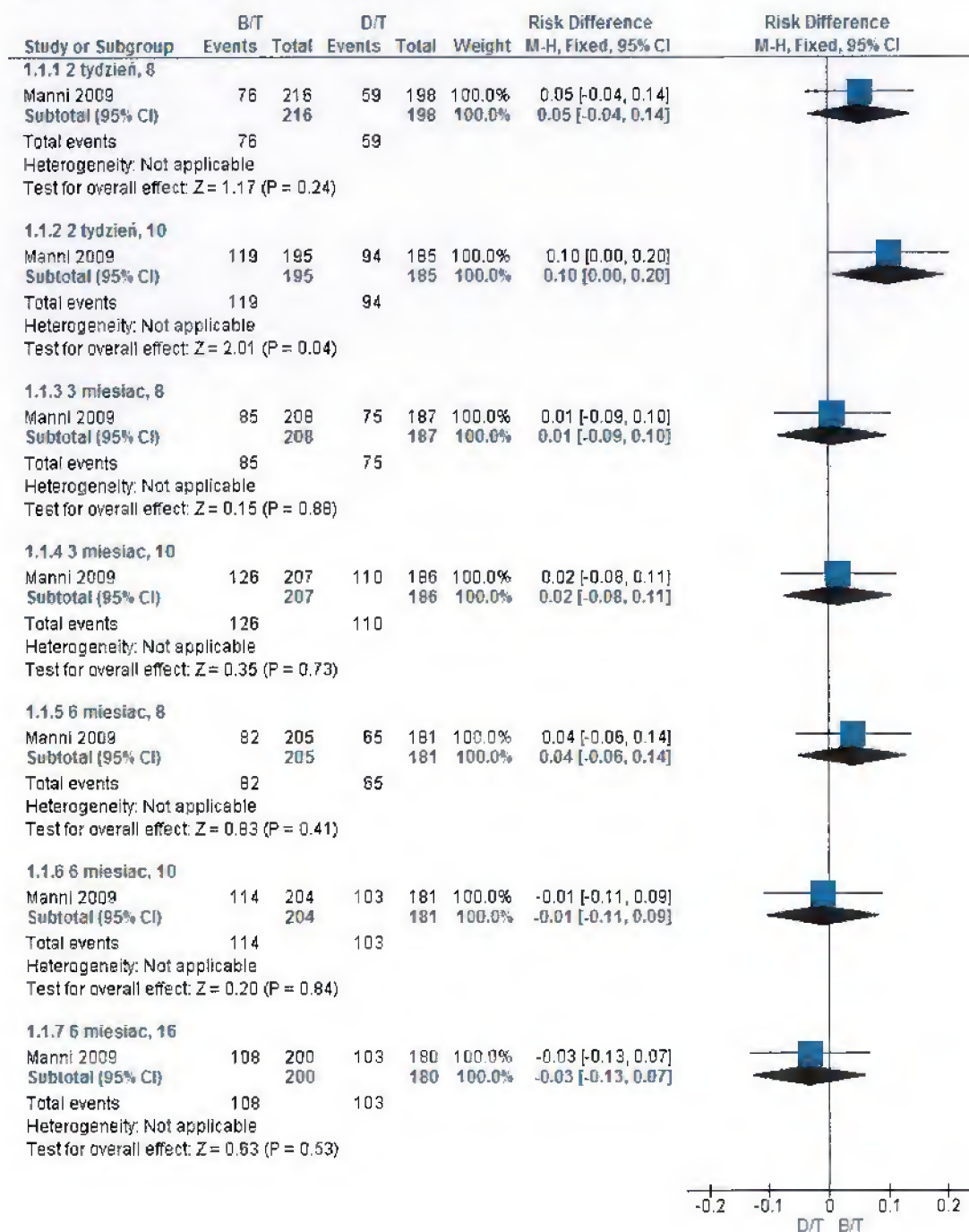
Pomiar IOP*	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
2 tydzień, 8	1	216/198	1,18 [0,89; 1,56]	ns	0,05 [-0,04; 0,14]	ns	na
2 tydzień, 10	1	195/185	1,20 [1,002; 1,44]	0,05	0,10 [0,003; 0,20]	0,04	9 [4; 360]
3 miesiąc, 8	1	208/187	1,02 [0,80; 1,29]	ns	0,01 [-0,09; 0,10]	ns	na
3 miesiąc, 10	1	207/186	1,03 [0,88; 1,21]	ns	0,02 [-0,08; 0,11]	ns	na
6 miesiąc, 8	1	205/181	1,11 [0,86; 1,44]	ns	0,04 [-0,06; 0,14]	ns	na
6 miesiąc, 10	1	204/181	0,98 [0,82; 1,17]	ns	-0,01 [-0,11; 0,09]	ns	na
6 miesiąc, 16	1	200/180	0,94 [0,79; 1,13]	ns	-0,03 [-0,13; 0,07]	ns	na
9 miesiąc, 8	1	198/173	1,13 [0,87; 1,47]	ns	0,05 [-0,05; 0,14]	ns	na
9 miesiąc, 10	1	198/173	1,06 [0,87; 1,28]	ns	0,03 [-0,07; 0,13]	ns	na
12 miesiąc, 8	1	191/169	0,99 [0,77; 1,27]	ns	-0,004 [-0,11; 0,10]	ns	na
12 miesiąc, 10	1	192/168	1,02 [0,84; 1,23]	ns	0,01 [-0,09; 0,11]	ns	na
12 miesiąc, 16	1	192/168	0,92 [0,76; 1,11]	ns	-0,05 [-0,15; 0,06]	ns	na

\*pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego po określonym czasie terapii o godzinie 8, 10 lub 16.

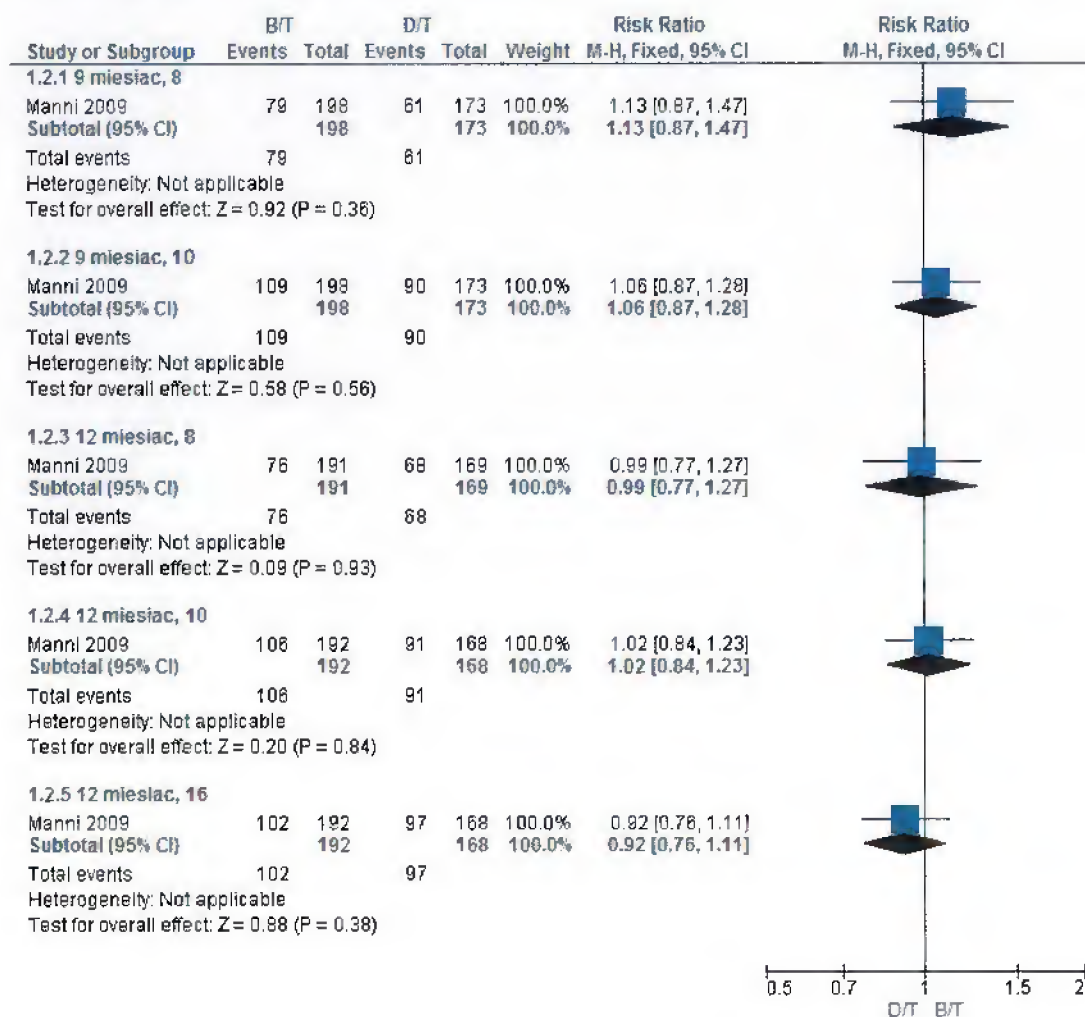
**Rysunek 7. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RR).**



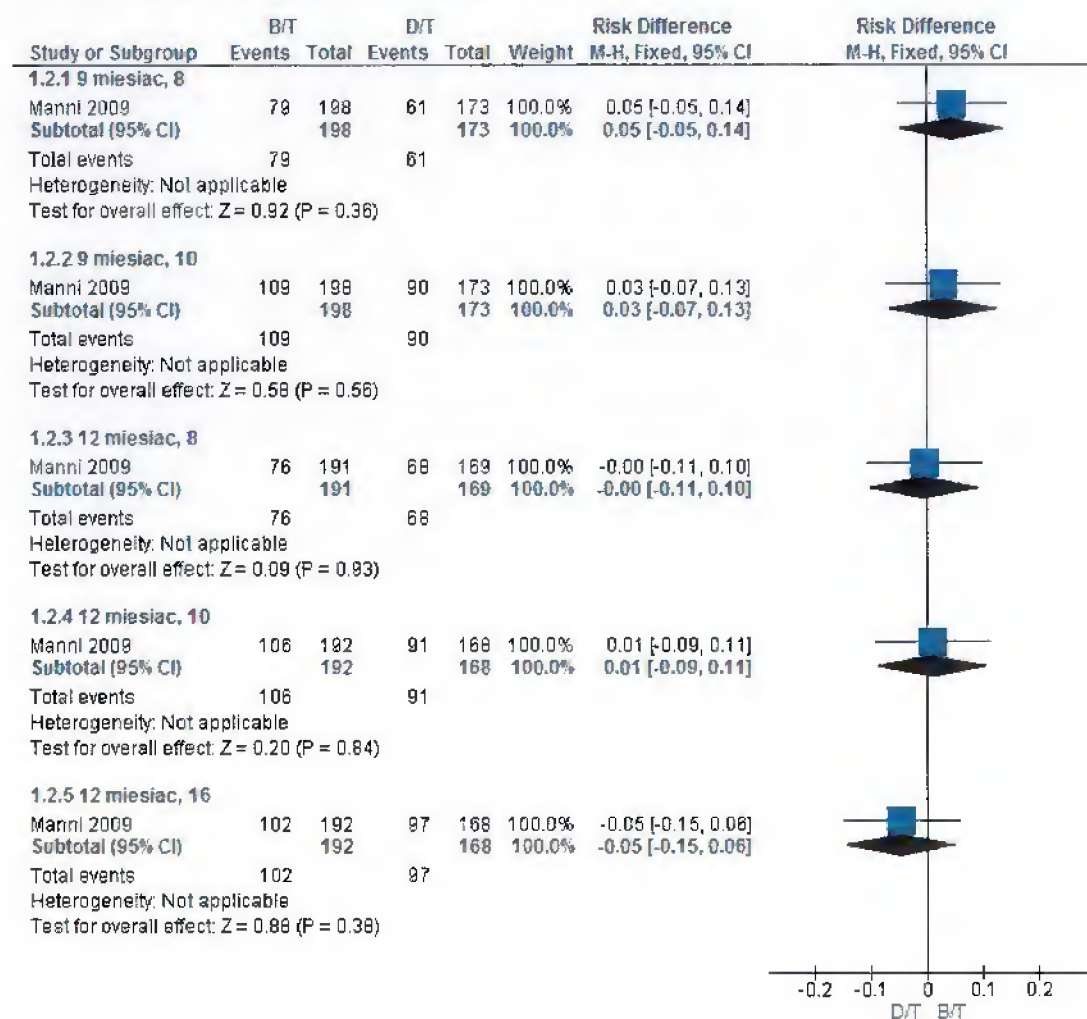
Rysunek 8. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RD).



**Rysunek 9. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RR) cd.**



**Rysunek 10. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RD) cd.**



#### 5.1.4 Stopień dyskomfortu

Stopień dyskomfortu definiowanego jako pieczenie, klucie/szczypanie, uczucie gorąca lub ciepła, ostry ból, piekący ból oceniono w badaniu Vold 2008 po 1. tygodniu terapii na podstawie 5-cio stopniowej skali:

- 0 – brak dyskomfortu;
- 1 – mały dyskomfort;
- 2 – średni dyskomfort;
- 3 – duży dyskomfort;
- 4 – bardzo duży dyskomfort.

Stopień dyskomfortu po 1. tygodniu terapii był istotnie statystycznie większy w obu grupach w stosunku do wartości początkowej, tj. dyskomfortu ocenionego przy użyciu powyższej skali przed rozpoczęciem badania po podaniu dotychczasowej terapii. Średni dyskomfort w grupie B/T wzrósł o 0,49 (od 0,27 do 0,77;  $p=0,0028$ ), natomiast w grupie D/T o 1,32 (od 0,21 do 1,53;  $p<0,0001$ ).

Średni dyskomfort po 1. tygodniu terapii w grupie D/T był istotnie statystycznie większy w porównaniu do grupy przyjmującej B/T (1,53 vs 0,77; p=0,0003).

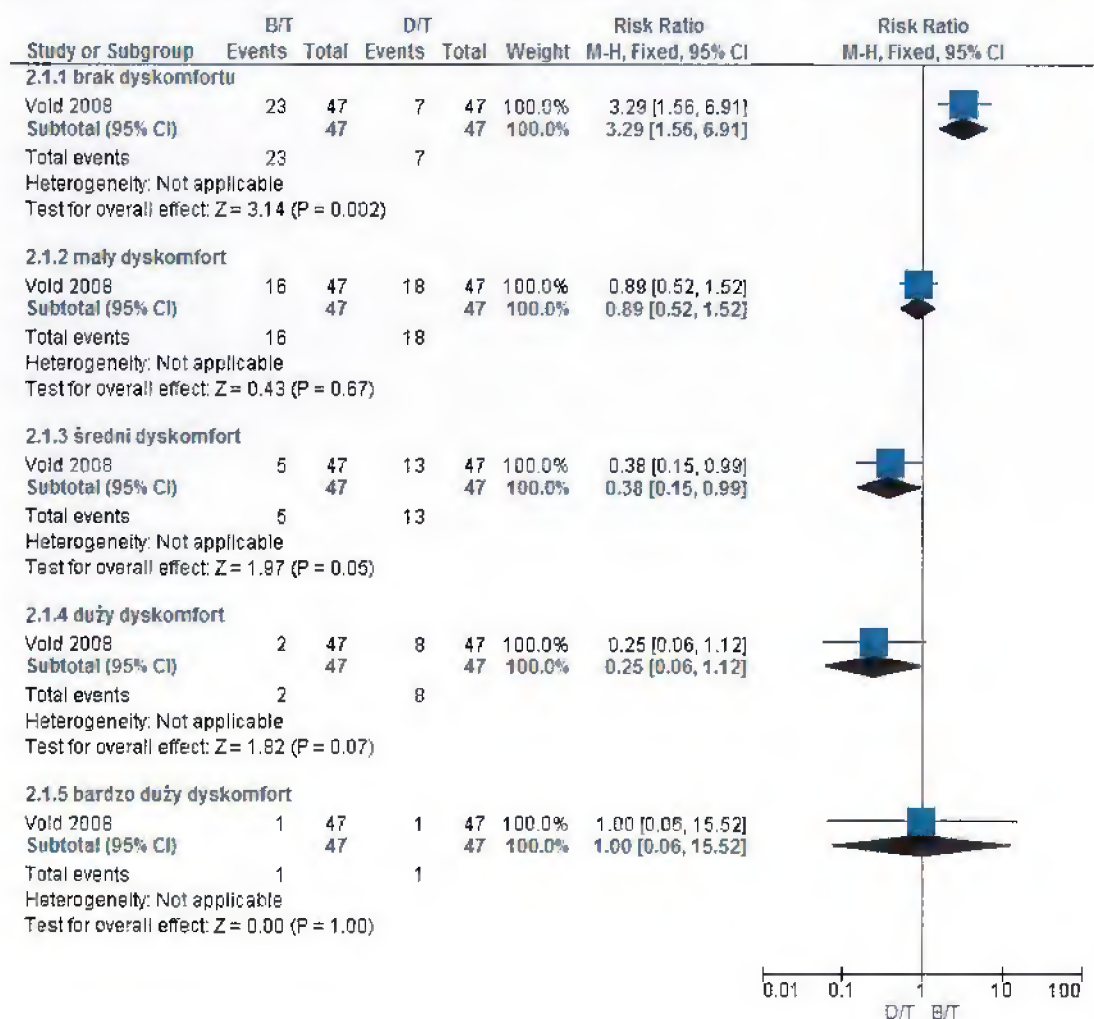
W grupie brynzolamid/tymolol istotnie statystycznie częściej obserwowano **brak dyskomfortu** (RR=3,29 [95%CI: 1,56; 6,91], p=0,002; RD=0,34 [95%CI: 0,16; 0,52], p=0,0001; NNT<sub>1 tydzień</sub>=2 [95%CI: 1; 6]), natomiast w grupie dorzolamid/tymolol istotnie statystycznie częściej występował średni dyskomfort (RR=0,38 [95%CI: 0,15; 0,99], p=0,05; RD=-0,17 [95%CI: -0,33; -0,01], p=0,03; NNT<sub>1 tydzień</sub>=na) i duży dyskomfort (RR=0,25 [95%CI: 0,06; 1,12], p=0,07 – wynik nieistotny statystycznie; RD=-0,13 [95%CI: -0,25; -0,01], p=0,04; NNT<sub>1 tydzień</sub>=na).

Mały dyskomfort i bardzo duży dyskomfort występował z porównywalną częstością w obu grupach.

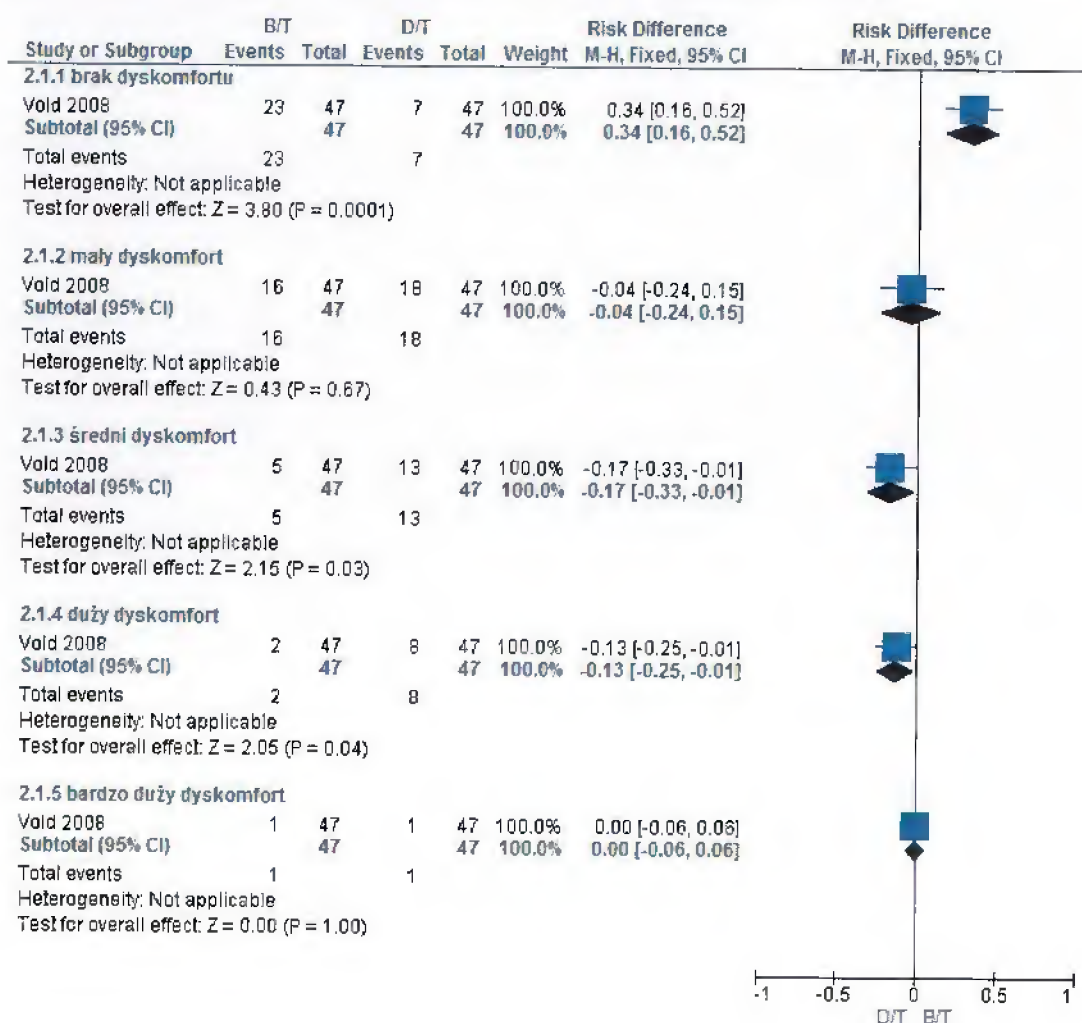
Tabela 21. Wyniki metaanalizy B/T vs D/T – stopień dyskomfortu.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
brak dyskomfortu	47/47	3,29 [1,56; 6,91]	0,002	0,34 [0,16; 0,52]	0,0001	2 [1; 6]
mały dyskomfort	47/47	0,89 [0,52; 1,52]	ns	-0,04 [-0,24; 0,15]	ns	na
średni dyskomfort	47/47	0,38 [0,15; 0,99]	0,05	-0,17 [-0,33; -0,01]	0,03	na
duży dyskomfort	47/47	0,25 [0,06; 1,12]	0,07	-0,13 [-0,25; -0,01]	0,04	na
bardzo duży dyskomfort	47/47	1,00 [0,06; 15,52]	ns	0,00 [-0,06; 0,06]	ns	na

Rysunek 11. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Stopień dyskomfortu (RR).



Rysunek 12. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Stopień dyskomfortu (RD).



Dodatkowo średni stopień dyskomfortu oceniono w badaniu Mundorf 2008 za pomocą 10-stopniowej skali (*Ocular Discomfort Scale*; od 0/brak dyskomfortu do 9/znaczny dyskomfort). Zaobserwowano, że średni stopień dyskomfortu jest istotnie statystycznie mniejszy w grupie B/T w porównaniu do D/T zarówno w populacji ITT (MD = -1,50 [-2,02; -0,98], p<0,00001), jak i w populacji chorych, którzy wskazali jeden z badanych leków jako preferowany (MD = -1,80 [-2,36; -1,24], p<0,00001).

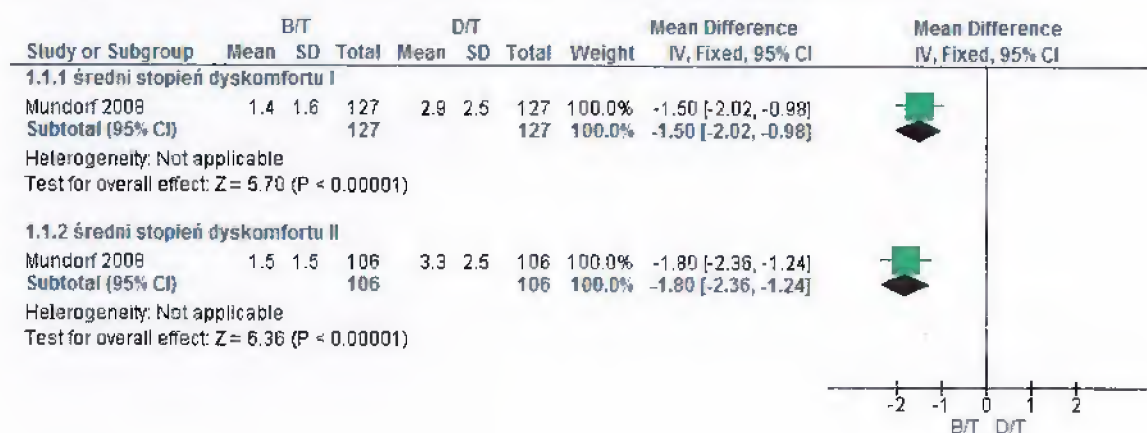
Tabela 22. Wyniki metaanalizy B/T vs D/T – średni stopień dyskomfortu.

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
średni stopień dyskomfortu I*	1	127/127	-1,50 [-2,02; -0,98]	<0,00001
średni stopień dyskomfortu II**	1	106/106	-1,80 [-2,36; -1,24]	<0,00001

\* populacja ITT; \*\* populacja chorych, którzy określili preferencje odnośnie przyjmowanych leków.



Rysunek 13. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Średni stopień dyskomfortu (MD).



### 5.1.1 Preferencje pacjenta

Preferencje pacjenta oceniono na podstawie kwestionariusza (*Preference Question*), zgodnie z którym pacjenci wskazywali jedną z trzech możliwych odpowiedzi:

- „preferuję lek 1”,
- „nie preferuję żadnego z leków”,
- „preferuję lek 2”.

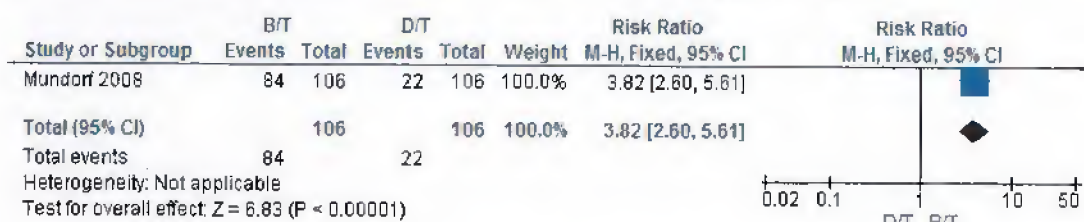
21 chorych (16,5%) włączonych do populacji ITT w badaniu Mundorf 2008 nie preferowało żadnego z ocenianych leków. Spośród pozostałych 106 chorych przyjmujących preparaty złożone B/T i D/T 84 (79,2%) preferowało B/T, a 22 (20,8%) D/T.

Pacjenci istotnie statystycznie częściej preferowali preparat złożony B/T w porównaniu do preparatu D/T (RR=3,82 [95%CI: 2,60; 5,61], p<0,00001; RD=0,58 [95%CI: 0,48; 0,69], p<0,00001; NNT<sub>1 tydzień</sub>=1 [95% CI: 1; 2]).

Tabela 23. Wyniki metaanalizy B/T vs D/T - preferencje pacjenta.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
preferencje pacjenta	106/106	3,82 [2,60; 5,61]	<0,00001	0,58 [0,48; 0,69]	<0,00001	1 [1; 2]

Rysunek 14. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Preferencje pacjenta (RR).



Rysunek 15. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Preferencje pacjenta (RD).



## 5.2 Brynzolamid/tymolol vs brynzolamid

Ocenę skuteczności połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do brynzolamidu przedstawiono na podstawie 1 włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego Kaback 2008.

We włączonym do analizy badaniu oceniano następujące punkty końcowe:

- średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure*, IOP);
- zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych;
- odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg.

W badaniu analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). Populacja ITT obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali leczenie i przeszli co najmniej 1 pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas otrzymywania terapii. Dodatkowo, analizę danych przeprowadzono w populacji *per protocol* (zgodnie z protokołem).

Do analizy skuteczności klinicznej włączono 344 chorych, z czego 171 chorych przyjmowało połączenie brynzolamidu i tymololu i 173 chorych - brynzolamid.

W wybranych 8 ośrodkach (N=119) prowadzono dodatkowe pomiary IOP o godzinie 12, 16 i 20, w związku z czym przeprowadzono dodatkowe osobne analizy wyników otrzymanych w tych ośrodkach (B/T = 60, B = 59).

W poniższych tabelach przedstawiono średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe na początku badania oraz zestawiono wyniki oceny skuteczności raportowane we włączonym do analizy badaniu.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowano wyniki w ramach dostępnych opublikowanych źródeł danych pierwotnych.

**Tabela 24. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe na początku badania w grupie B/T i B.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	IOP, 8h, średnia (SD)	IOP, 10h, średnia (SD)
<b>Kaback 2008</b>			
B/T	171	27,1 (2,7)	25,8 (3,0)
B	173	27,1 (2,6)	25,6 (2,8)

**Tabela 25. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe na początku badania w grupie B/T i B w wybranych ośrodkach.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji*, N	IOP, 8h, średnia (SD)	IOP, 10h, średnia (SD)	IOP, 12h, średnia (SD)	IOP, 16h, średnia (SD)	IOP, 20h, średnia (SD)
<b>Kaback 2008</b>						
B/T	60	26,6 (2,2)	25,3 (2,4)	24,5 (2,9)	4,0 (2,6)	23,5 (2,6)
B	59	27,2 (2,4)	25,6 (2,6)	24,9 (3,1)	23,8 (3,3)	23,8 (3,5)

\* w wybranych 8 ośrodkach pomiary ciśnienia wewnątrzgałkowego prowadzono o godzinie 8, 10, 12, 16 i 20, podczas gdy w pozostałych ośrodkach IOP mierzono jedynie o godzinie 8 i 10.

**Tabela 26. Ocena skuteczności B/T vs B - zestawienie wyników: średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	IOP, 2 tydzień*, 8h, średnia (SD)	IOP, 2 tydzień*, 10h, średnia (SD)	IOP, 3 miesiąc, 8h, średnia (SD)	IOP, 3 miesiąc, 10h, średnia (SD)	IOP, 6 miesiąc, 8h, średnia (SD)	IOP, 6 miesiąc, 10h, średnia (SD)
<b>Kaback 2008</b>							
B/T	171	18,6 (3,3)	17,1 (3,1)	18,8 (3,5)	17,2 (3,4)	19,0 (3,5)	17,8 (3,3)
B	173	22,0 (4,0)	20,4 (3,7)	21,5 (4,2)	20,4 (4,1)	21,9 (4,6)	20,5 (4,8)

\* w 2 tygodniu badano 170 chorych z grupy B/T i 172 chorych z grupy B.

**Tabela 27. Ocena skuteczności B/T vs B - zestawienie wyników: średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w wybranych ośrodkach.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji*, N	IOP, 2 tydzień, 8h, średnia (SD)	IOP, 2 tydzień, 10h, średnia (SD)	IOP, 3 miesiąc, 8h, średnia (SD)	IOP, 3 miesiąc, 10h, średnia (SD)	IOP, 3 miesiąc, 12h, średnia (SD)	IOP, 3 miesiąc, 16h, średnia (SD)
<b>Kaback 2008</b>							
B/T	60	18,4 (3,6)	17,1 (3,3)	19,0 (3,9)	17,3 (3,8)	17,3 (3,7)	17,0 (3,6)
B	59	22,4 (4,2)	20,9 (3,7)	21,8 (4,1)	20,7 (4,1)	19,8 (3,3)	19,7 (3,0)

\* w wybranych 8 ośrodkach pomiary ciśnienia wewnątrzgałkowego prowadzono o godzinie 8, 10, 12, 16 i 20, podczas gdy w pozostałych ośrodkach IOP mierzono jedynie o godzinie 8 i 10; w 3 i 6 miesiącu o 20 badano 59 chorych z grupy B/T, w 3 i 6 miesiącu o 12, 16, 20 badano 57 chorych.

**Tabela 28. Ocena skuteczności B/T vs B - zestawienie wyników: średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w wybranych ośrodkach cd.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji*, N	IOP, 3 miesiąc, 20h, średnia (SD)	IOP, 6 miesiąc, 8h, średnia (SD)	IOP, 6 miesiąc, 10h, średnia (SD)	IOP, 6 miesiąc, 12h, średnia (SD)	IOP, 6 miesiąc, 16h, średnia (SD)	IOP, 6 miesiąc, 20h, średnia (SD)
<b>Kaback 2008</b>							
B/T	60	16,9 (3,1)	18,8 (3,6)	17,8 (3,6)	17,8 (3,5)	17,5 (3,8)	17,5 (3,3)
B	59	19,9 (3,8)	22,0 (4,5)	20,1 (4,9)	19,8 (4,1)	20,3 (4,5)	20,5 (3,9)

\* w wybranych 8 ośrodkach pomiary ciśnienia wewnątrzgałkowego prowadzono o godzinie 8, 10, 12, 16 i 20, podczas gdy w pozostałych ośrodkach IOP mierzono jedynie o godzinie 8 i 10 w 3 i 6 miesiącu o 20 badano 59 chorych z grupy B/T, w 3 i 6 miesiącu o 12, 16, 20 badano 57 chorych.

**Tabela 29. Ocena skuteczności B/T vs B – zestawienie wyników: zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	IOP, 2 tygodnie*		IOP, 3 miesiące		IOP, 6 miesięcy		IOP, 6 miesięcy	
		8h, średnia (SD)	10h, średnia (SD)	8h, średnia (SD)	10h, średnia (SD)	8h, średnia (SD)	10h, średnia (SD)	8h, średnia (SD)	10h, średnia (SD)
<b>Kaback</b>									
B/T	171	-8,4 (3,5)	-8,7 (3,6)	-8,3 (3,8)	-8,7 (3,9)	-8,1 (3,7)	-8,0 (3,7)		
B	173	-5,1 (3,1)	-5,2 (3,1)	-5,6 (3,4)	-5,3 (3,4)	-5,2 (3,9)	-5,1 (3,9)		

\* w 2 tygodniu badano 170 chorych z grupy B/T i 172 chorych z grupy B.

**Tabela 30. Ocena skuteczności B/T vs B – zestawienie wyników: chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji*, N	IOP, 2 tygodnie, 8h, średnia (SD)		IOP, 3 miesiące, 8h, średnia (SD)		IOP, 3 miesiące, 10h, średnia (SD)		IOP, 3 miesiące, 12h, średnia (SD)		IOP, 3 miesiące, 16h, średnia (SD)	
		<b>Kaback</b>									
B/T	171	64 (37,6)	91 (53,5)	57 (33,3)	99 (57,9)	31 (51,7)	37 (61,7)				
B	173	14 (8,1)	40 (23,3)	25 (14,5)	44 (25,4)	11 (19,3)	11 (19,3)				

\* w 2 tygodniu badano 170 i 172 chorych z grupy odpowiednio B/T i B, w 3 i 6 miesiącu w godzinach 12 i 16 odpowiednio 60 i 57 chorych, w 3 i 6 miesiącu o godzinie 20 odpowiednio 59 i 57 chorych.

**Tabela 31. Ocena skuteczności B/T vs B – zestawienie wyników: chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg cd.**

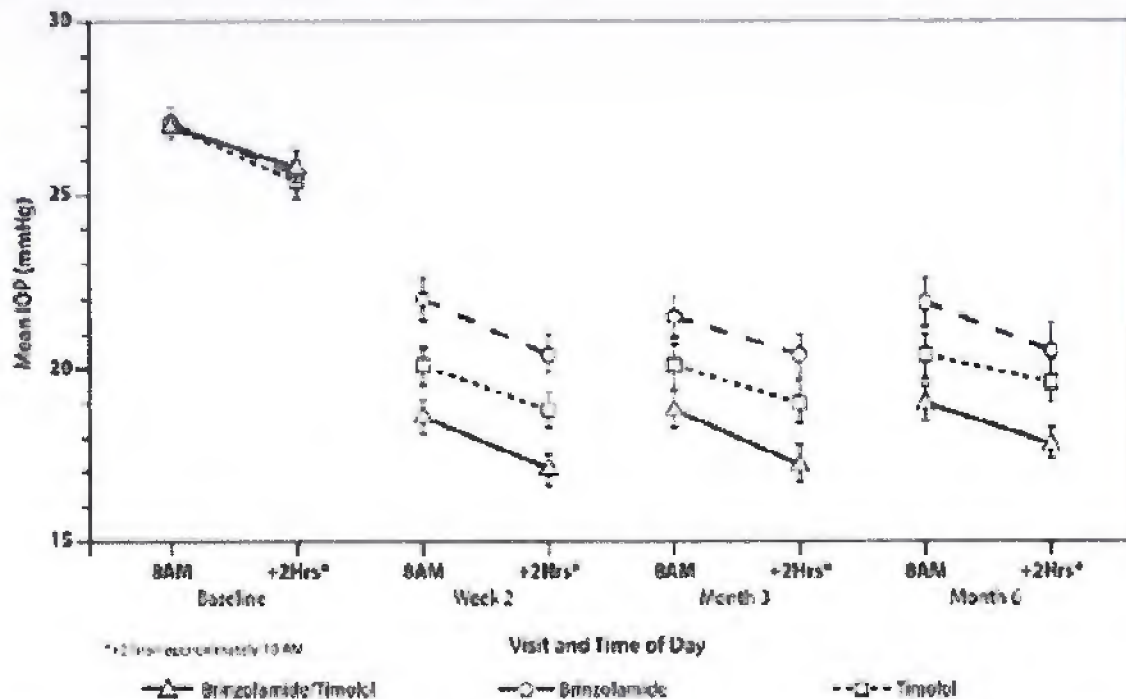
Badanie, grupa	Liczebność populacji*, N	IOP, 3 miesiące, 20h, średnia (SD)		IOP, 6 miesięcy, 8h, średnia (SD)		IOP, 6 miesięcy, 10h, średnia (SD)		IOP, 6 miesięcy, 12h, średnia (SD)		IOP, 6 miesięcy, 16h, średnia (SD)		IOP, 6 miesięcy, 20h, średnia (SD)	
		<b>Kaback</b>											
B/T	171	32 (54,2)	59 (34,5)	70 (40,9)	29 (48,3)	34 (56,7)	28 (47,5)						
B	173	13 (22,8)	28 (16,2)	45 (26,0)	14 (24,6)	17 (29,8)	12 (21,1)						

\* w 2 tygodniu badano 170 i 172 chorych z grupy odpowiednio B/T i B, w 3 i 6 miesiącu w godzinach 12 i 16 odpowiednio 60 i 57 chorych, w 3 i 6 miesiącu o godzinie 20 odpowiednio 59 i 57 chorych.

## 5.2.1 Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe

We wszystkich badanych punktach czasowych średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) było istotnie statystycznie niższe w grupie B/T niż B (po 6 miesiącach o godzinie 8: MD=-2,90 [-3,76; -2,04],  $p < 0,00001$ ; o godzinie 10: MD=-2,70 [-3,57; -1,83],  $p < 0,00001$ ) – patrz tabela i rysunki poniżej.

Rysunek 16. Ocena skuteczności: B/T vs B. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (mmHg) w poszczególnych grupach i badanych punktach czasowych.



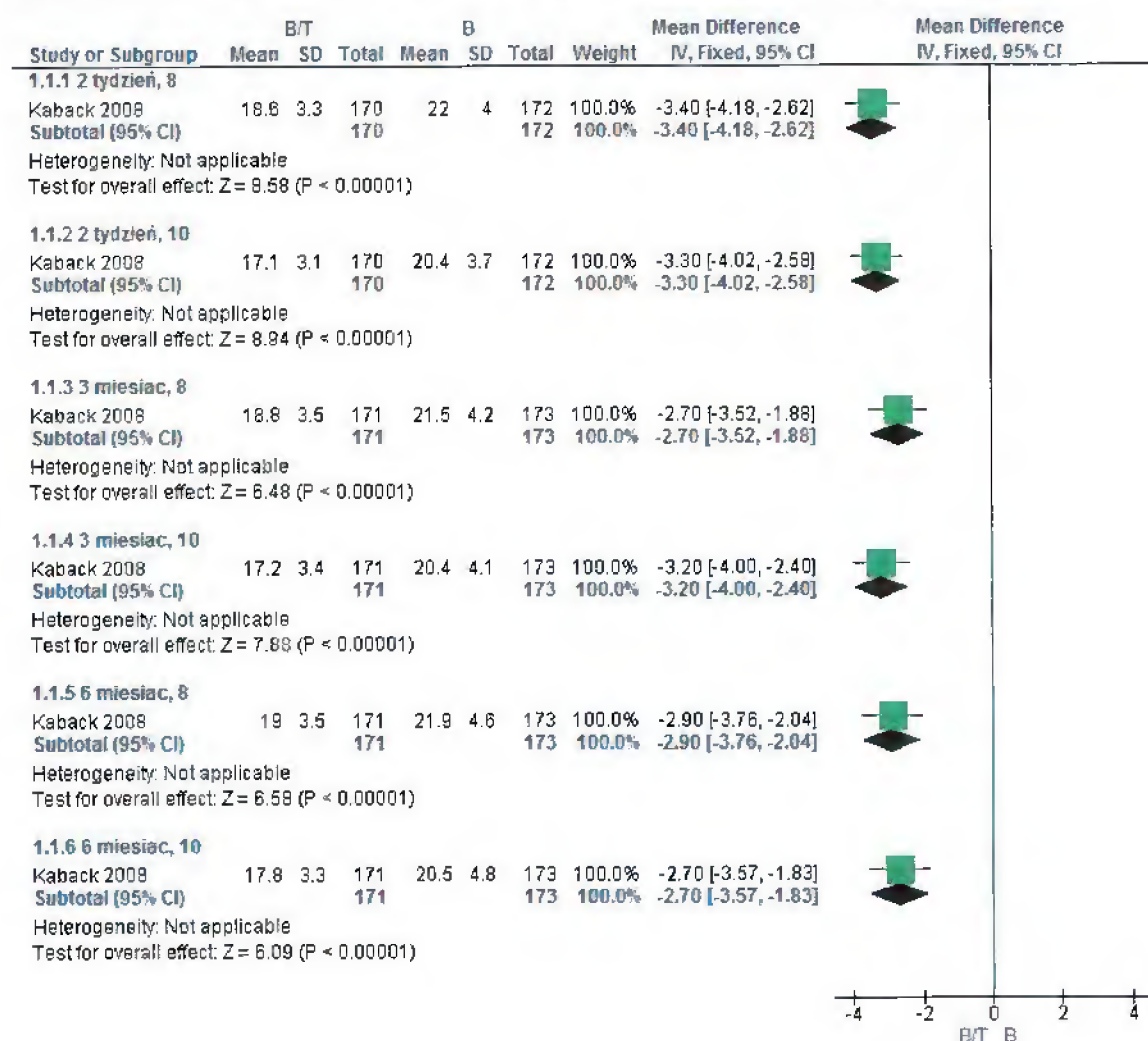
Źródło: Kaback M, Scoper SV, Arzeno G, James JE, Hua SY, Salem C, Dickerson JE, Landry TA, Bergamini MV; Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Study Group. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0.5%. *Ophthalmology*. 2008 Oct;115(10):1728-34, 1734.e1-2.

Tabela 32. Wyniki metaanalizy B/T vs B - średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Pomiar IOP*	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
2 tydzień, 8	1	170/172	-3,40 [-4,18; -2,62]	<0,00001
2 tydzień, 10	1	170/172	-3,30 [-4,02; -2,58]	<0,00001
3 miesiąc, 8	1	171/173	-2,70 [-3,52; -1,88]	<0,00001
3 miesiąc, 10	1	171/173	-3,20 [-4,00; -2,40]	<0,00001
6 miesiąc, 8	1	171/173	-2,90 [-3,76; -2,04]	<0,00001
6 miesiąc, 10	1	171/173	-2,70 [-3,57; -1,83]	<0,00001

\* pomiar średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego po określonym czasie obserwacji o godzinie 8 lub 10.

Rysunek 17. Ocena skuteczności: B/T vs B. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (MD).



### 5.2.1.1 Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w wybranych ośrodkach

W wybranych 8 ośrodkach średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) mierzono w dodatkowych punktach czasowych (oprócz godziny 8 i 10, pomiary prowadzono również o godzinie 12, 16 oraz 20).

We wszystkich badanych punktach czasowych średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) było istotnie statystycznie niższe w grupie B/T niż B - patrz tabela i rysunki poniżej.

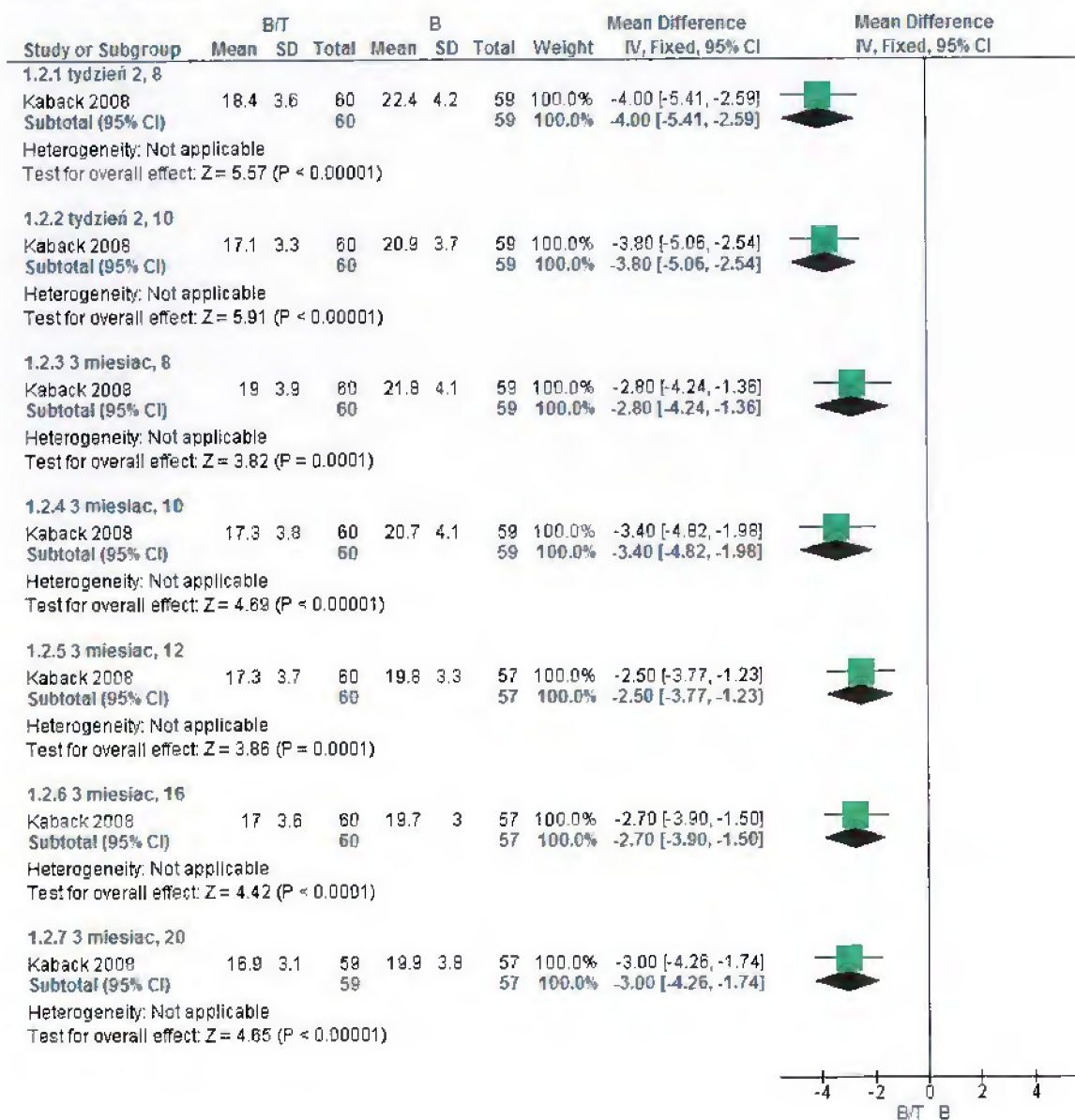
Tabela 33. Wyniki metaanalizy B/T vs B - średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w wybranych ośrodkach.

Pomiar IOP*	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub> **	MD [95%CI]	p
2 tydzień, 8	1	60/59	-4,00 [-5,41; -2,59]	<0,00001
2 tydzień, 10	1	60/59	-3,80 [-5,06; -2,54]	<0,00001
3 miesiąc, 8	1	60/59	-2,80 [-4,24; -1,36]	0,0001
3 miesiąc, 10	1	60/59	-3,40 [-4,82; -1,98]	<0,00001
3 miesiąc, 12	1	60/57	-2,50 [-3,77; -1,23]	0,0001
3 miesiąc, 16	1	60/57	-2,70 [-3,90; -1,50]	<0,0001
3 miesiąc, 20	1	60/57	-3,00 [-4,26; -1,74]	<0,00001
6 miesiąc, 8	1	60/59	-3,20 [-4,67; -1,73]	<0,0001
6 miesiąc, 10	1	60/59	-2,30 [-3,85; -0,75]	0,004
6 miesiąc, 12	1	60/57	-2,00 [-3,38; -0,62]	0,005
6 miesiąc, 16	1	60/57	-2,80 [-4,31; -1,29]	0,0003
6 miesiąc, 20	1	60/57	-3,00 [-4,32; -1,68]	<0,00001

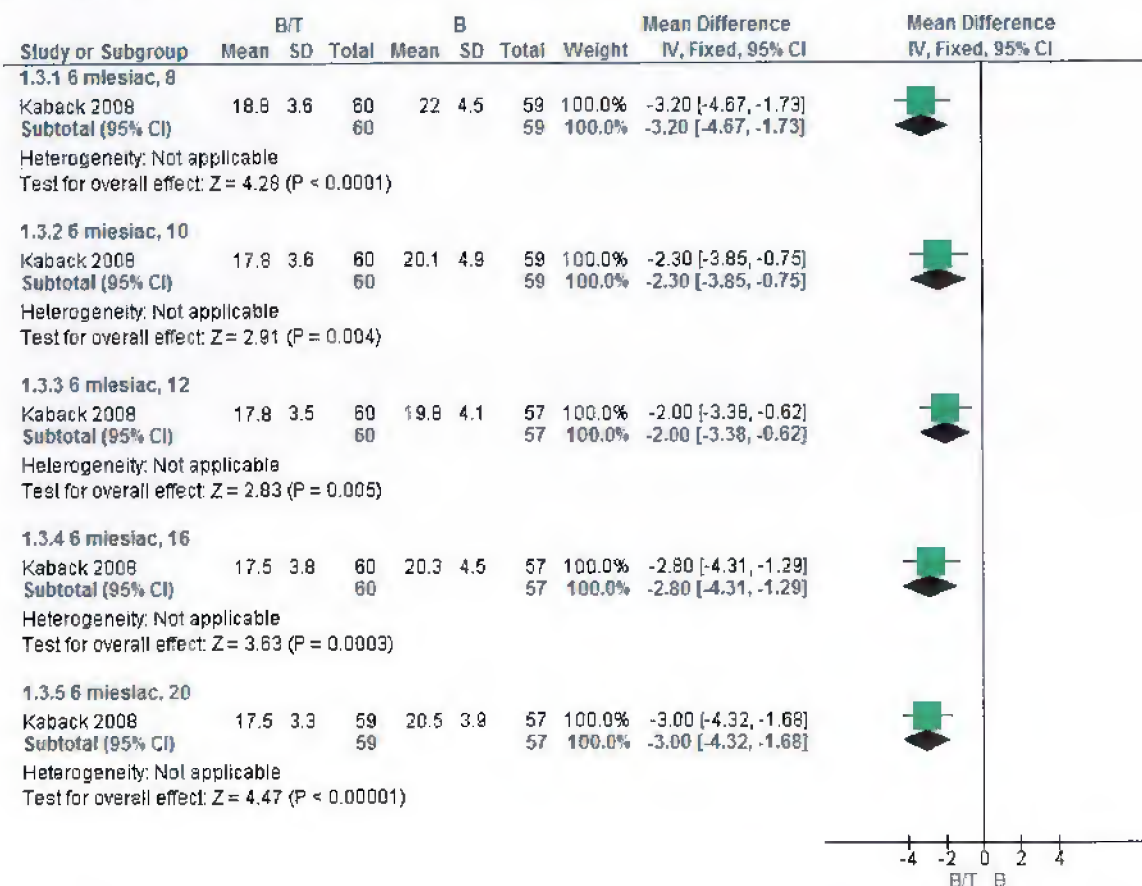
\* pomiar średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego po określonym czasie obserwacji o godzinie 8, 10, 12, 16 lub 20; \*\* w wybranych 8 ośrodkach pomiary ciśnienia wewnątrzgałkowego prowadzono o godzinie 8, 10, 12, 16 i 20, podczas gdy w pozostałych ośrodkach IOP mierzono jedynie o godzinie 8 i 10.



Rysunek 18. Ocena skuteczności: B/T vs B. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w wybranych ośrodkach (MD).



Rysunek 19. Ocena skuteczności: B/T vs B. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w wybranych ośrodkach (MD) cd.



### 5.2.2 Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych

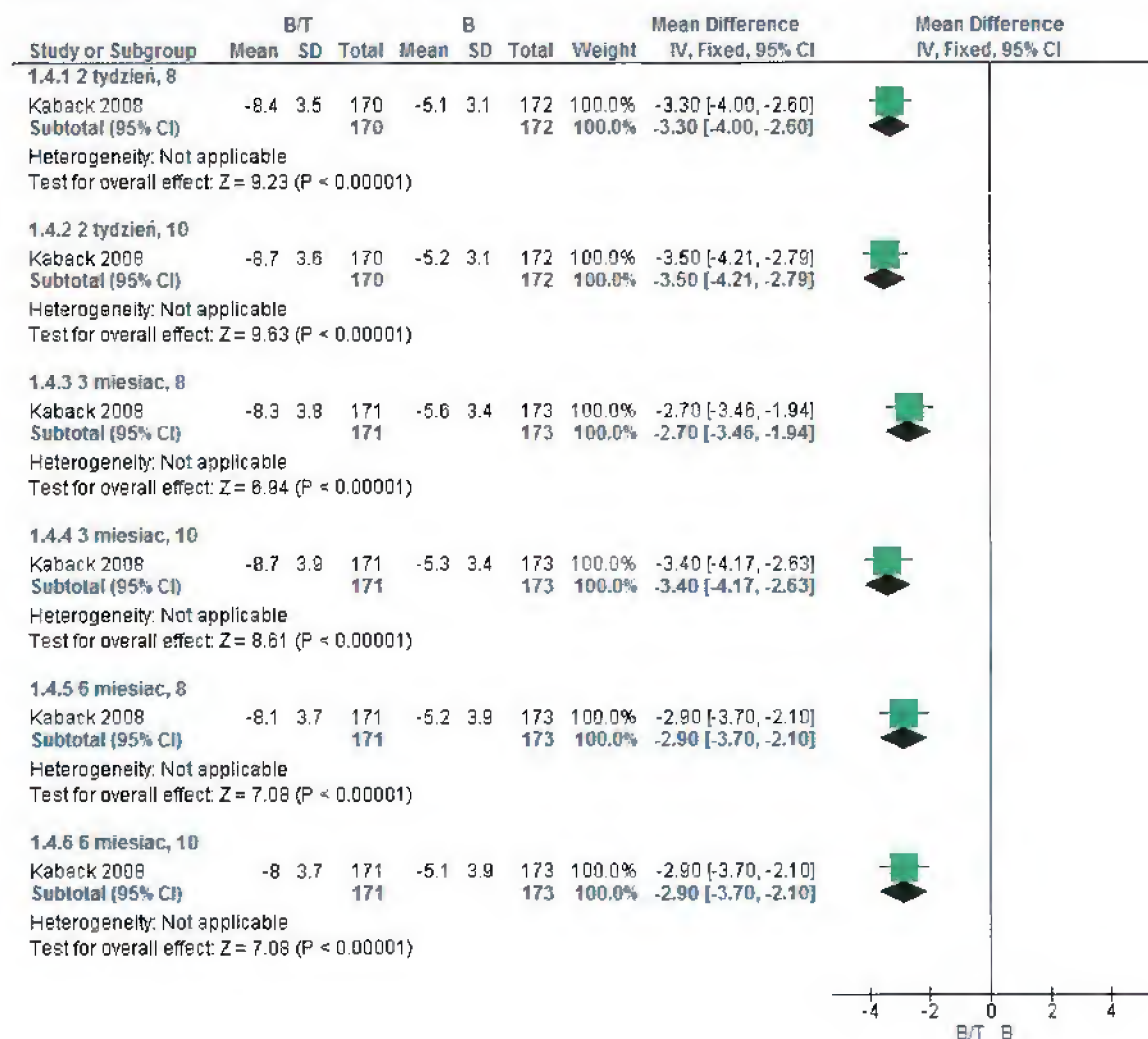
Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w stosunku do wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie B/T w porównaniu do grupy B we wszystkich badanych punktach czasowych (po 6 miesiącach o godzinie 8: MD=-2,90 [-3,70; -2,10], p<0,00001; o godzinie 10: MD=-2,90 [-3,70; -2,10], p<0,00001) - patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 34. Wyniki metaanalizy B/T vs B - zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych.

Pomiar IOP*	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
2 tydzień, 8	1	170/172	-3,30 [-4,00; -2,60]	<0,00001
2 tydzień, 10	1	170/172	-3,50 [-4,21; -2,79]	<0,00001
3 miesiąc, 8	1	171/173	-2,70 [-3,46; -1,94]	<0,00001
3 miesiąc, 10	1	171/173	-3,40 [-4,17; -2,63]	<0,00001
6 miesiąc, 8	1	171/173	-2,90 [-3,70; -2,10]	<0,00001
6 miesiąc, 10	1	171/173	-2,90 [-3,70; -2,10]	<0,00001

\* pomiar średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego po określonym czasie obserwacji o godzinie 8 lub 10.

Rysunek 20. Ocena skuteczności: B/T vs B. Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych (MD).



### 5.2.3 Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg

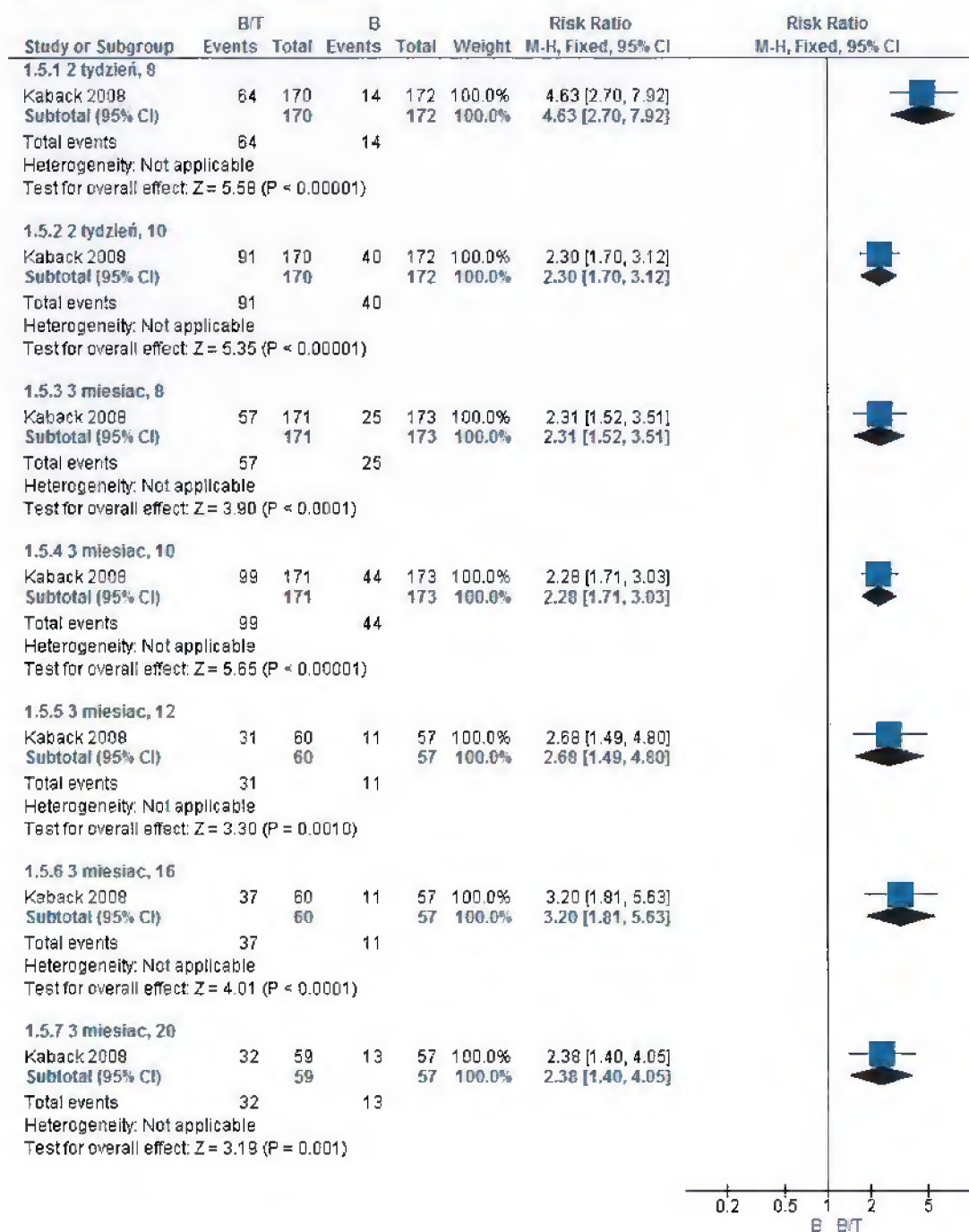
Odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) poniżej 18 mmHg co najmniej raz w czasie trwania badania był istotnie statystycznie większy w grupie B/T w porównaniu do grupy B we wszystkich badanych punktach czasowych (po 6 miesiącach godzinie 8: RR=2,13 [1,43; 3,17], p=0,0002; RD=0,18 [0,09; 0,27], p<0,0001; NNT<sub>6 mies.</sub>=5 [3; 10]; o godzinie 10: RR=1,57 [1,16; 2,14], p=0,004; RD=0,15 [0,05; 0,25], p=0,003; NNT<sub>6 mies.</sub>=6 [4; 19]) – patrz tabela i rysunki poniżej.

Tabela 35. Wyniki metaanalizy B/T vs B – chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg.

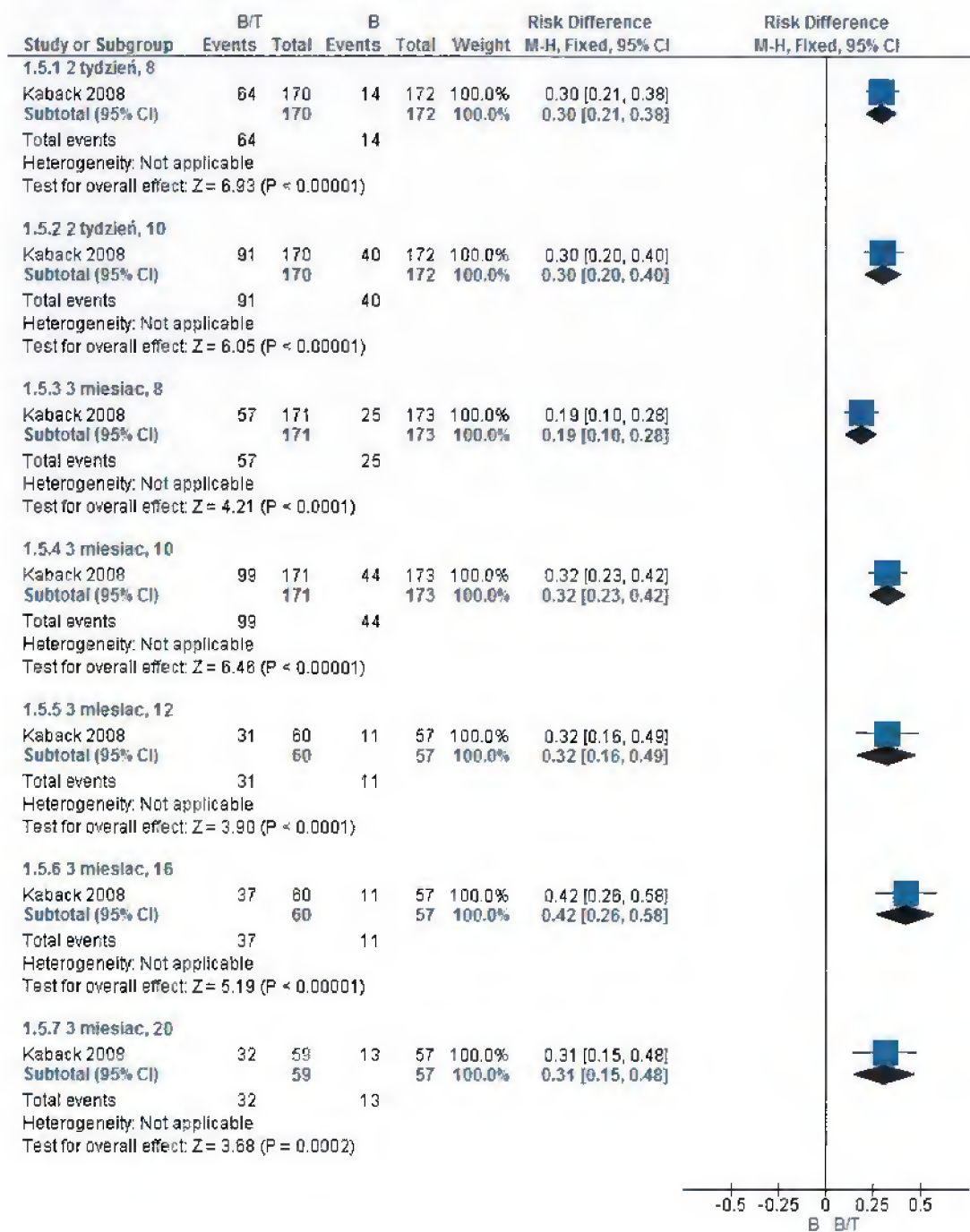
Pomiar IOP*	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
2 tydzień, 8	1	170/172	4,63 [2,70; 7,92]	<0,00001	0,30 [0,21; 0,38]	<0,00001	3 [2; 4]
2 tydzień, 10	1	170/172	2,30 [1,70; 3,12]	<0,00001	0,30 [0,20; 0,40]	<0,00001	3 [2; 4]
3 miesiąc, 8	1	171/173	2,31 [1,52; 3,51]	<0,0001	0,19 [0,10; 0,28]	<0,0001	5 [3; 9]
3 miesiąc, 10	1	171/173	2,28 [1,71; 3,03]	<0,00001	0,32 [0,23; 0,42]	<0,00001	3 [2; 4]
3 miesiąc, 12	1	60/57	2,68 [1,49; 4,80]	0,001	0,32 [0,16; 0,49]	<0,0001	3 [2; 6]
3 miesiąc, 16	1	60/57	3,20 [1,81; 5,63]	<0,0001	0,42 [0,26; 0,58]	<0,00001	2 [1; 3]
3 miesiąc, 20	1	59/57	2,38 [1,40; 4,05]	0,001	0,31 [0,15; 0,48]	0,0002	3 [2; 6]
6 miesiąc, 8	1	171/173	2,13 [1,43; 3,17]	0,0002	0,18 [0,09; 0,27]	<0,0001	5 [3; 10]
6 miesiąc, 10	1	171/173	1,57 [1,16; 2,14]	0,004	0,15 [0,05; 0,25]	0,003	6 [4; 19]
6 miesiąc, 12	1	60/57	1,97 [1,16; 3,33]	0,01	0,24 [0,07; 0,41]	0,006	4 [2; 14]
6 miesiąc, 16	1	60/57	1,90 [1,20; 3,00]	0,006	0,27 [0,10; 0,44]	0,002	3 [2; 10]
6 miesiąc, 20	1	59/57	2,25 [1,27; 3,99]	0,005	0,26 [0,10; 0,43]	0,002	3 [2; 10]

\* pomiar średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego po określonym czasie obserwacji o godzinie 8, 10, 12, 16 lub 20.

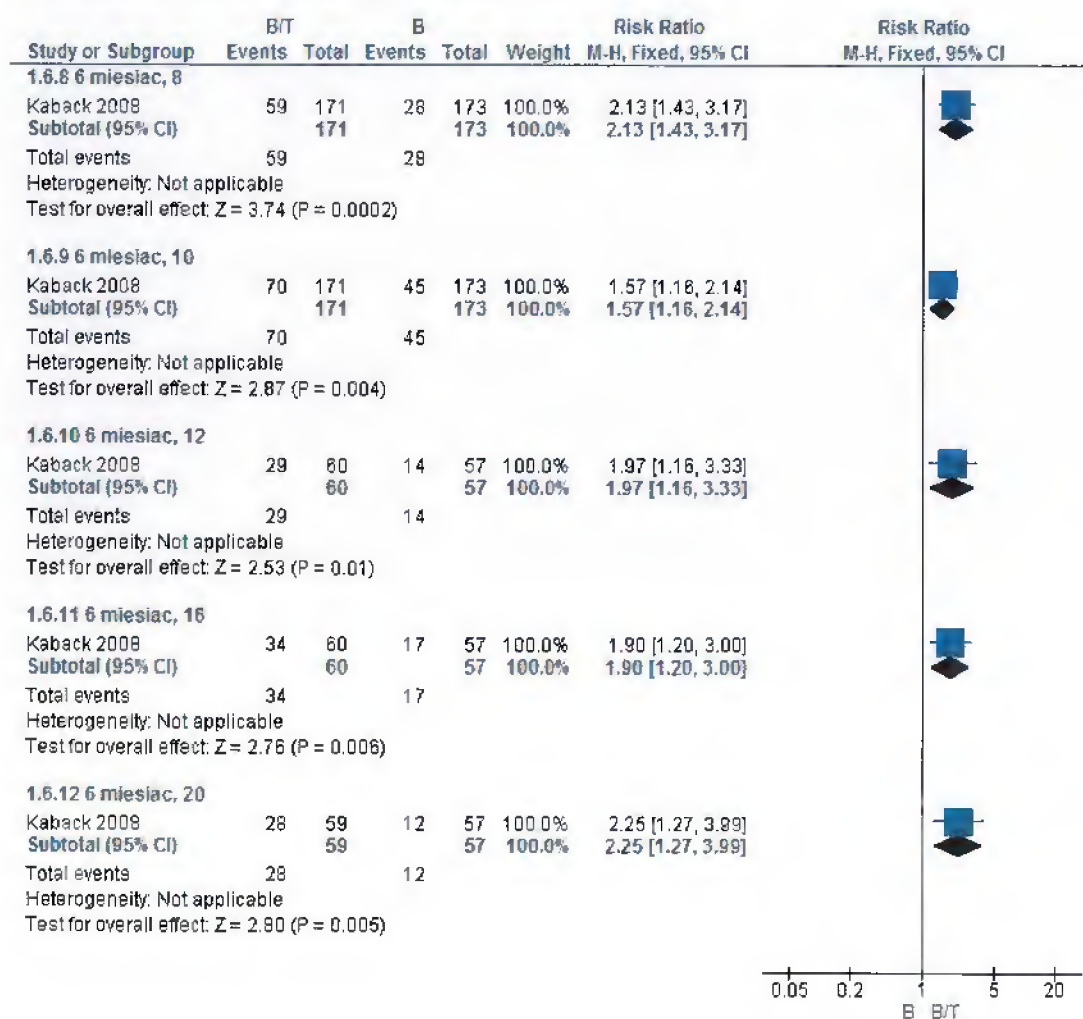
**Rysunek 21. Ocena skuteczności: B/T vs B. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RR).**



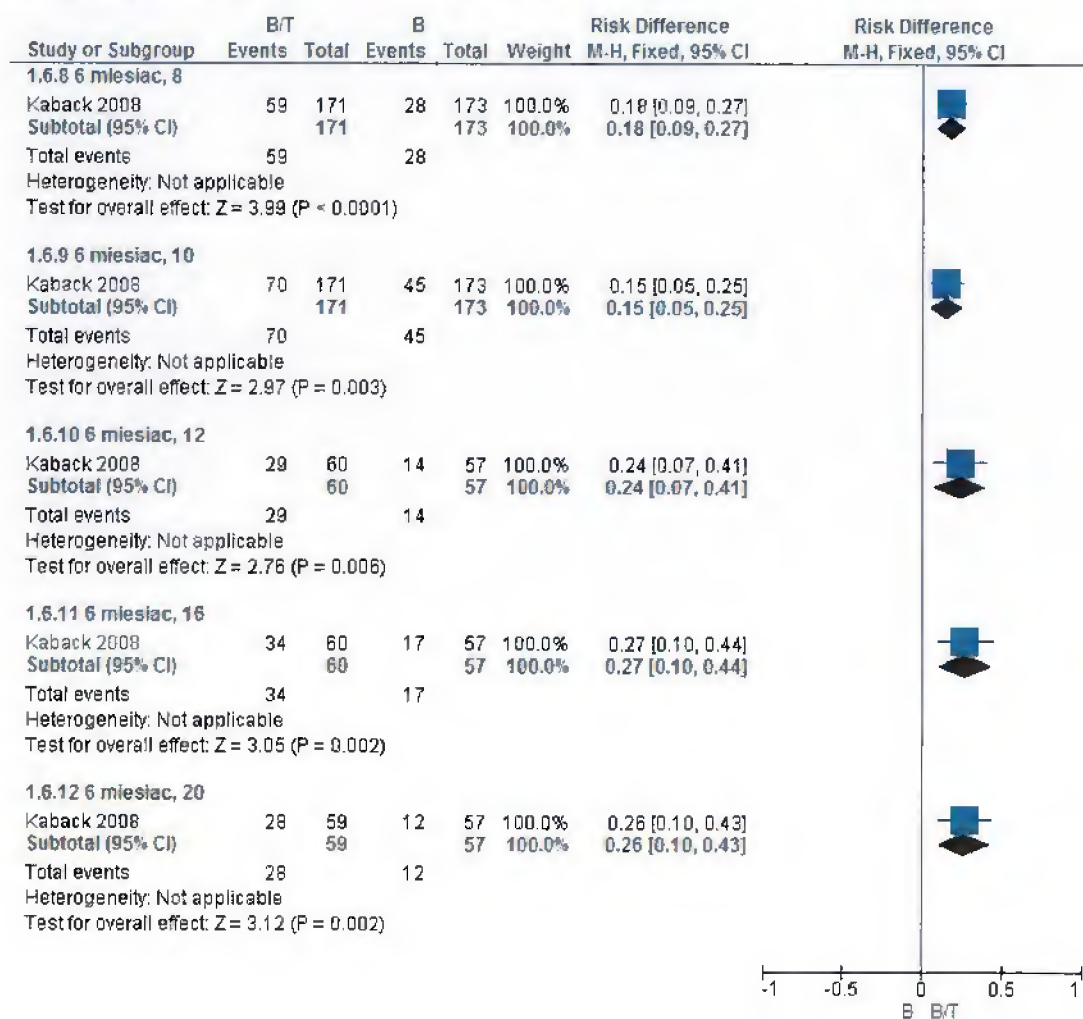
**Rysunek 22. Ocena skuteczności: B/T vs B. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RD).**



**Rysunek 23. Ocena skuteczności: B/T vs B. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RR) cd.**



**Rysunek 24. Ocena skuteczności: B/T vs B. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RD) cd.**





## 6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu oceniono w oparciu o porównanie z połączeniem dorzolamidu i tymololu oraz brynzolamidem na podstawie 4 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>12</sup>

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.<sup>13,14</sup> Preparat stanowiący połączenie brynzolamidu i tymololu został dopuszczony do obrotu w danym wskazaniu przez EMA 25 listopada 2008 roku.<sup>15</sup>

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu preparatu złożonego brynzolamid/tymolol nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.<sup>16</sup>

---

## 6.2 Brynzolamid/tymolol vs dorzolamid/tymolol

Ocenę bezpieczeństwa połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do połączenia dorzolamidu i tymololu przedstawiono na podstawie 2 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych, ponieważ w badaniu Vold 2008 nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem analizowanych leków.

W badaniach włączonych do analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zaburzenia oka,
- zaburzenia smaku.

Bezpieczeństwo oceniono w populacji wszystkich chorych włączonych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy w badaniu Manni 2009 i 3 dni w badaniu Mundorf 2008.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 695 chorych, z czego 349 chorych przyjmowało połączenie brynzolamidu i tymololu i 346 chorych przyjmowało połączenie dorzolamidu i tymololu.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa raportowane w badaniach włączonych do analizy.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa B/T vs D/T - zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane, zaburzenia smaku i zaburzenia oka.

Badanie, grupa	Liczba ność popuła cji, N	ZN łącznie, n (%)	Ciężkie ZN, n (%)	ZN pow. przerw. leczenia, n (%)	DN pow. przerw. leczenia, n (%)	Zaburzenia smaku, n (%)	Niewyraźne widzenie, n (%)	Podrażnie nie oka, n (%)	Ból oka, n (%)	Uczucie obecności ciała obcego w oku, n (%)	Przekr wienie oka, n (%)	Zwiększo ne łzawienie , n (%)
<b>Manni 2009</b>												
B/T	220	31 (14,1)	0 (0,0)	5 (2,3)	3 (1,4)	7 (3,2)	8 (3,6)	6 (2,7)	6 (2,7)	3 (1,4)	1 (0,5)	bd
D/T	217	50 (23,0)	1 (0,5)	5 (2,3)	8 (3,7)	6 (2,8)	1 (0,5)	23 (10,6)	14 (6,5)	1 (0,5)	3 (1,4)	bd
<b>Mundorf 2008</b>												
B/T	129	bd	bd	bd	bd	1 (0,8)	19 (14,8)	7 (5,5)	1 (0,8)	1 (0,8)	bd	0 (0,0)
D/T	129	bd	bd	bd	bd	0 (0,0)	1 (0,8)	22 (17,3)	10 (7,9)	0 (0,0)	bd	1 (0,8)

ZN - zdarzenia niepożądane; DN - działania niepożądane.

## 6.2.1 Zdarzenia niepożądane

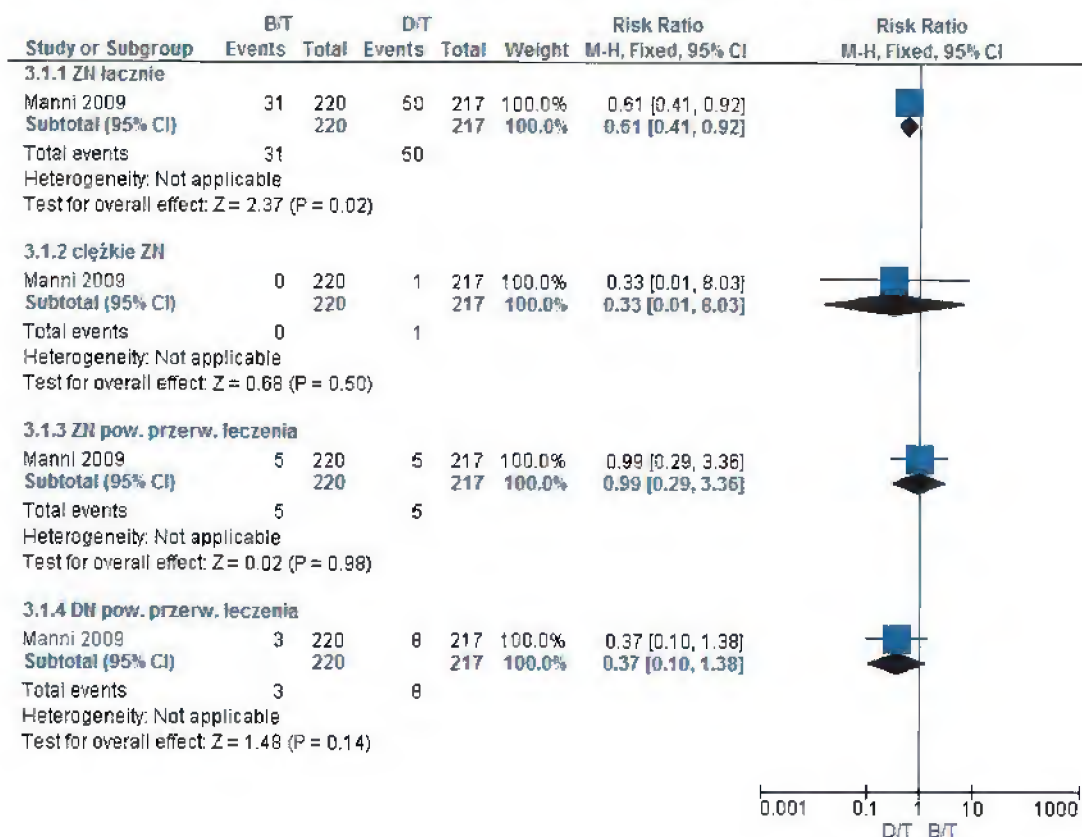
Zdarzenia niepożądane łącznie istotnie statystycznie częściej występowały w grupie D/T w porównaniu do grupy B/T (RR=0,61 [95%CI: 0,41; 0,92], p=0,02; RD=-0,09 [95%CI: -0,16; -0,02], p=0,02; NNT<sub>12 mies.</sub>=na).

Tabela 37. Wyniki metaanalizy B/T vs D/T - zdarzenia niepożądane.

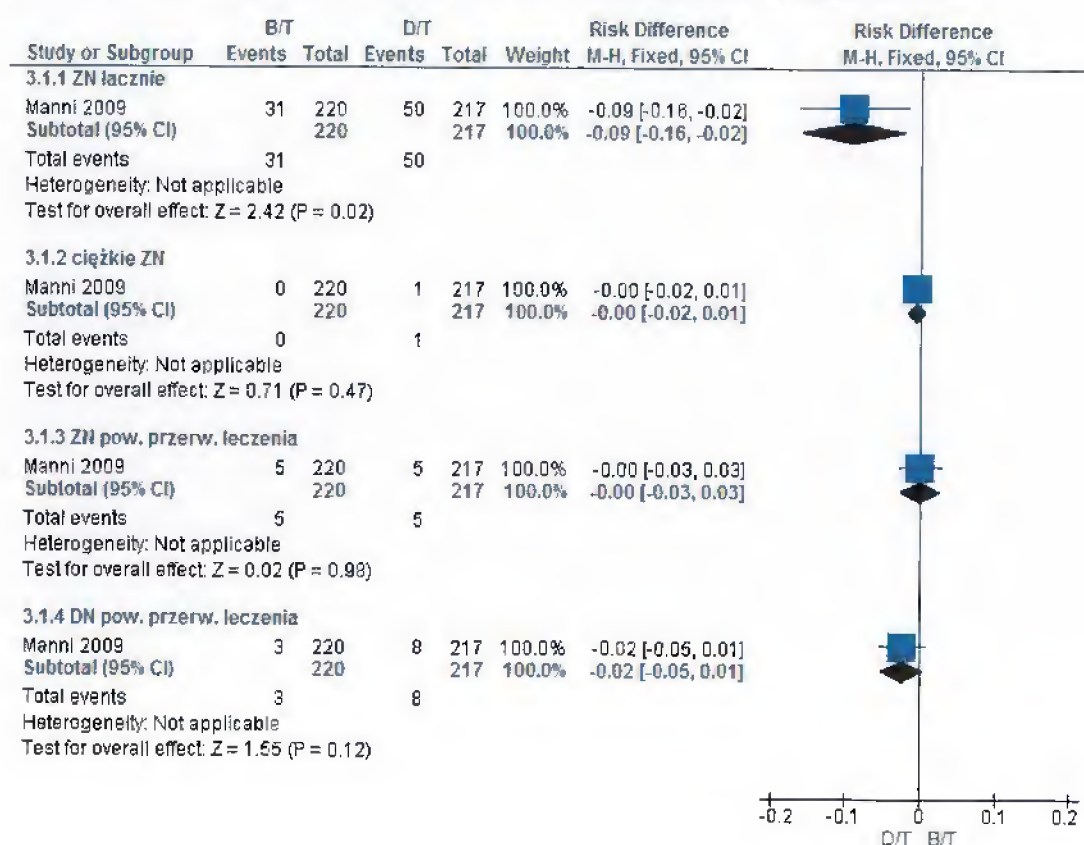
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	220/217	0,61 [0,41; 0,92]	0,02	-0,09 [-0,16; -0,02]	0,02	na
Ciężkie ZN	220/217	0,33 [0,01; 8,03]	ns	-0,005 [-0,02; 0,01]	ns	na
ZN pow. przerw. leczenia	220/217	0,99 [0,29; 3,36]	ns	-0,00 [-0,03; 0,03]	ns	na
DN pow. przerw. leczenia	220/217	0,37 [0,10; 1,38]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na

ZN - zdarzenia niepożądane; DN - działania niepożądane.

Rysunek 25. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs D/T. Zdarzenia niepożądane (RR).



Rysunek 26. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs D/T. Zdarzenia niepożądane (RD).



## 6.2.2 Zaburzenia oka

**Niewyraźne widzenie** istotnie statystycznie częściej występowało w grupie B/T w porównaniu do D/T (RR=13,43 [95%CI: 3,23; 55,89], p=0,0004; RD=0,08 [95%CI: -0,04; 0,21]<sup>†</sup>, p=ns<sup>†</sup>; NNT<sub>12 mies.</sub>=na). Ze względu na dużą heterogeniczność pomiędzy badaniami, spowodowaną prawdopodobnie różnicami w długości okresu obserwacji (12 miesięcy vs 3 dni) oraz rodzaju badania (równoległe vs *cross-over*), przeprowadzono niezależną analizę wyników z obu badań, które potwierdziły, że niewyraźne widzenie istotnie statystycznie częściej występowało w grupie B/T w porównaniu do D/T (RR=7,89 [95%CI: 0,996; 62,56], p=0,05 – wynik nieistotny statystycznie; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,02; NNT<sub>12 mies.</sub>=31 [17; 184] w badaniu Manni 2009 oraz RR=19,00 [95%CI: 2,58; 139,83], p=0,004; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,20], p<0,0001; NNT<sub>3 dni</sub>=7 [4; 13] w badaniu Mundorf 2008).

**Podrażnienie oka** oraz **ból oka** istotnie statystycznie częściej występowały w grupie D/T w porównaniu do B/T (odpowiednio: RR=0,29 [95%CI: 0,16; 0,52], p<0,0001; RD=-0,09 [95%CI: -0,13; -0,05], p<0,00001; NNT<sub>12 mies.</sub>=na oraz RR=0,29 [95%CI: 0,13; 0,66], p=0,003; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,002; NNT<sub>12 mies.</sub>=na).

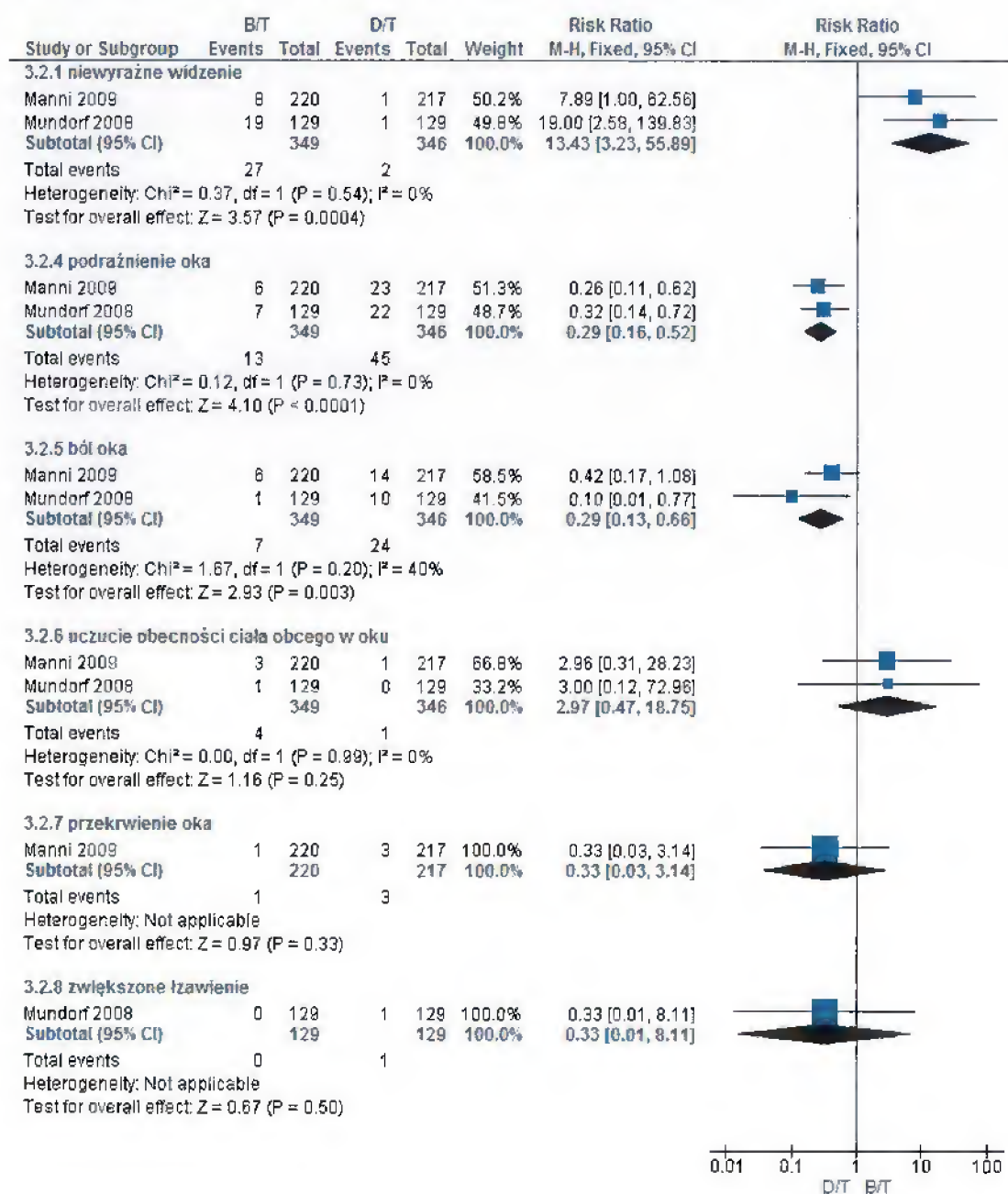
<sup>†</sup> wyniki w modelu efektów losowych.

**Tabela 38. Wyniki metaanalizy B/T vs D/T - zaburzenia oka.**

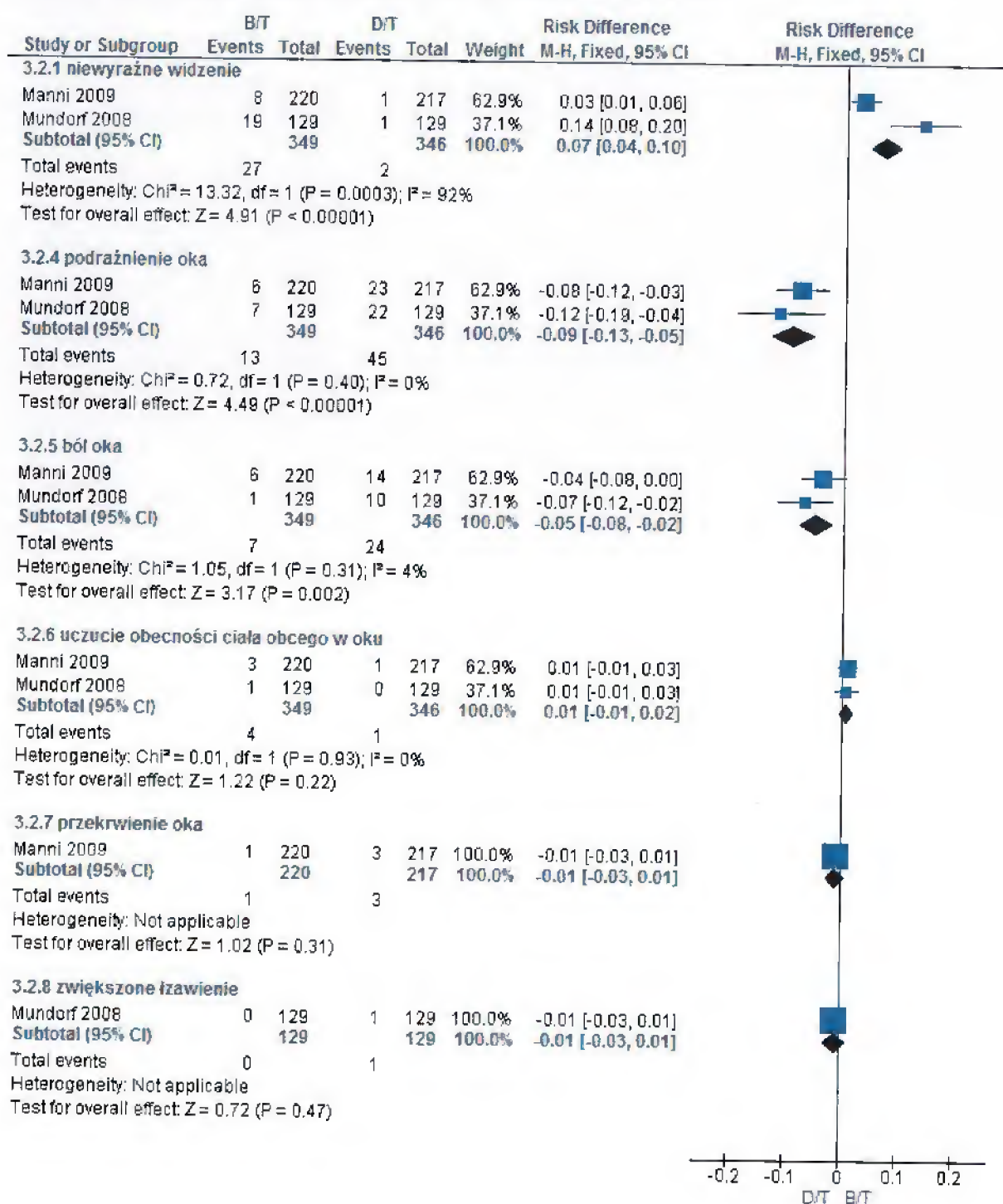
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
niewyraźne widzenie	2	349/346	13,43 [3,23; 55,89]	0,0004	0,08 [-0,04; 0,21] <sup>†</sup>	ns <sup>†</sup>	na
podrażnienie oka	2	349/346	0,29 [0,16; 0,52]	<0,0001	-0,09 [-0,13; -0,05]	<0,00001	na
ból oka	2	349/346	0,29 [0,13; 0,66]	0,003	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,002	na
uczucie obecności ciała obcego w oku	2	349/346	2,97 [0,47; 18,75]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
przekrwienie oka	1	220/217	0,33 [0,03; 3,14]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
zwiększone łzawienie	1	129/129	0,33 [0,01; 8,11]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
<b>Niezależna analiza wyników badań dla niewyraźnego widzenia</b>							
niewyraźne widzenie I*	1	220/217	7,89 [0,996; 62,56]	0,05	0,03 [0,01; 0,06]	0,02	31 [17; 184]
niewyraźne widzenie II**	1	129/129	19,00 [2,58; 139,83]	0,004	0,14 [0,08; 0,20]	<0,0001	7 [4; 13]

\* badanie Manni 2009; \*\* badanie Mundorf 2008.

Rysunek 27. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs D/T. Zaburzenia oka (RR).



Rysunek 28. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs D/T. Zaburzenia oka (RD).





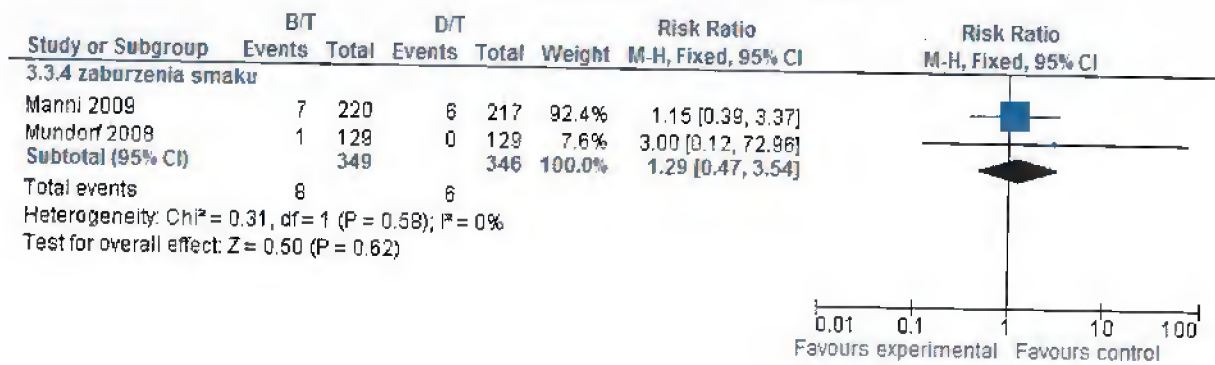
## 6.2.4 Inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

Zaburzenia smaku występowały z porównywalną częstością w grupie B/T i D/T.

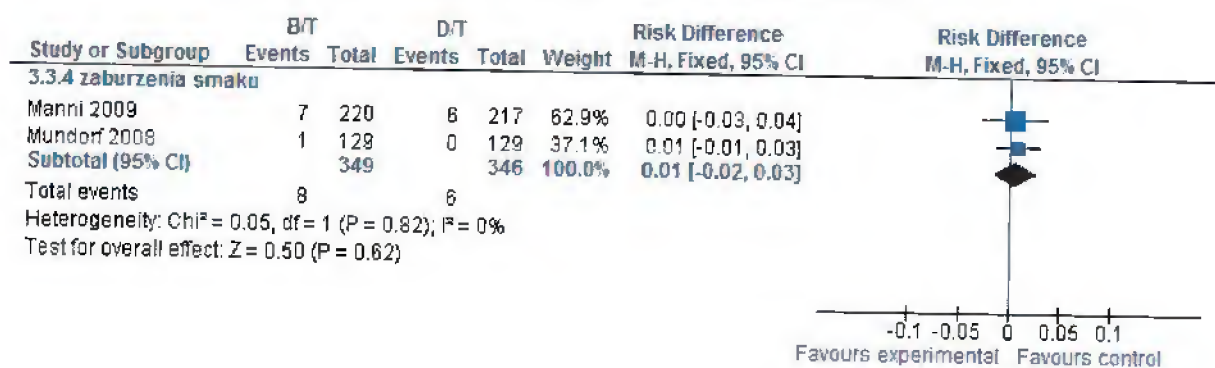
Tabela 39. Wyniki metaanalizy B/T vs D/T - zaburzenia smaku.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
zaburzenia smaku	349/346	1,29 [0,47; 3,54]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na

Rysunek 29. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs D/T. Zaburzenia smaku (RR).



Rysunek 30. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs D/T. Zaburzenia smaku (RD).





---

## 6.4 Brynzolamid/tymolol vs brynzolamid

Ocenę bezpieczeństwa połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do brynzolamidu przedstawiono na podstawie 1 włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego.

W badaniu włączonym do analizy uwzględniono m.in. następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zaburzenia oka,
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

Bezpieczeństwo oceniono w populacji wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 348 chorych, z czego 174 chorych przyjmowało połączenie brynzolamidu i tymololu oraz 174 chorych przyjmowało brynzolamid.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa raportowane w badaniu włączonym do analizy.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Tabela 40. Ocena skuteczności B/T vs B – zestawienie wyników: zaburzenia oka.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Niewyraźne widzenie, n (%)	Podrażnienie oka (pieczenie), n (%)	Punktowate zapalenie rogówki, n (%)	Ból oka (pieczenie), n (%)	Przekrwienie spojówek, n (%)	Suchość oka, n (%)	Świąd oka, n (%)
<b>Kaback 2008</b>								
B/T	174	6 (3,4)	5 (2,9)	3 (1,7)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,1)
B	174	5 (2,9)	2 (1,1)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,1)	1 (0,6)	1 (0,6)

Tabela 41. Ocena skuteczności B/T vs B – zestawienie wyników: zaburzenia oka cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Uczucie ciała obcego w oku, n (%)	Przekrwienie oka, n (%)	Obecność wydzieliny w oku, n (%)	Zaburzenia nabłonka rogówki, n (%)	Światłowstręt, n (%)	Obrzęk powiek, n (%)	Obrzęk wokół oczu, n (%)
<b>Kaback 2008</b>								
B/T	174	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	174	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)

Tabela 42. Ocena skuteczności B/T vs B – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia i inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN pow. przerw. leczenia, n (%)	Ból gardła i krtani, n (%)	POChP, n (%)	Nudności, n (%)	Wymioty, n (%)	Obniżenie ciśnienia krwi, n (%)	Zaburzenia smaku, n (%)	Ból głowy, n (%)
<b>Kaback 2008</b>									
B/T	174	8 (4,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)
B	174	3 (1,7)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,6)	0 (0,0)	8 (4,6)	1 (0,6)

POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. *chronic obstructive pulmonary disease, COPD*).

### 6.4.1 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

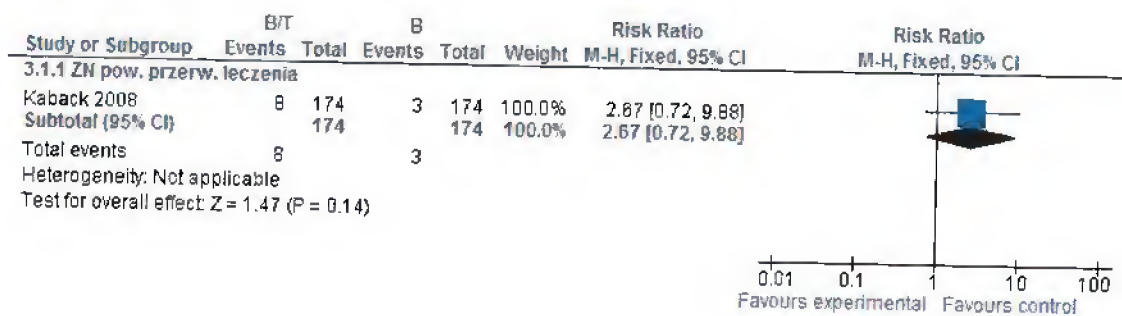
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały z porównywalną częstością w grupie B/T i B.

Tabela 43. Wyniki metaanalizy B/T vs B - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

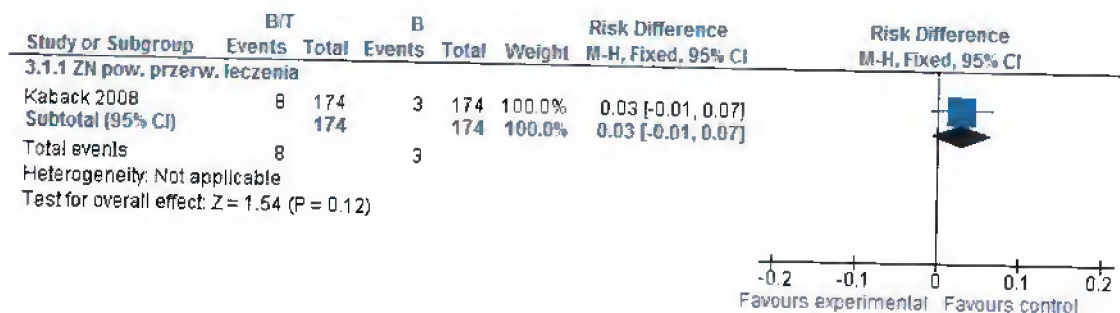
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN pow. przerw. leczenia	174/174	2,67 [0,72; 9,88]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rysunek 31. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).



Rysunek 32. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



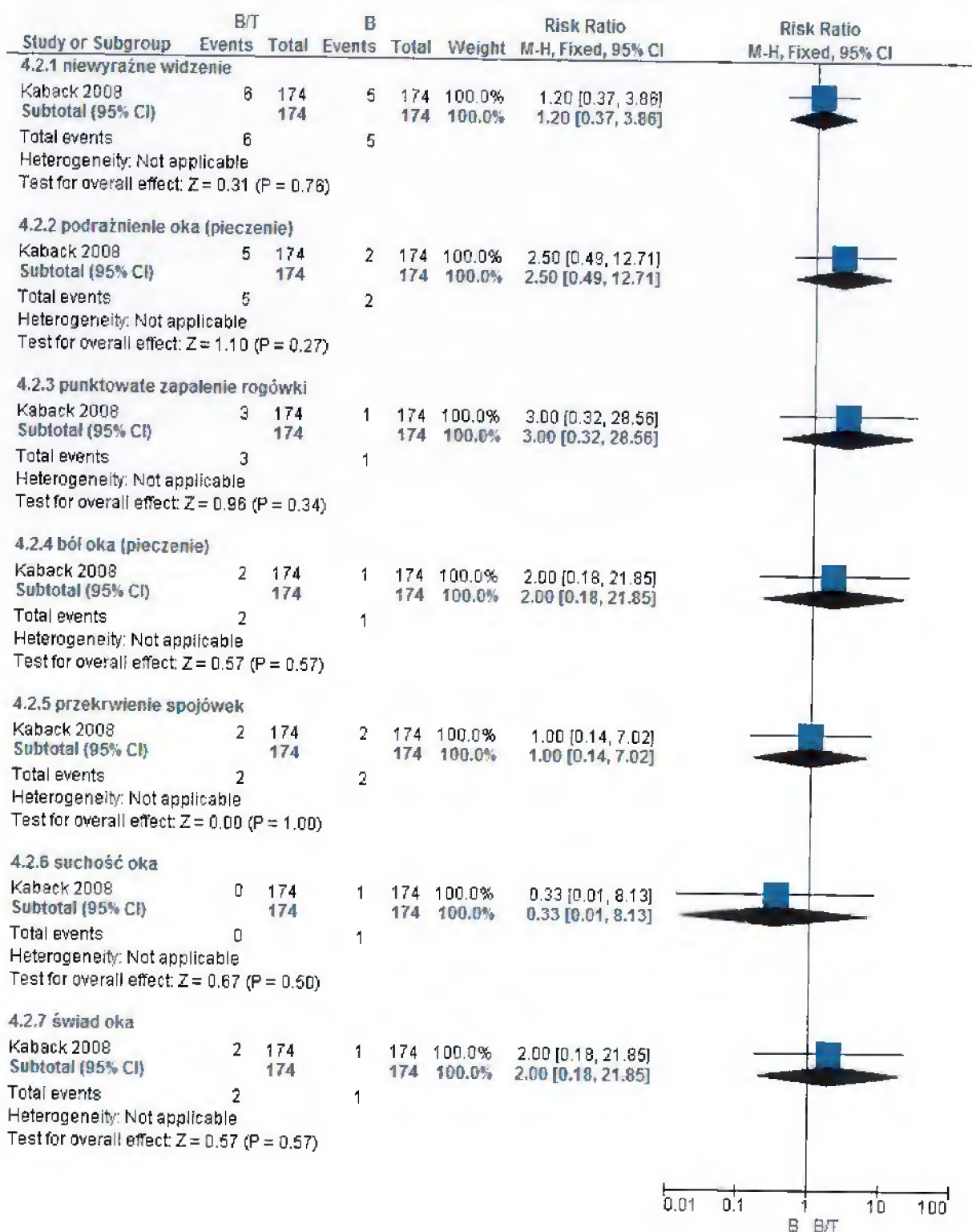
### 6.4.2 Zaburzenia oka

Wszystkie raportowane w badaniu zaburzenia oka występowały z porównywalną częstością w grupie B/T i B.

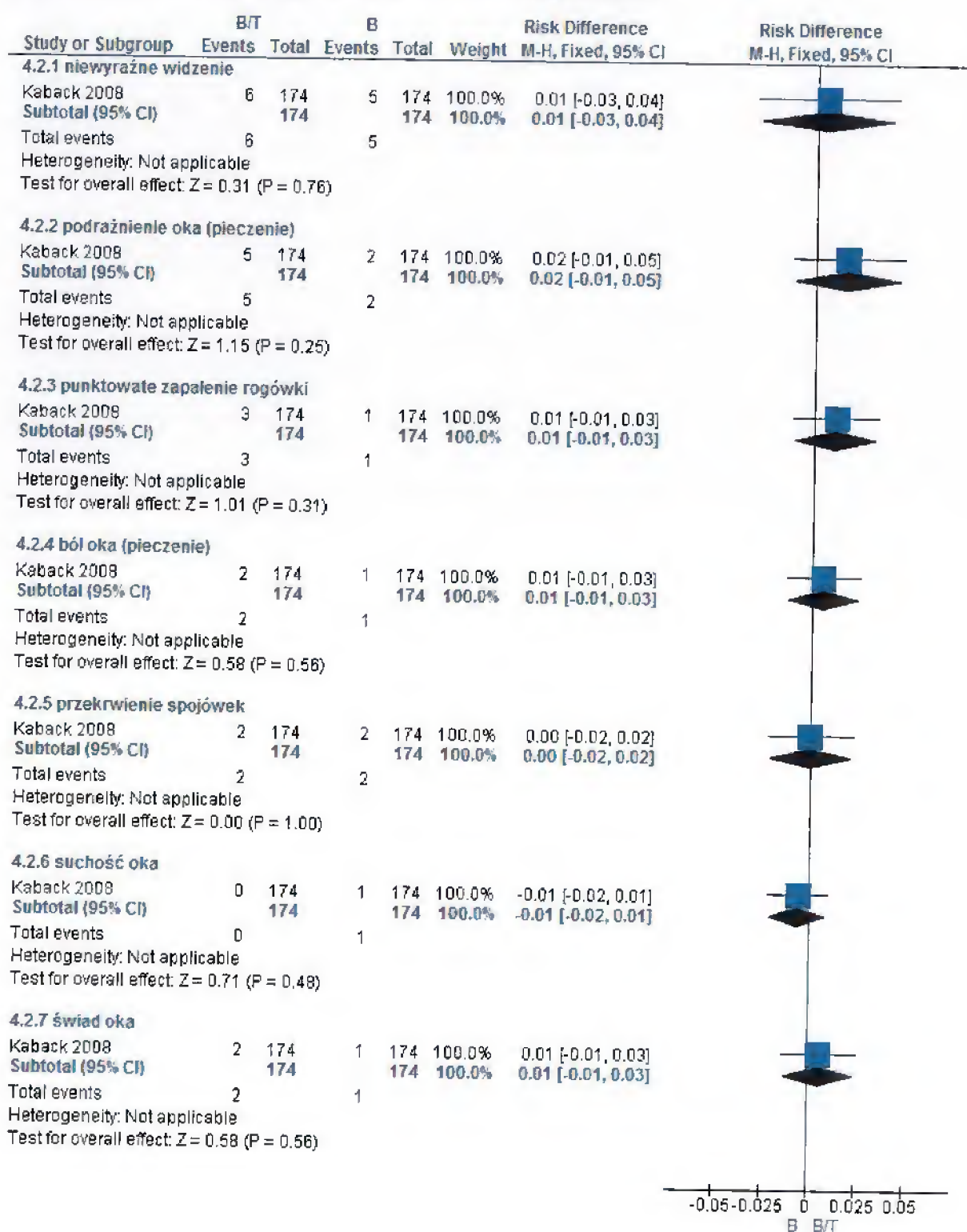
Tabela 44. Wyniki metaanalizy B/T vs B - zaburzenia oka.

Punkt końcowy	Liczba badań	N/N <sub>k</sub>	RK [95% CI]	P	RD [95% CI]	P	NNH [95% CI]
niewyraźne widzenie	1	174/174	1,20 [0,37; 3,86]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na
podrażnienie oka (pieczenie)	1	174/174	2,50 [0,49; 12,71]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
punktowate zapalenie rogówki	1	174/174	3,00 [0,32; 28,56]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
ból oka	1	174/174	2,00 [0,18; 21,85]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
przekrwienie spojówek	1	174/174	1,00 [0,14; 7,02]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
suchość oka	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
świąd oka	1	174/174	2,00 [0,18; 21,85]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
uczucie obecności ciała obcego w oku	1	174/174	1,00 [0,06; 15,86]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
przekrwienie oka	1	174/174	1,00 [0,06; 15,86]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
obecność wydzieliny w oku	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
zaburzenia nabłonka rogówki	1	174/174	3,00 [0,12; 73,14]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
światłowstręt	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
obrzęk powiek	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
obrzęk wokół oczu	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na

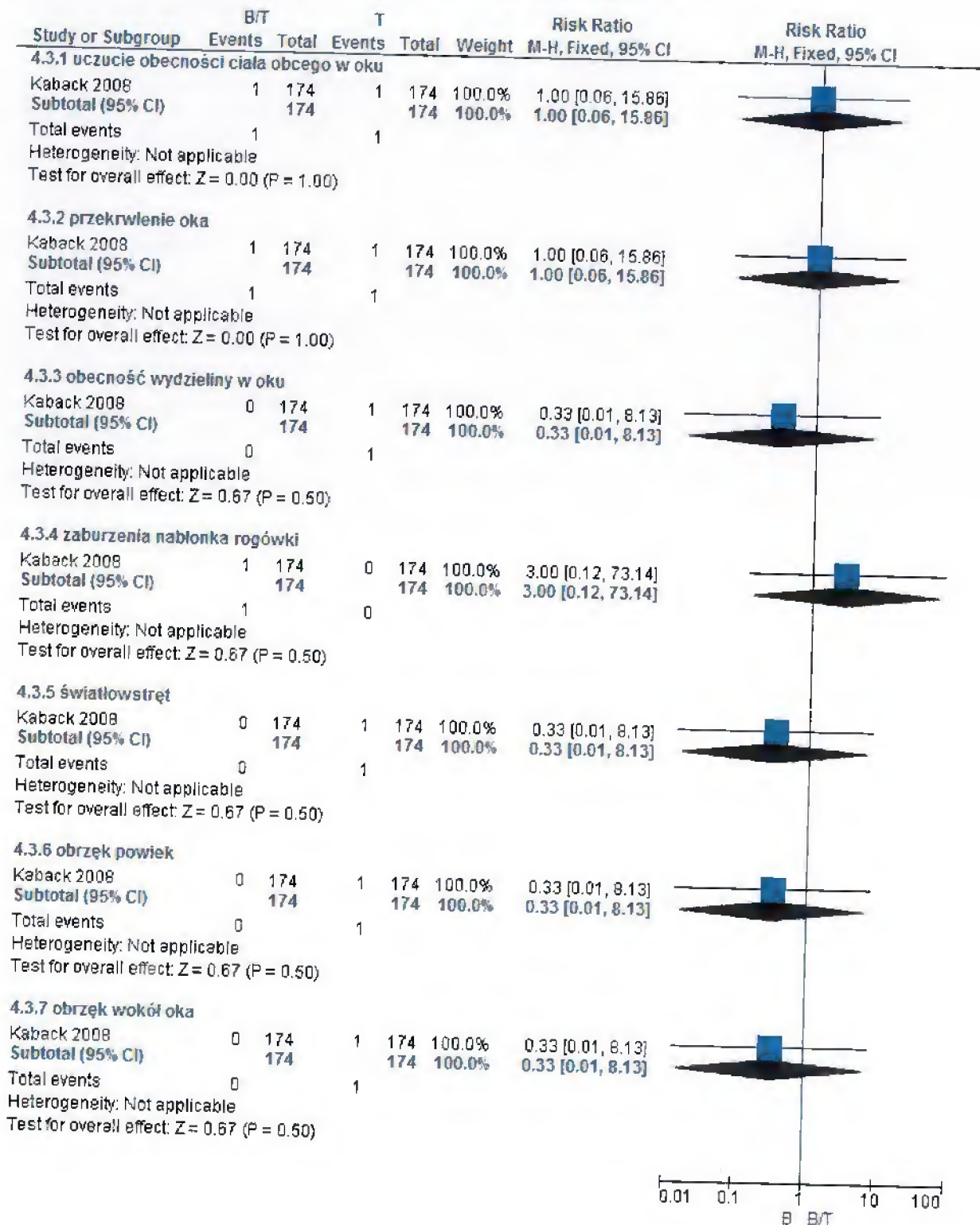
Rysunek 33. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Zaburzenia oka (RR).



Rysunek 34. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Zaburzenia oka (RD).

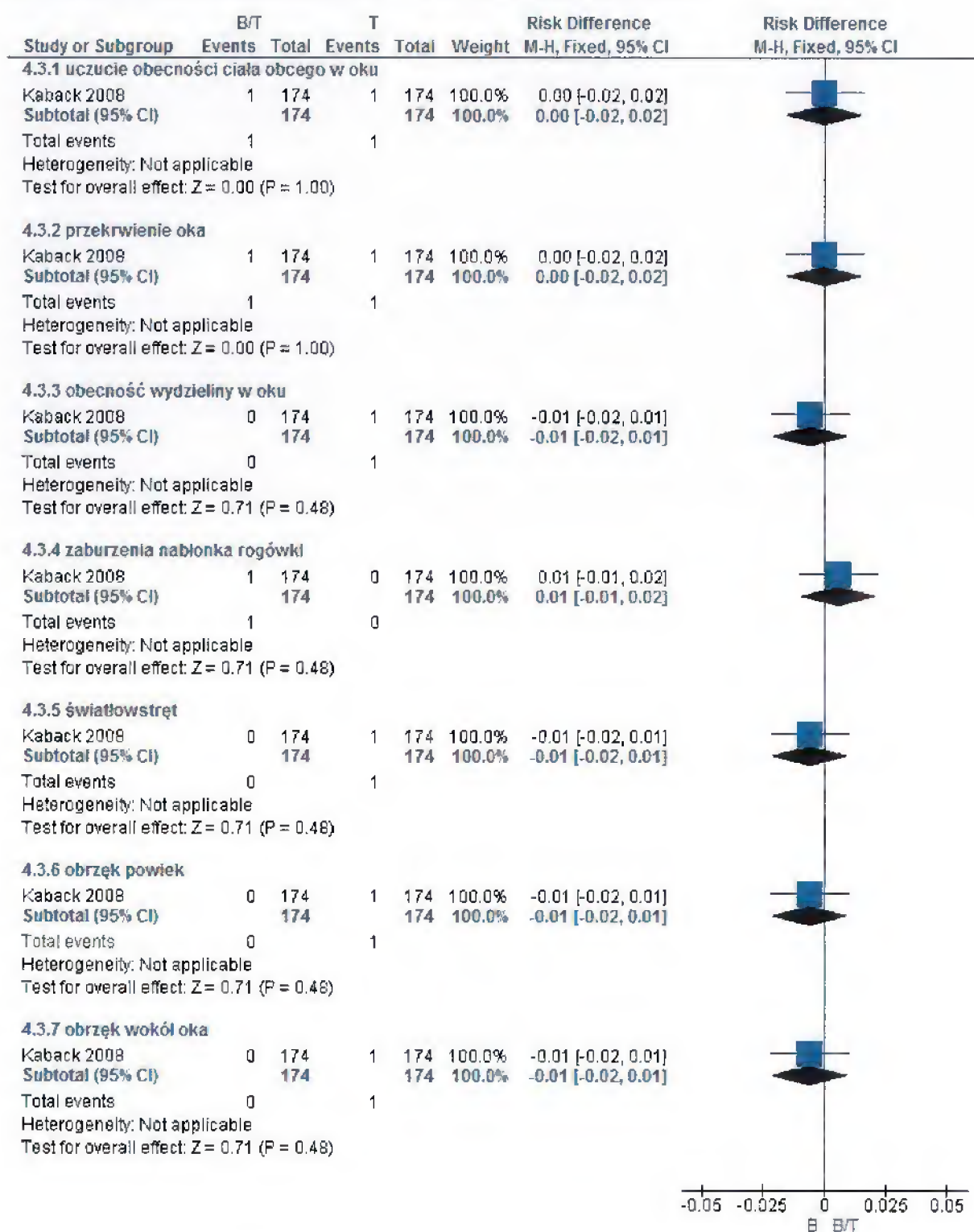


Rysunek 35. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Zaburzenia oka (RR) cd.





Rysunek 36. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Zaburzenia oka (RD) cd.



### 6.4.3 Inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

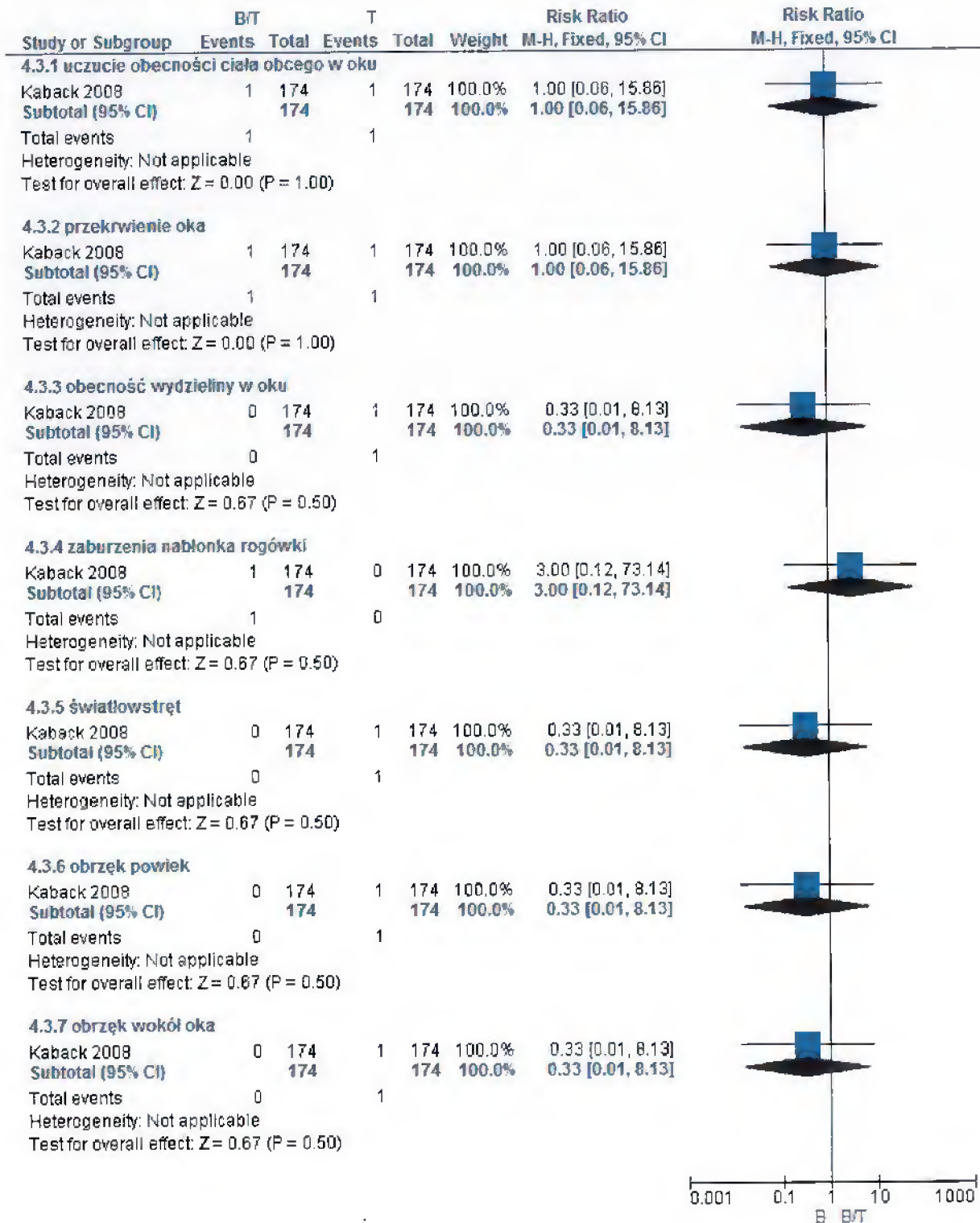
Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem występowały z porównywalną częstością w grupie B/T i B.

Tabela 45. Wyniki metaanalizy B/T vs B – inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

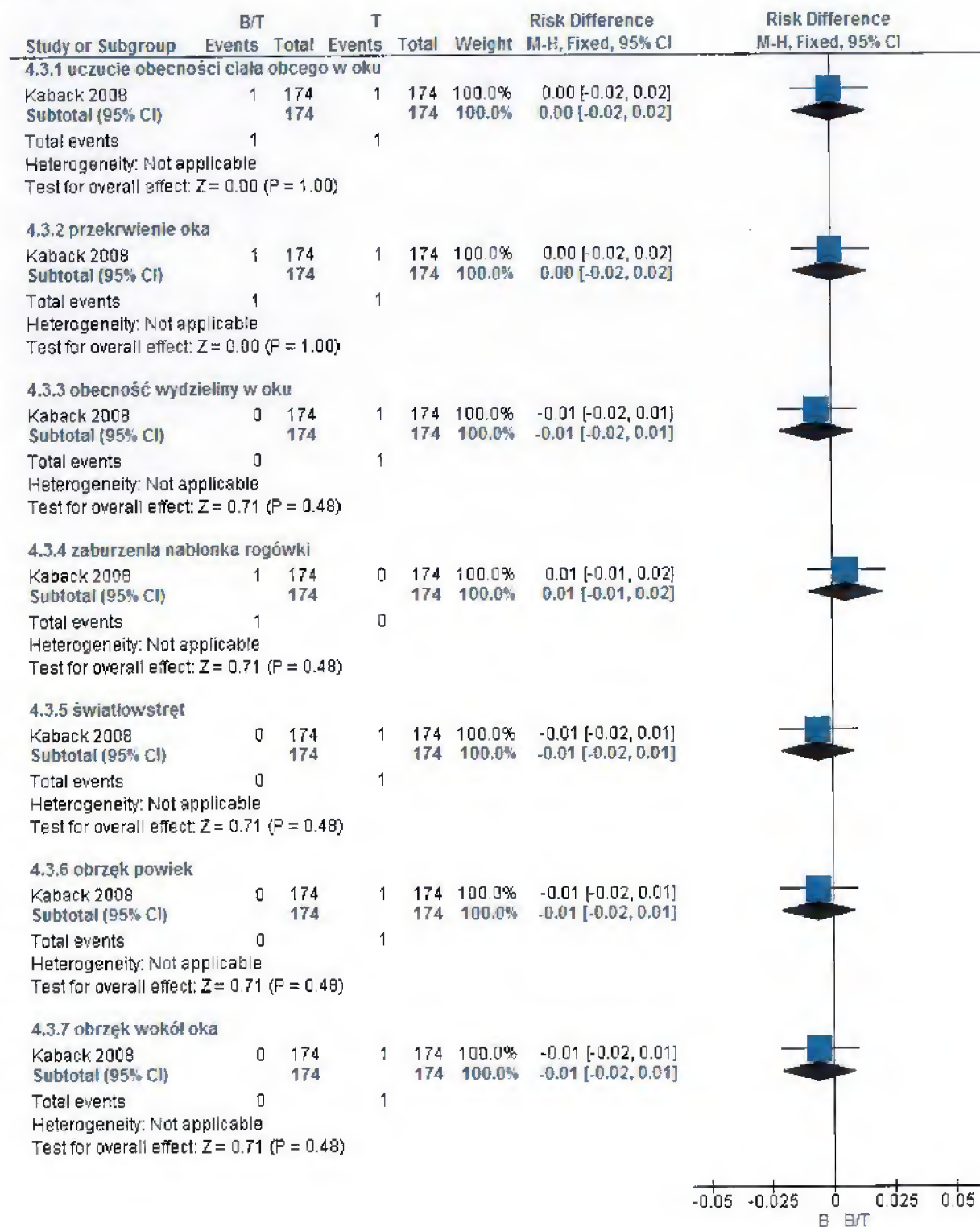
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RK [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ból gardła i krtani	1	174/174	1,00 [0,06; 15,86]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
POChP	1	174/174	3,00 [0,12; 73,14]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
nudności	1	174/174	0,20 [0,01; 4,14]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
wymioty	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
obniżenie ciśnienia krwi	1	174/174	5,00 [0,24; 103,40]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
zaburzenia smaku	1	174/174	0,25 [0,05; 1,16]	0,08	-0,03 [-0,07; 0,0004]	0,05	na
ból głowy	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na

POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. *chronic obstructive pulmonary disease, COPD*).

Rysunek 37. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (RR).



Rysunek 38. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (RD).



## 7 Zestawienie wyników

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym w porównaniu z połączeniem dorzolamidu i tymololu oraz brynzolamidem.

### 7.1 Brynzolamid/tymolol vs dorzolamid/tymolol

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki metaanaliz porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączeń brynzolamidu i tymololu oraz dorzolamidu i tymololu.

W przypadku punktów końcowych, takich jak średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe, zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych oraz odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg, sposób przedstawienia wyników (brak odchylenia standardowego lub przedziałów ufności) spowodował brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz.

**Tabela 46. Ocena skuteczności: B/T vs D/T - zestawienie wyników. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe po 6 miesiącach terapii.**

Godzina pomiaru	Brynzolamid/tymolol		Dorzolamid/tymolol		Różnica	p
	Średnie IOP	Liczba chorych	Średnie IOP	Liczba chorych		
8	18,5	205	18,9	181	-0,5 [-1,2; 0,3]	0,224
10	17,1	204	17,2	181	-0,1 [-0,8; 0,6]	0,751
16	17,3	200	17,2	180	0,1 [-0,6; 0,9]	0,701

IOP - ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure*).

**Tabela 47. Ocena skuteczności: B/T vs D/T - zestawienie wyników. Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych po 6 miesiącach terapii.**

Godzina pomiaru	Brynzolamid/tymolol				Dorzolamid/tymolol			
	Liczba chorych	Średnie IOP	Zmiana IOP	% zmiana IOP	Liczba chorych	Średnie IOP	Zmiana IOP	% zmiana IOP
8	205	18,5	-8,8	-32,1	181	18,9	-8,3	-30,4
10	204	17,1	-8,8	-33,5	181	17,1	-8,7	-33,4
16	200	17,3	-7,5	-29,5	180	17,1	-7,4	-29,7

IOP - ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure*).

Tabela 48. Ocena skuteczności: B/T vs D/T – zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95% CI]	p	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnętrzzgałkowe poniżej 18 mmHg									
2 tydzień, godzina 8	1	216/198	bd	bd	1,18 [0,89; 1,56]	ns	0,05 [-0,04; 0,14]	ns	na
2 tydzień, godzina 10	1	195/185	bd	bd	1,20 [1,002; 1,44]	0,05	0,10 [0,003; 0,20]	0,04	9 [4; 360]
3 miesiąc, godzina 8	1	208/187	bd	bd	1,02 [0,80; 1,29]	ns	0,01 [-0,09; 0,10]	ns	na
3 miesiąc, godzina 10	1	207/186	bd	bd	1,03 [0,88; 1,21]	ns	0,02 [-0,08; 0,11]	ns	na
6 miesiąc, godzina 8	1	205/181	bd	bd	1,11 [0,86; 1,44]	ns	0,04 [-0,06; 0,14]	ns	na
6 miesiąc, godzina 10	1	204/181	bd	bd	0,98 [0,82; 1,17]	ns	-0,01 [-0,11; 0,09]	ns	na
6 miesiąc, godzina 16	1	200/180	bd	bd	0,94 [0,79; 1,13]	ns	-0,03 [-0,13; 0,07]	ns	na
9 miesiąc, godzina 8	1	198/173	bd	bd	1,13 [0,87; 1,47]	ns	0,05 [-0,05; 0,14]	ns	na
9 miesiąc, godzina 10	1	198/173	bd	bd	1,06 [0,87; 1,28]	ns	0,03 [-0,07; 0,13]	ns	na
12 miesiąc, godzina 8	1	191/169	bd	bd	0,99 [0,77; 1,27]	ns	-0,004 [-0,11; 0,10]	ns	na
12 miesiąc, godzina 10	1	192/168	bd	bd	1,02 [0,84; 1,23]	ns	0,01 [-0,09; 0,11]	ns	na
12 miesiąc, godzina 16	1	192/168	bd	bd	0,92 [0,76; 1,11]	ns	-0,05 [-0,15; 0,06]	ns	na
<b>Stopień dyskomfortu</b>									
Średni stopień dyskomfortu I*	1	127/127	-1,50 [-2,02; -0,98]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd

Brynzolamid/tymolol (Azarga®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego  
- analiza kliniczna

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95% CI]	p	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
średni stopień dyskomfortu IT**	1	106/106	-1,80 [-2,36; -1,24]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
brak dyskomfortu	1	47/47	bd	bd	3,29 [1,56; 6,91]	0,002	0,34 [0,16; 0,52]	0,0001	2 [1; 6]
mały dyskomfort	1	47/47	bd	bd	0,89 [0,52; 1,52]	ns	-0,04 [-0,24; 0,15]	ns	na
średni dyskomfort	1	47/47	bd	bd	0,38 [0,15; 0,99]	0,05	-0,17 [-0,33; -0,01]	0,03	na
duży dyskomfort	1	47/47	bd	bd	0,25 [0,06; 1,12]	0,07	-0,13 [-0,25; -0,01]	0,04	na
bardzo duży dyskomfort	1	47/47	bd	bd	1,00 [0,06; 15,52]	ns	0,00 [-0,06; 0,06]	ns	na
<b>Preferencje pacjenta</b>									
preferencje pacjenta	1	106/106	bd	bd	3,82 [2,60; 5,61]	<0,0000	0,58 [0,48; 0,69]	<0,00001	1 [1; 2]

\* populacja ITT; \*\* populacja chorych, którzy określili preferencje odnośnie przyjmowanych leków (B/T i D/T).

Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa B/T vs D/T - zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	N/N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane</b>							
ZN łącznie	1	220/217	0,61 [0,41; 0,92]	0,02	-0,09 [-0,16; -0,02]	0,02	na
ciężkie ZN	1	220/217	0,33 [0,01; 8,03]	ns	-0,005 [-0,02; 0,01]	ns	na
ZN pow. przerw. leczenia	1	220/217	0,99 [0,29; 3,36]	ns	-0,00 [-0,03; 0,03]	ns	na
DN pow. przerw. leczenia	1	220/217	0,37 [0,10; 1,38]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
<b>Zaburzenia oka</b>							
niewyraźne widzenie	2	349/346	13,43 [3,23; 55,89]	0,0004	0,08 [-0,04; 0,21] <sup>†</sup>	ns <sup>†</sup>	na
podrażnienie oka	2	349/346	0,29 [0,16; 0,52]	<0,0001	-0,09 [-0,13; -0,05]	<0,00001	na
ból oka	2	349/346	0,29 [0,13; 0,66]	0,003	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,002	na
uczucie obecności ciała obcego w oku	2	349/346	2,97 [0,47; 18,75]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
przekrwienie oka	1	220/217	0,33 [0,03; 3,14]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
zwiększone łzawienie	1	129/129	0,33 [0,01; 8,11]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
<b>Niezależna analiza wyników badań dla niewyraźnego widzenia</b>							
niewyraźne widzenie I*	1	220/217	7,89 [0,996; 62,56]	0,05	0,03 [0,01; 0,06]	0,02	31 [17; 184]
niewyraźne widzenie II**	1	129/129	19,00 [2,58; 139,83]	0,004	0,14 [0,08; 0,20]	<0,0001	7 [4; 13]
<b>Inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem</b>							
zaburzenia smaku	2	349/346	1,29 [0,47; 3,54]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na

DN - działania niepożądane; ZN - zdarzenia niepożądane.

\* badanie Manni 2009; \*\* badanie Mundorf 2008.



## **7.2 Brynzolamid/tymolol vs brynzolamid**

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki metaanaliz porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu z brynzolamidem.

Tabela 50. Ocena skuteczności: B/T vs B – zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MI [95% CI]	p	RR [95% CI]	p	RI [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w poszczególnych punktach czasowych									
2 tydzień, godzina 8	1	170/172	-3,40 [-4,18; -2,62]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
2 tydzień, godzina 10	1	170/172	-3,30 [-4,02; -2,58]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
3 miesiąc, godzina 8	1	171/173	-2,70 [-3,52; -1,88]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
3 miesiąc, godzina 10	1	171/173	-3,20 [-4,00; -2,40]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
6 miesiąc, godzina 8	1	171/173	-2,90 [-3,76; -2,04]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
6 miesiąc, godzina 10	1	171/173	-2,70 [-3,57; -1,83]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych w poszczególnych punktach czasowych									
2 tydzień, godzina 8	1	170/172	-3,30 [-4,00; -2,60]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
2 tydzień, godzina 10	1	170/172	-3,50 [-4,21; -2,79]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
3 miesiąc, godzina 8	1	171/173	-2,70 [-3,46; -1,94]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
3 miesiąc, godzina 10	1	171/173	-3,40 [-4,17; -2,63]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
6 miesiąc, godzina 8	1	171/173	-2,90 [-3,70; -2,10]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
6 miesiąc, godzina 10	1	171/173	-2,90 [-3,70; -2,10]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg									
2 tydzień, godzina 8	1	170/172	bd	bd	4,63 [2,70; 7,92]	<0,00001	0,30 [0,21; 0,38]	<0,00001	3 [2; 4]
2 tydzień, godzina 10	1	170/172	bd	bd	2,30 [1,70; 3,12]	<0,00001	0,30 [0,20; 0,40]	<0,00001	3 [2; 4]
3 miesiąc, godzina 8	1	171/173	bd	bd	2,31 [1,52; 3,51]	<0,00001	0,19 [0,10; 0,28]	<0,00001	5 [3; 9]
3 miesiąc, godzina 10	1	171/173	bd	bd	2,28 [1,71; 3,03]	<0,00001	0,32 [0,23; 0,42]	<0,00001	3 [2; 4]

Punkt końcowy	Liczba badań	N/N <sub>k</sub>	MD [95% CI]	p	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
3 miesiąc, godzina 12	1	60/57	bd	bd	2,68 [1,49; 4,80]	0,001	0,32 [0,16; 0,49]	<0,0001	3 [2; 6]
3 miesiąc, godzina 16	1	60/57	bd	bd	3,20 [1,81; 5,63]	<0,0001	0,42 [0,26; 0,58]	<0,00001	2 [1; 3]
3 miesiąc, godzina 20	1	59/57	bd	bd	2,38 [1,40; 4,05]	0,001	0,31 [0,15; 0,48]	0,0002	3 [2; 6]
6 miesiąc, godzina 8	1	171/173	bd	bd	2,13 [1,43; 3,17]	0,0002	0,18 [0,09; 0,27]	<0,0001	5 [3; 10]
6 miesiąc, godzina 10	1	171/173	bd	bd	1,57 [1,16; 2,14]	0,004	0,15 [0,05; 0,25]	0,003	6 [4; 19]
6 miesiąc, godzina 12	1	60/57	bd	bd	1,97 [1,16; 3,33]	0,01	0,24 [0,07; 0,41]	0,006	4 [2; 14]
6 miesiąc, godzina 16	1	60/57	bd	bd	1,90 [1,20; 3,00]	0,006	0,27 [0,10; 0,44]	0,002	3 [2; 10]
6 miesiąc, godzina 20	1	59/57	bd	bd	2,25 [1,27; 3,99]	0,005	0,26 [0,10; 0,43]	0,002	3 [2; 10]

Tabela 51. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B – zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	N/N <sub>k</sub>	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane							
ZN pow. przew. leczenia	1	174/174	2,67 [0,72; 9,88]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
Zaburzenia oka							
niewyraźne widzenie	1	174/174	1,20 [0,37; 3,86]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na
podrażnienie oka (pieczenie)	1	174/174	2,50 [0,49; 12,71]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
punktowate zapalenie rogówki	1	174/174	3,00 [0,32; 28,56]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
ból oka	1	174/174	2,00 [0,18; 21,85]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
przekrwienie spojówek	1	174/174	1,00 [0,14; 7,02]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
suchość oka	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
świąd oka	1	174/174	2,00 [0,18; 21,85]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
uczucie obecności ciała obcego w oku	1	174/174	1,00 [0,06; 15,86]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
przekrwienie oka	1	174/174	1,00 [0,06; 15,86]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
obecność wydzieliny w oku	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
zaburzenia nabłonka rogówki	1	174/174	3,00 [0,12; 73,14]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
światłowstręt	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
obrzęk powiek	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
obrzęk wokół oczu	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
<b>Inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem</b>							
ból gardła i krtani	1	174/174	1,00 [0,06; 15,86]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
POChP	1	174/174	3,00 [0,12; 73,14]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
nudności	1	174/174	0,20 [0,01; 4,14]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
wymioty	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
obniżenie ciśnienia krwi	1	174/174	5,00 [0,24; 103,40]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
zaburzenia smaku	1	174/174	0,25 [0,05; 1,16]	0,08	-0,03 [-0,07; 0,0004]	0,05	na
ból głowy	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na

POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. *chronic obstructive pulmonary disease, COPD*); ZN - zdarzenia niepożądane.

## 8 Ograniczenia

Do niniejszej analizy włączono jedynie badania z najwyższego poziomu wiarygodności, a więc randomizowane badania kliniczne. Zidentyfikowano 3 badania RCT porównujące połączenie brynzolamidu i tymololu z połączeniem dorzolamidu i tymololu (N=662) oraz 1 badanie RCT porównujące połączenie brynzolamidu i tymololu z brynzolamidem (N=348).

We wszystkich włączonych do analizy badaniach leki podawano codziennie 2 razy na dobę o godzinie 8 i 20 do obu oczu (w badaniu Mundorf 2008 o 12 i 20). W badaniu Manni 2009 i Kaback 2008 w analizie uwzględniono 1 wybrane oko (jeśli lek podawany był do obu oczu, wówczas wybierano oko z wyższym IOP o godzinie 8; jeśli IOP o godzinie 8 było takie samo w obu oczach, wówczas wybierano oko z wyższym IOP o godzinie 10; jeśli IOP o godzinie 10 było takie samo w obu oczach, wówczas wybierano oko z wyższym IOP o godzinie 16 [badanie Manni 2009]; jeśli wartości IOP były równe w obu oczach o godzinie 8, 10 lub 16 [badanie Manni 2009], wówczas wybierano oko prawe).

W ramach poszczególnych badań proces randomizacji był skuteczny i nie raportowano istotnych różnic w charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych ramion.

Okres obserwacji znacznie różnił się pomiędzy badaniami (12 miesięcy w badaniu Manni 2009, 6 miesięcy w badaniu Kaback 2008, 1 tydzień w badaniu Vold 2008 oraz 3 dni w badaniu Mundorf 2008), przy czym badania z krótkim horyzontem obserwacji dotyczyły preferencji chorych i komfortu stosowania połączeń brynzolamidu i dorzolamidu z tymololem.

We wszystkich badaniach z wyjątkiem Manni 2009 analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*), natomiast w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Dodatkowo, we wszystkich badaniach analizy przeprowadzono w populacji *per protocol* (zgodnie z protokołem). W badaniu Manni 2009, w którym testowano hipotezę *noninferiority*, analizę skuteczności przeprowadzono w populacji *per protocol*, co jest powszechnie uznane za podejście bardziej konserwatywne niż ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

Ograniczeniem poszczególnych badań jest mała liczebność populacji w poszczególnych ramionach, zwłaszcza w przypadku badania Vold 2008, gdzie liczba chorych w 1 ramieniu wyniosła 48 osób. Najliczniejsze ramię spośród badań porównujących połączenia brynzolamidu i tymololu oraz dorzolamidu i tymololu liczyło 220 chorych (badanie Manni 2009). Liczebność chorych w badaniu Kaback wyniosła po 174 chorych w ramionach B/T i B.

Badania zakwalifikowane do przeglądu charakteryzowały się wysoką jakością, jednak żadne z badań nie otrzymało maksymalnej liczby punktów. Jakość badań porównujących preparaty złożone B/T i D/T oceniono średnio na 3,7 pkt. Krytyczna ocena badań wynikała głównie z braku szczegółowego opisu metod randomizacji i zaślepienia, jedynie w badaniu Manni 2009 i Vold 2008 opis odpowiednio metody randomizacji i zaślepienia uznano za wystarczający. Badanie Kaback 2008 porównujące preparaty B/T i B oceniono na 3 pkt – krytyczna ocena badania wynikała z braku szczegółowego opisu metod randomizacji i zaślepienia.

Uwzględnienie w metaanalizach wyników badań Manni 2009 i Mundorf 2008 łącznie spowodowało wzrost heterogeniczności. Główną przyczyną heterogeniczności był różny czas obserwacji (12 miesięcy vs 3 dni) oraz rodzaj badania (równoległe vs *cross-over*). W przypadku 1 punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa (niewyraźne widzenie) heterogeniczność osiągnęła wartość 92%, w związku z czym uzasadnione było wykorzystanie modelu efektów losowych (dodatkowo wyniki obu badań metaanalizowano osobno).

Brak przedstawienia wartości odchylenia standardowego lub przedziałów ufności w publikacji Manni 2009 dla punktów końcowych, takich jak średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych spowodowało brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz. Ponadto liczbę chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg przedstawiono jedynie na wykresach i podano zakresy odsetków chorych w całym okresie badania, co ograniczyło precyzyjną analizę danych.

Stopień dyskomfortu w badaniu Vold 2008 oceniano na podstawie 5-stopniowej skali (0 – brak dyskomfortu; 4 – bardzo duży dyskomfort), natomiast w badaniu Mundorf 2008 średni stopień dyskomfortu oceniono przy użyciu 10-stopniowej skali *Ocular Discomfort Scale* (0 – brak dyskomfortu; 9 – znaczny dyskomfort). Preferencje pacjenta oceniono na podstawie kwestionariusza (*Preference Question*), zgodnie z którym pacjenci wskazywali jedną z trzech możliwych odpowiedzi dotyczących preferencji dla leku 1, preferencji dla leku 2 lub braku preferencji dla żadnego z leków.

## 9 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa włączono badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych (<http://www.controlled-trials.com/>, <http://www.controlled-trials.com/>), a także strony internetowej producenta leku ([www.alcon.com](http://www.alcon.com)). Poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności, spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Do dnia 29 listopada 2012 r. zidentyfikowano 3 randomizowane kontrolowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące połączenia brynzolamidu i tymololu oraz dorzolamidu i tymololu, a także 1 randomizowane kontrolowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące połączenie brynzolamidu i tymololu z brynzolamidem w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym.

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych dotyczących stosowania połączenia brynzolamidu i dorzolamidu z tymololem w powyższym wskazaniu jest wysoka (średnio 3,7 pkt. wg skali Jadad), jednak żadne z badań nie otrzymało maksymalnej liczby punktów. Krytyczna ocena badań wynikała głównie z braku szczegółowego opisu metod randomizacji lub zaślepienia (opis randomizacji uznano za wystarczający w badaniu Manni 2009, natomiast opis zaślepienia w badaniu Vold 2008). Badanie Kaback 2008 porównujące połączenie brynzolamidu i tymololu oraz brynzolamid oceniono na 3 pkt – krytyczna ocena badania wynikała z braku szczegółowego opisu metod randomizacji i zaślepienia.

Do analizy skuteczności połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do połączenia dorzolamidu i tymololu włączono 640 chorych, z czego 392 chorych przyjmowało preparat złożony brynzolamid/tymolol i 375 chorych dorzolamid/tymolol (w badaniu Mundorf 2008 wszyscy chorzy włączeni do badania przyjmowali oba leki – badanie *cross-over*). Bezpieczeństwo oceniono w 2 badaniach (Manni 2009 i Mundorf 2008; w badaniu Vold 2008 nie zaobserwowano wystąpienia żadnego zdarzenia niepożądanego), w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, tj. 695 chorych, z czego 349 przyjmowało B/T i 346 D/T. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy w badaniu Manni 2009, 1 tydzień w badaniu Vold 2008 i 3 dni w badaniu Mundorf 2008.

W badaniu Kaback 2008 do analizy skuteczności klinicznej włączono 344 chorych, z czego 171 chorych przyjmowało połączenie brynzolamidu i tymololu i 173 chorych

brynzolamid. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, tj. 348 chorych, z czego 174 chorych przyjmowało preparat B/T i 174 chorych przyjmowało brynzolamid. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy.

Połączenie brynzolamidu i tymololu, dorzolamidu i tymololu oraz brynzolamid we wszystkich włączonych do analizy badaniach podawano codziennie 2 razy na dobę o godzinie 8 i 20 do obu oczu (w badaniu Mundorf o 12 i 20). W badaniu Kaback 2008 i Manni 2009 w analizie uwzględniono 1 wybrane oko (jeśli lek podawany był do obu oczu, wówczas wybierano oko z wyższym IOP o godzinie 8; jeśli IOP o godzinie 8 było takie samo w obu oczach, wówczas wybierano oko z wyższym IOP o godzinie 10; jeśli IOP o godzinie 10 było takie samo w obu oczach, wówczas wybierano oko z wyższym IOP o godzinie 16 [badanie Manni 2009]; jeśli wartości IOP były równe w obu oczach o godzinie 8, 10 lub 16 [badanie Manni 2009], wówczas wybierano oko prawe).

Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe, zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych, jak również odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg w grupach przyjmujących połączenie brynzolamidu i tymololu oraz dorzolamidu i tymololu według autorów badania Manni 2009 było porównywalne we wszystkich badanych punktach czasowych. Z kolei średni stopień dyskomfortu po aplikacji obu leków oceniany w badaniu Vold 2008 i Mundorf 2008 był istotnie statystycznie wyższy w grupie D/T w porównaniu do B/T, w grupie D/T istotnie statystycznie więcej chorych odczuwało średni i duży dyskomfort, podczas gdy w grupie B/T istotnie statystycznie więcej chorych nie odczuwało żadnego dyskomfortu. Spośród chorych, którzy określili preferencje odnośnie przyjmowanych leków 79% wskazało B/T jako lek bardziej preferowany niż D/T.

W grupie D/T istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy B/T występowały zdarzenia niepożądane łącznie, co było związane z większą częstością występowania podrażnienia i bólu oka po aplikacji leku. Z kolei w grupie B/T istotnie statystycznie częściej obserwowano niewyraźne widzenie, co prawdopodobnie miało związek z postacią leku, który jest zawiesiną, a nie roztworem tak jak preparat D/T. Ponadto, na komfort pacjentów i występowanie zdarzeń niepożądanych po aplikacji leków wpływ niewątpliwie miało pH preparatów, które jest bliższe środowisku naturalnemu oka w przypadku połączenia brynzolamidu i tymololu (5,65 dla D/T vs 7,2 dla B/T).<sup>15,17</sup>

Obserwacje przedstawione powyżej potwierdzono w 6-cio miesięcznym, wieloośrodkowym, otwartym, prospektywnym badaniu klinicznym, w którym 72 chorym dotychczasową terapię, stanowiącą połączenie dorzolamidu i tymololu, zamieniono na połączenie brynzolamidu i tymololu. W badaniu wykazano, że preparat złożony brynzolamid/tymolol ma porównywalną skuteczność w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego jak dorzolamid/tymolol (IOP=16 [IQR: 15-17] vs IOP=16 [IQR: 15-18]), ale jego stosowanie powoduje istotny statystycznie wzrost odsetka chorych z gromadzeniem się fluoresceiny w wysiękowej błonie włóknisto-naczyniowej ( $p=0,04$ ; ang. *fluoresceine staining*). Z drugiej strony stosowanie połączenia brynzolamidu i



tymololu powodowało poprawę czasu przerwania filmu łzowego ( $p < 0,0001$ ), a także związane było ze zmniejszeniem miejscowego dyskomfortu, poprawą objawów choroby na powierzchni oka oraz jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza GSS SYMP (*Glaucoma Symptom Scale*) w porównaniu do preparatu dorzolamid/tymolol. Autorzy wskazują, że dobra tolerancja leku i komfort stosowania mogą przyczynić się do częstszego i długotrwałego stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu przez pacjentów.<sup>18</sup>

Ocenę bezpieczeństwa i komfortu zmiany terapii z preparatu złożonego dorzolamid/tymolol na brynzolamid/tymolol z perspektywy pacjenta przeprowadzono również w badaniu Auger 2012, w oparciu o wyniki kwestionariusza, który wypełniło 31 chorych (12 mężczyzn i 19 kobiet w wieku 41-89 lat) włączonych do badania. Ankietowani odpowiadali na pytania związane z jakością życia w okresie od 4 do 26 tygodni po zmianie terapii. W badaniu wykazano, że stosowanie połączenia brynzolamidu i tymololu powoduje redukcję częstości i czasu występowania pieczenia/kłucia w oku oraz zaczerwienienia oka, ale też wzrost częstości występowania niewyraźnego widzenia (długość występowania niewyraźnego widzenia była porównywalna w przypadku obu leków). Ponadto nie zaobserwowano różnic w odniesieniu do zaburzeń smaku czy ogólnego wrażenia odnośnie stosowanego leku.<sup>19</sup>

Wyniki przedstawione powyżej świadczące o porównywalnej skuteczności klinicznej połączeń brynzolamidu i tymololu oraz dorzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego, jednocześnie wskazujące na większy komfort stosowania preparatu brynzolamid/tymolol, a tym samym większe preferencje pacjentów w stosunku do B/T, a także wyniki bezpieczeństwa leków wskazujące na większą częstość występowania niewyraźnego widzenia w grupie B/T oraz pieczenia/kłucia w oku i bólu oka w grupie D/T potwierdzają wnioski autorów przeglądów systematycznych włączonych do niniejszej analizy.

Na podstawie 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego wykazano, że stosowanie terapii połączonej brynzolamidu i tymololu u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym powoduje istotnie statystycznie większe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu do brynzolamidu, również w odniesieniu do wartości początkowych. Ponadto, w grupie B/T obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg. Biorąc pod uwagę porównywalny profil bezpieczeństwa obu leków można wnioskować, że stosowanie brynzolamidu w połączeniu z tymololem daje istotnie większe korzyści terapeutyczne przy porównywalnym ryzyku stosowania.

Większą skuteczność preparatu złożonego brynzolamid/tymolol w porównaniu do poszczególnych składników stosowanych w monoterapii potwierdzono w wielośrodkowym, otwartym, prospektywnym badaniu trwającym 6 miesięcy, w którym 119 chorym z wczesną lub umiarkowaną jaskrą otwartego kąta przesączania,

leczonym za pomocą tymololu, zmieniono terapię na połączenie tymololu i brynzolamidu. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe obniżyło się z 20 mmHg do 16 mmHg, ponadto znacznie większy odsetek chorych (95,8%) uzyskał średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg. Poprawie uległ czas przerwania filmu łzowego, odsetek chorych z gromadzeniem się fluoresceiny w wysiękowej błonie włóknisto-naczyniowej (ang. *fluoresceine staining*), a także jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza *Glaucoma Symptom Scale* (GSS). Autorzy badania wskazują, że wyższa skuteczność w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego, jak również poprawa jakości życia oraz dobra tolerancja leku mogą przełożyć się na częstszy wybór połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do tymololu przez pacjentów i lekarzy.<sup>20</sup>

Preparat złożony brynzolamid/tymolol rekomendowany jest przez m.in. *Scottish Medicines Consortium* (SMC),<sup>21</sup> *Haute Autorité de Santé* (HAS)<sup>22</sup> oraz *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH).<sup>23</sup>

Nie zidentyfikowano wytycznych, w których uwzględniono możliwość zastosowania preparatu złożonego brynzolamid/tymolol. Przyczyną tego jest prawdopodobnie brak rejestracji leku przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) oraz rejestracja leku przez *European Medicines Agency* (EMA) pod koniec 2008 roku, gdy prace nad wytycznymi trwały, a część z nich została opublikowana.<sup>13,14</sup> Niemniej analizowane połączenie stanowi powszechnie akceptowany element schematu terapeutycznego i jest refundowane w większości krajów europejskich (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*<sup>12</sup>).

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, w przypadku porównania połączenia brynzolamidu i tymololu z połączeniem dorzolamidu i tymololu nie ma podstaw do wskazania terapii o większej skuteczności. Warto jednak zaznaczyć, że inny profil bezpieczeństwa dorzolamidu, w tym większa częstość występowania podrażnienia/kłucia w oku oraz bólu oka po aplikacji preparatu dorzolamid/tymolol powodowała większy dyskomfort, a pacjenci istotnie statystycznie częściej preferowali preparat złożony brynzolamid/tymolol w porównaniu do preparatu dorzolamid/tymolol.

Połączenie brynzolamidu i tymololu w porównaniu z brynzolamidem może być uznane za terapię o udowodnionej większej skuteczności i porównywalnym bezpieczeństwie w stosunku do brynzolamidu, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania.

## 10 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 29 listopada 2012 r. zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu (B/T) w porównaniu z połączeniem dorzolamidu i tymololu (D/T) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące połączenie brynzolamidu i tymololu z brynzolamidem (B). Łącznie odnaleziono 4 publikacje powiązane z badaniami porównującymi preparaty B/T i D/T oraz B/T i B.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania połączenia **brynzolamidu i tymololu** w porównaniu z połączeniem **dorzolamidu i tymololu** wykazała:

- **ocena skuteczności (Manni 2009 – populacja *per protocol*; Vold 2008 i Mundorf 2008 – populacja ITT):**
  - nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wartościach średnich ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) pomiędzy grupami B/T i D/T w badanych punktach czasowych (pomiar po 6 miesiącach, o godzinie 8: 18,5 mmHg vs 18,9 mmHg; o godzinie 10: 17,1 mmHg vs 17,2 mmHg; o godzinie 16: 17,3 mmHg vs 17,2 mmHg);
  - B/T i D/T porównywalnie obniżały średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w stosunku do wartości początkowych we wszystkich badanych punktach czasowych (pomiar po 6 miesiącach, o godzinie 8: -8,8 mmHg [-32,1%] vs -8,3 mmHg [-30,4%]; o godzinie 10: -8,8 mmHg [-33,5%] vs -8,7 mmHg [-33,4%]; o godzinie 16: -7,5 mmHg [-29,5%] vs -7,4 mmHg [-29,7%]);
  - istotnie statystycznie większa liczba chorych w grupie B/T w porównaniu do grupy D/T uzyskała średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg podczas pomiaru po 2 tygodniu terapii o godzinie 10 (RR=1,20 [95% CI: 1,002; 1,44], p=0,05; RD=0,10 [95% CI: 0,003; 0,20], p=0,04; NNT<sub>12 mies.</sub>=9 [95% CI: 4; 360]; na podstawie danych odczytanych z wykresu);
  - średni stopień dyskomfortu był istotnie statystycznie mniejszy w grupie B/T w porównaniu do D/T (MD = -1,50 [-2,02; -0,98], p<0,00001);
  - w grupie B/T istotnie statystycznie częściej obserwowano brak dyskomfortu (RR=3,29 [95%CI: 1,56; 6,91], p=0,002; RD=0,34 [95%CI: 0,16; 0,52], p=0,0001; NNT<sub>1 tydzień</sub>=2 [95%CI: 1; 6]), natomiast w grupie D/T istotnie statystycznie częściej występował średni dyskomfort (RR=0,38 [95%CI: 0,15; 0,99], p=0,05; RD=-0,17 [95%CI: -0,33; -0,01], p=0,03; NNT<sub>1 tydzień</sub>=na) i duży dyskomfort (RR=0,25 [95%CI: 0,06; 1,12], p=0,07 – wynik nieistotny statystycznie; RD=-0,13 [95%CI: -0,25; -0,01], p=0,04; NNT<sub>1 tydzień</sub>=na);
  - pacjenci istotnie statystycznie częściej preferowali preparat B/T w porównaniu do D/T (RR=3,82 [95%CI: 2,60; 5,61], p<0,00001; RD=0,58 [95%CI: 0,48; 0,69], p<0,00001; NNT<sub>1 tydzień</sub>=1 [95% CI: 1; 2]).

• **ocena bezpieczeństwa (chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku):**

- zdarzenia niepożądane łącznie istotnie statystycznie częściej występowały w grupie D/T w porównaniu do grupy B/T (RR=0,61 [95%CI: 0,41; 0,92], p=0,02; RD=-0,09 [95%CI: -0,16; -0,02], p=0,02; NNT<sub>12 mies.</sub>=na);
- niewyraźne widzenie istotnie statystycznie częściej występowało w grupie B/T w porównaniu do D/T (RR=13,43 [95%CI: 3,23; 55,89], p=0,0004; RD=0,08 [95%CI: -0,04; 0,21], p=ns; NNT<sub>12 mies.</sub>=na);
- podrażnienie oka oraz ból oka istotnie statystycznie częściej występowały w grupie D/T w porównaniu do B/T (odpowiednio: RR=0,29 [95%CI: 0,16; 0,52], p<0,0001; RD=-0,09 [95%CI: -0,13; -0,05], p<0,00001; NNT<sub>12 mies.</sub>=na oraz RR=0,29 [95%CI: 0,13; 0,66], p=0,003; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,002; NNT<sub>12 mies.</sub>=na);
- pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie B/T i D/T.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania połączenia **brynzolamidu i tymololu** w porównaniu z **brynzolamidem** wykazała:

• **ocena skuteczności (populacja ITT):**

- we wszystkich badanych punktach czasowych średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe było istotnie statystycznie niższe w grupie B/T niż B (pomiar po 6 miesiącach, o godzinie 8: MD=-2,90 [-3,76; -2,04], p<0,00001; o godzinie 10: MD=-2,70 [-3,57; -1,83], p<0,00001);
- średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie B/T w porównaniu do grupy B we wszystkich badanych punktach czasowych (pomiar po 6 miesiącach, o godzinie 8: MD=-2,90 [-3,70; -2,10], p<0,00001; o godzinie 10: MD=-2,90 [-3,70; -2,10], p<0,00001);
- odsetek chorych, którzy osiągnęli średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg co najmniej raz w czasie trwania badania był istotnie statystycznie większy w grupie B/T w porównaniu do grupy B we wszystkich badanych punktach czasowych (pomiar po 6 miesiącach, o godzinie 8: RR=2,13 [1,43; 3,17], p=0,0002; RD=0,18 [0,09; 0,27], p<0,0001; NNT<sub>6 mies.</sub>=5 [3; 10]; o godzinie 10: RR=1,57 [1,16; 2,14], p=0,004; RD=0,15 [0,05; 0,25], p=0,003; NNT<sub>6 mies.</sub>=6 [4; 19]).

• **ocena bezpieczeństwa (chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku):**

- wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie B/T i B.

## 11 Wnioski


Na podstawie 3 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych porównujących leki stanowiące połączenie brynzolamidu i tymololu oraz dorzolamidu i tymololu, 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego porównującego połączenie brynzolamidu i tymololu z brynzolamidem oraz 2 opracowań wtórnych oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym.

Wyniki porównania skuteczności stosowania połączeń brynzolamidu i tymololu oraz dorzolamidu i tymololu w odniesieniu do punktów końcowych, takich jak średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe, zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych oraz odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg były zbliżone w obu grupach i tym samym nie dają podstaw do wnioskowania o przewadze którejkolwiek z analizowanych opcji terapeutycznych w kontekście klinicznych punktów końcowych. Wyniki badań oceniających stopień dyskomfortu po aplikacji leków oraz preferencje pacjenta jednoznacznie wskazują na większe korzyści ze stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu niż dorzolamidu i tymololu, co może wynikać z innego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Wyniki porównania bezpieczeństwa stosowania połączeń brynzolamidu i tymololu oraz dorzolamidu i tymololu w odniesieniu do punktów końcowych takich jak ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia i działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zaburzenia oka czy zaburzenia smaku nie dają jednoznacznych dowodów wskazujących na wyższe korzyści którejkolwiek z opcji terapeutycznych. Stosowanie połączenia brynzolamidu i tymololu powoduje istotnie statystycznie częstsze występowanie niewyraźnego widzenia, podczas gdy stosowanie preparatu dorzolamid/tymolol związane jest z istotnie statystycznie częstszym występowaniem podrażnienia i bólu oka, co z kolei przekłada się na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych łącznie i może korelować z mniejszym komfortem chorego oraz mniejszą liczbą chorych preferujących ten lek.

W grupie połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do brynzolamidu obserwowano istotnie statystycznie niższe ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz większy odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg. Stosowanie połączenia brynzolamidu i tymololu powodowało istotnie statystycznie większe obniżenie średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych w porównaniu do brynzolamidu.

Porównanie wyników dotyczących zaburzeń oka, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia lub innych zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa obu analizowanych terapii.



---

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, połączenie brynzolamidu i tymololu może być uznane za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do brynzolamidu, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania. W porównaniu z połączeniem dorzolamidu i tymololu nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej, jednak preferencje pacjentów wskazują na większy komfort stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych zgodnie z zaleceniami GRADE.<sup>24</sup>

W aneksie 12.2 przedstawiono kryteria oceny jakości dowodów ogółem oraz wag punktów końcowych.

**Tabela 52. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.**

Ocena jakości dowodów						Podsumowanie wyników					
Liczba badań (rodzaj) metodyki	Ograniczenia	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjentów	Wyniki [95% CI]	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem	
						B/T	D/T lub B				
<b>B/T vs D/T – analiza skuteczności</b>											
<b>Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe po 6 miesiącach stosowania leku o godzinie 8</b>											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny**	Nie zaobserwowano	Brak	205	181	18,5 mmHg vs 18,9 mmHg (różnica: -0,5 [95% CI: -1,2; 0,3], p=0,224)	Krytyczna (8)	⊕⊕○○
<b>Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe po 6 miesiącach stosowania leku o godzinie 10</b>											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny**	Nie zaobserwowano	Brak	204	181	17,1 mmHg vs 17,2 mmHg (różnica: -0,1 [95% CI: -0,8; 0,6], p=0,751)	Krytyczna (8)	⊕⊕○○
<b>Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe po 6 miesiącach stosowania leku o godzinie 16</b>											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny**	Nie zaobserwowano	Brak	200	180	17,3 mmHg vs 17,2 mmHg (różnica: 0,1 [95% CI: -0,6; 0,9], p=0,701)	Krytyczna (8)	⊕⊕○○
<b>Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej po 6 miesiącach stosowania leku o godzinie 8</b>											

Ocena jakości dowodów

Podsumowanie wyników

Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodologiczne	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjentów	Wyniki [95% CI]	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem	
	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny##	Nie zaobserwowano	Brak	B/T	D/T lub B	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕	
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny##	Nie zaobserwowano	Brak	205	181	-8,8 mmHg (-32,1%) vs -8,3 mmHg (-30,4%)	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej po 6 miesiącach stosowania leku o godzinie 10											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny##	Nie zaobserwowano	Brak	204	181	-8,8 mmHg (-33,5%) vs -8,7 mmHg (-33,4%)	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej po 6 miesiącach stosowania leku o godzinie 16											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny##	Nie zaobserwowano	Brak	200	180	-7,5 mmHg (-29,5%) vs -7,4 mmHg (-29,7%)	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg po 6 miesiącach stosowania leku o godzinie 8											
1 (RCT)	Brak#	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny###	Nie zaobserwowano	Brak	82/205	65/181	RR=1,11 [0,86; 1,44], p=ns; RD=0,04 [-0,06; 0,14], p=ns; NNT=na	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕



Ocena jakości dowodów											
Podsumowanie wyników											
Liczba badań (rodzaj) metodyki	Ograniczenia	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjentów	Wyniki [95% CI]	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem	
						B/T	D/T lub B				
Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg po 6 miesiącach stosowania leku o godzinie 10											
1 (RCT)	Brak*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny##	Nie zaobserwowano	Brak	114/204	103/181	RR=0,98 [0,82; 1,17], p=ns; RD=-0,01 [-0,11; 0,09], p=ns; NNT=na	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg po 6 miesiącach stosowania leku o godzinie 16											
1 (RCT)	Brak*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny##	Nie zaobserwowano	Brak	108/200	103/180	RR=0,94 [0,79; 1,13], p=ns; RD=-0,03 [-0,13; 0,07], p=ns; NNT=na	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
Średni stopień dyskomfortu											
1 (RCT)	Istotne**	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny##	Nie zaobserwowano	Brak	47	47	0,77 vs 1,53; p=0,0003	Wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕
1 (RCT)	Brak***	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny##	Nie zaobserwowano	Brak	127	127	MD=-1,50 [-2,02; -0,98], p<0,00001	Wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕
Preferencje pacjenta											

Ocena jakości dowodów		Podsumowanie wyników						Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem		
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodologii	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjentów B/T	Wyniki [95% CI]			
1 (RCT)	Brak***	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny***	Nie zaobserwowano	Brak	84/106	22/106	RR=3,82 [2,60; 5,61], p<0,00001; RD= 0,58 [0,48; 0,69], p<0,00001; NNT <sub>3 dni</sub> =1 [1; 2]	Wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕
B/F vs D/T – analiza bezpieczeństwa											
Zdarzenia niepożądane łącznie											
1 (RCT)	Brak#	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny***	Nie zaobserwowano	Brak	31/220	50/217	RR=0,61 [0,41; 0,92], p=0,02; RD=-0,09 [-0,16; -0,02], p=0,02; NNH=na	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Ciężkie zdarzenia niepożądane											
1 (RCT)	Brak#	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny***	Nie zaobserwowano	Brak	0/220	1/217	RR=0,33 [0,01; 8,03], p=ns; RD=-0,005 [-0,02; 0,01], p=ns; NNH=na	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia											
1 (RCT)	Brak#	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny***	Nie zaobserwowano	Brak	5/220	5/217	RR=0,99 [0,29; 3,36], p=ns; RD=-0,00 [-0,03; 0,03], p=ns; NNH=na	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕

Ocena jakości dowodów		Podsumowanie wyników									
Liczba badań (rodzaj) metodologii	Ograniczenia	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjentów E/T	D/T lub B	Wyniki [95% CI]	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
<b>Działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia</b>											
1 (RCT)	Brak*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny***	Nie zaobserwowano	Brak	3/220	8/217	RR=0,37 [0,10; 1,38], p=ns; RD=-0,02 [-0,05; 0,01], p=ns; NNH=na	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
<b>Niewyraźne widzenie</b>											
1 (RCT)	Brak*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny***	Nie zaobserwowano	Brak	8/220	1/217	RR=7,89 [0,996; 62,56], p=0,05; RD=0,03 [0,01; 0,06], p=0,02; NNH <sub>zmies.</sub> =31 [17; 184]	Wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕
<b>Ból oka</b>											
2 (RCT)	Brak***	Brak	Brak różnic	Istotny***	Nie zaobserwowano	Brak	7/349	24/346	RR=0,29 [0,13; 0,66], p=0,003; RD=-0,05 [-0,08; -0,02], p=0,002; NNH=na	Wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕
<b>Podrażnienie oka</b>											

Ocena jakości dowodów

Podsumowanie wyników

Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodologii	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjentów	Wyniki [95% CI]	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							E/T	D/T lub B		
2 (RCT)	Brak***	Brak	Brak różnic	Istotny###	Nie zaobserwowano	Brak	13/349	45/346	Wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕
RR=0,29 [0,16; 0,52], p<0,0001; RD=-0,09 [-0,13; -0,05], p<0,00001; NNH=na										
B/T vs B - analiza skuteczności										
Średnie ciśnienie wewnętrzzałłkowe po 6 miesiącach stosowania leku o godzinie 8										
1 (RCT)	Brak***	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny##	Nie zaobserwowano	Brak	171	173	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
MD=-2,90 [-3,76; -2,04], p<0,00001										
Średnie ciśnienie wewnętrzzałłkowe po 6 miesiącach stosowania leku o godzinie 10										
1 (RCT)	Brak***	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny##	Nie zaobserwowano	Brak	171	173	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
MD=-2,70 [-3,57; -1,83], p<0,00001										
Zmiana średniego ciśnienia wewnętrzzałłkowego w stosunku do wartości począłkowej po 6 miesiącach stosowania leku o godzinie 8										
1 (RCT)	Brak***	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny##	Nie zaobserwowano	Brak	171	173	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
MD=-2,90 [-3,70; -2,10], p<0,00001										

Ocena jakości dowodów										
Podsumowanie wyników										
Liczba badań (rodzaj) metodyki	Ograniczenia	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjentów	Wyniki [95% CI]	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							B/T D/T lub B			
<b>Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej po 6 miesiącach stosowania leku o godzinie 10</b>										
1 (RCT)	Brak***	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny##	Nie zaobserwowano	Brak	171 173	MD=-2,90 [-3,70; -2,10], p<0,00001	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
<b>Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg po 6 miesiącach stosowania leku o godzinie 8</b>										
1 (RCT)	Brak***	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny###	Nie zaobserwowano	Brak	59/171 28/173	RR=2,13 [1,43; 3,17], p=0,0002; RD=0,18 [0,09; 0,27], p<0,00001; NNT <sub>6mies.</sub> =5 [3; 10]	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
<b>Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg po 6 miesiącach stosowania leku o godzinie 10</b>										
1 (RCT)	Brak***	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny###	Nie zaobserwowano	Brak	70/171 45/173	RR=1,57 [1,16; 2,14], p=0,004; RD=0,15 [0,05; 0,25], p=0,003; NNT <sub>6mies.</sub> =6 [4; 19]	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
B/T vs B - analiza bezpieczeństwa										
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia										

Ocena jakości dowodów

Podsumowanie wyników

Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodologiczne	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjentów	Wyniki [95% CI]	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							E/T			
1 (RCT)	Brak***	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny###	Nie zaobserwowano	Brak	8/174	RR=2,67 [0,72; 9,88], p=ns; RD=0,03 [-0,01; 0,07], p=ns; NNH=na	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
<b>Niewyraźne widzenie</b>										
1 (RCT)	Brak***	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny###	Nie zaobserwowano	Brak	6/174	RR=1,20 [0,37; 3,86], p=ns; RD=0,01 [-0,03; 0,04], p=ns; NNH=na	Wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕
<b>Ból oka</b>										
1 (RCT)	Brak***	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny###	Nie zaobserwowano	Brak	2/174	RR=2,00 [0,18; 21,85], p=ns; RD=0,01 [-0,01; 0,03], p=ns; NNH=na	Wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕
<b>Podrażnienie oka (pieczenie)</b>										
1 (RCT)	Brak***	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny###	Nie zaobserwowano	Brak	5/174	RR=2,50 [0,49; 12,71], p=ns; RD=0,02 [-0,01; 0,05], p=ns; NNH=na	Wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕

\* nie podano szczegółowego opisu metod zaślepienia; sposób prezentacji wyników nie pozwala na przedstawienie MD; \*\* nie podano szczegółowego opisu metod randomizacji; sposób prezentacji wyników nie pozwala na przedstawienie MD; \*\*\* nie podano szczegółowego opisu metod randomizacji i zaślepienia; # nie podano szczegółowego opisu metod zaślepienia; ## mała liczebność populacji; ### mała liczba zdarzeń.

## 12 Aneks

### 12.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
		Suma (max 5)		

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996;17:1-12.*

### 12.2 Kryteria oceny według GRADE

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
niska	Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

**Jakość badań**

wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)
-----------------	-------------	---------------------------------	------------------------------------

**Ograniczenia metodyki badań**

	<b>Brak ograniczeń</b>	<b>Istotne</b>	<b>Bardzo istotne</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2

**Niespójność**

	<b>Brak</b>	<b>Istotna niespójność</b>	<b>Bardzo istotna niespójność</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2

**Bezpośredniość**

	<b>Brak różnic</b>	<b>Istotne różnice</b>	<b>Bardzo istotne różnice</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2

**Brak precyzji oszacowania wyników**

	<b>Nie zaobserwowano</b>	<b>Istotny</b>	<b>Bardzo istotny</b>
modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2

**Błąd publikacji**

	<b>Nie zaobserwowano</b>	<b>Prawdopodobny</b>	<b>Bardzo prawdopodobny</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2

**Dodatkowe czynniki**

<b>Efekt kumulacji wyników</b>	<b>Brak</b>	<b>Duży</b>	<b>Bardzo duży</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
<b>Efekt zakłócania wyników</b>	<b>Brak</b>	<b>Zmniejsza efekt, RR&gt;&gt;1 lub RR&lt;&lt;1</b>	<b>Zwiększa efekt, RR~1</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
<b>Efekt zależny od dawki</b>	<b>Brak</b>	<b>Występuje</b>	
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	



### 12.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

W poszukiwaniu badań klinicznych w toku, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego literatury (patrz rozdział 3.1.1), przejrzano następujące bazy danych: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [controlled-trials.com](http://controlled-trials.com) oraz stronę internetową producenta leku [www.alcon.com](http://www.alcon.com) (data odcięcia: 17.12.2012 r.; słowa kluczowe: „glaucoma” and „brinzolamide”).

Nie odnaleziono badań klinicznych w toku, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego literatury.

Odnaleziono 3 nieopublikowane zakończone badania kliniczne porównujące połączenie brynzolamidu i tymololu oraz połączenie dorzolamidu i tymololu spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego literatury.

Tytuł badania	Patient Preference Comparison of AZARGA Versus COSOPT in Patients With Glaucoma
Numer identyfikacyjny	NCT01471158
Źródło	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>
Sponsor	Alcon Research
Interwencja	preparat złożony brynzolamid/tymolol (Azarga®)
Komparator	preparat złożony dorzolamid/tymolol (Cosopt®)
Typ badania	randomizowane, pojedynczo zaślepienie (pacjent) badanie kliniczne fazy IV typu <i>cross-over</i>
Początek badania	wrzesień 2010
Koniec badania	maj 2011
Status	zakończone

Tytuł badania	Patient Preference Comparison of AZARGA Versus COSOPT
Numer identyfikacyjny	NCT01340014
Źródło	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>
Sponsor	Alcon Research
Interwencja	preparat złożony brynzolamid/tymolol (Azarga®)
Komparator	preparat złożony dorzolamid/tymolol (Cosopt®)
Typ badania	randomizowane, pojedynczo zaślepienie, badanie kliniczne fazy IV typu <i>cross-over</i>
Początek badania	sierpień 2011
Koniec badania	październik 2012
Status	zakończone

Tytuł badania	Comparison of the Efficacy of AZARGA® Versus COSOPT® in Patients With Open-Angled Glaucoma or Ocular Hypertension
Numer identyfikacyjny	NCT01111890
Źródło	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>
Spōnsor	Alcon Research
Interwencja	preparat złożony brynzolamid/tymolol (Azarga®)
Komparator	preparat złożony dorzolamid/tymolol (Cosopt®)
Typ badania	randomizowane, pojedynczo zaślepione, równoległe badanie kliniczne fazy IV
Początek badania	kwiecień 2010
Koniec badania	lipiec 2011
Status	zakończone

## 12.4 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>Badania pierwotne</b>		
1	Manni 2009	Manni G, Denis P, Chew P, Sharpe ED, Orengo-Nania S, Coote MA, Laganovska G, Volkson L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. <i>J Glaucoma</i> . 2009 Apr-May;18(4):293-300.
2	Vold 2008	Vold SD, Evans RM, Stewart RH, Walters T, Mallick S. A one-week comfort study of BID-dosed brinzolamide 1%/timolol 0.5% ophthalmic suspension fixed combination compared to BID-dosed dorzolamide 2%/timolol 0.5% ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. <i>J Ocul Pharmacol Ther</i> . 2008 Dec;24(6):601-5.
3	Mundorf 2008	Mundorf TK, Rauchman SH, Williams RD, Notivol R; Brinzolamide/Timolol Preference Study Group. A patient preference comparison of Azarga (brinzolamide/timolol fixed combination) vs Cosopt (dorzolamide/timolol fixed combination) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. <i>Clin Ophthalmol</i> . 2008 Sep;2(3):623-8.
4	Kaback 2008	Kaback M, Scoper SV, Arzeno G, James JE, Hua SY, Salem C, Dickerson JE, Landry TA, Bergamini MV; Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Study Group. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0.5%. <i>Ophthalmology</i> . 2008 Oct;115(10):1728-34, 1734.e1-2.
<b>Badania wtórne</b>		
1	Cheng 2012	Cheng JW, Cheng SW, Gao LD, Lu GC, Wei RL. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. <i>PLoS One</i> . 2012;7(9):e45079. doi: 10.1371/journal.pone.0045079.
2	Beckers 2009	Beckers HJM, Schouten JSAG, Webers CAB. Role of fixed-combination brinzolamide 1%/timolol 0.5% in the treatment of elevated intraocular pressure in open-angle glaucoma and ocular hypertension. <i>Clinical Ophthalmology</i> . 2009;3:593-599

## 12.5 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
<b>Badania pierwotne</b>		
1	Rossi GC, Pasinetti GM, Sandolo F, Bordin M, Bianchi PE. From dorzolamide 2%/timolol 0.5% to brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination: a 6-month, multicenter, open-label tolerability switch study. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2011 Nov;12(16):2425-31.	badanie obserwacyjne
2	Rossi GC, Tinelli C, Pasinetti GM, Fusetti M, Pallavicini C, Stringa M, Vacchi S, Stringa F, Bianchi PE. Signs and symptoms of ocular surface	badanie obserwacyjne

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	status in glaucoma patients switched from timolol 0.5% to brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination: a 6-month efficacy and tolerability, multicenter, open-label prospective study. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2011 Apr;12(5):685-90.	
<b>Badania wtórne</b>		
1	Burr J, Azuara-Blanco A, Avenell A, Tuulonen A. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2012 Sep 12;9:CD004399.	brak analizowanej interwencji
2	van der Valk R, Webers CA, Lumley T, Hendrikse F, Prins MH, Schouten JS. A network meta-analysis combined direct and indirect comparisons between glaucoma drugs to rank effectiveness in lowering intraocular pressure. <i>J Clin Epidemiol.</i> 2009 Dec;62(12):1279-83.	brak analizowanej interwencji
3	Siesky B, Harris A, Brizendine E, Marques C, Loh J, Mackey J, Overton J, Netland P. Literature review and meta-analysis of topical carbonic anhydrase inhibitors and ocular blood flow. <i>Surv Ophthalmol.</i> 2009 Jan-Feb;54(1):33-46.	brak analizowanej interwencji
4	Vass C, Hirn C, Sycha T, Findl O, Bauer P, Schmetterer L. Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2007 Oct 17;(4):CD003167.	brak analizowanej interwencji
5	van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Ophthalmology.</i> 2005 Jul;112(7):1177-85.	brak analizowanej interwencji

## 12.6 Krytyczna ocena badań

W poniższej tabeli przedstawiono krytyczną ocenę 4 badań RCT oraz 2 opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tabela 53. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

Manni 2009					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, równoległe badanie kliniczne noninferiority z randomizacją	bd	chorzy w wieku $\geq 18$ lat z OAG (w tym barwnikowa i pseudooksfaliacyjna) lub OHT N = 437* Horyzont czasowy: 12 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>B/T, n=220</li> <li>D/T, n=217</li> <li>2xd (godzina 8 i 20) do obu oczu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>średnie IOP o godzinie 8, 10, 16 w 6 miesiącu badania</li> <li>średnie IOP o 8, 10, 16 w 2 tygodniu, 3, 9 i 12 miesiącu badania</li> <li>średnia zmiana IOP w stosunku do wartości początkowych</li> <li>średnia % zmiana IOP w stosunku do wartości początkowych</li> <li>odsetek chorych, którzy uzyskali IOP &lt;18 mmHg</li> <li>zdarzenia niepożądane</li> </ul>	Wg AOTM: HA Wg JADAD: 4
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat z OAG (w tym barwnikowa i pseudooksfaliacyjna) lub OHT</li> <li>IOP <math>\geq 24</math> mmHg o godzinie 8 i <math>\geq 21</math> mmHg o godzinie 10 (max. 36 mmHg) w co najmniej 1 oku na 2 wizytach kwalifikacyjnych, po wymyślnym uprzednio stosowanych leków hipotensyjnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne rodzaje jaskry niż OAG, OAG barwnikowa i OAG pseudooksfaliacyjna</li> <li>udokumentowana nietolerancja lub niewystarczająca odpowiedź na preparat złożony dorzolamid/tymolol</li> <li>stosowanie badanych leków w ciągu 30 dni od wizyty kwalifikacyjnej</li> <li>przewlekła lub nawracająca ciężka choroba zapalna oka lub klinicznie istotna/postępująca choroba siatkówki</li> <li>uraz oka lub wewnątrzokowy zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>infekcja oka, zapalenie oka lub zabieg laserowy w ciągu ostatnich 3 miesięcy; ostrość wzroku &lt;0,6 logMAR</li> <li>zaawansowana jaskra (współczynnik cup/disc &gt;0,8 lub utrata centralnego pola widzenia) lub brak możliwości bezpiecznego przerwania podawania leków obniżających IOP w ciągu 28 dni</li> <li>choroba układu oddechowego, układu krążenia, wątroby lub nerek</li> <li>stosowanie wysokodawkowej terapii aspiryną w ciągu ostatniego miesiąca; hipoglikemia lub niekontrolowana cukrzyca</li> <li>brak możliwości przerwania terapii glikokortykosteroidami lub stosowanie stabilnych dawek innych leków, które mogły wpływać na IOP na 30 dni przed rozpoczęciem badania,</li> <li>kobiety w ciąży, planujące ciążę, z pozytywnym testem ciążowym w czasie wizyty kwalifikującej do badania, karmiące, w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji</li> </ul>				
komentarz					
* skuteczność badanych leków oceniono w populacji liczącej 419 chorych (B/T = 218, D/T = 201), podczas gdy bezpieczeństwo oceniono w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (437 chorych: B/T = 220, D/T = 217).					

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, równoległe badanie kliniczne <i>superiority</i> z randomizacją	bd	chorzy w wieku $\geq 18$ lat z OAG (w tym barwnikowa i pseudoeksfoliacyjna) lub OHT N = 96* Horyzont czasowy: 1 tydzień	<ul style="list-style-type: none"> <li>B/T, n=48</li> <li>D/T, n=48</li> <li>2xd (godzina 8 i 20) do obu oczu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>średni stopień dyskomfortu po 1. tygodniu stosowania leków</li> <li>średnia zmiana stopnia dyskomfortu w stosunku do wartości początkowych</li> <li>odsetek chorych, którzy określili stopień dyskomfortu jako mały, średni, duży, bardzo duży lub brak dyskomfortu</li> </ul>	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 4
<b>kryteria włączenia</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat z OAG (w tym barwnikowa i pseudoeksfoliacyjna) lub OHT kontrolowanymi przez co najmniej 1 miesiąc za pomocą 1 leku (monoterapią) obniżającego IOP w momencie włączenia do badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne rodzaje jaskry niż OAG, OAG barwnikowa, OAG pseudoeksfoliacyjna lub OHT</li> <li>nietolerancja lub niewystarczająca odpowiedź na dorzolamid/tymolol</li> <li>przewlekła, nawracająca, ciężka choroba zapalna oka</li> <li>uraz lub wewnątrzokowy zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>infekcja oka, zapalenie oka lub zabieg laserowy w oku w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>klinicznie istotna postępująca choroba siatkówki</li> <li>przeciwwskazania lub nadwrażliwość na <math>\beta</math>-bloker, inhibitory anhidryzy węglanowej lub inne sulfonamidy</li> <li>ostrość wzroku <math>&lt; 0,6</math> logMAR lub współczynnik cup-disc <math>&gt; 0,8</math></li> <li>potrzeba stosowania dodatkowego leku obniżającego IOP w czasie badania</li> <li>stosowanie inhibitorów anhidryzy węglanowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub wysokodawkowej terapii aspiryną (<math>&gt; 1g/d</math>) w ciągu ostatnich 4 miesięcy; niekontrolowana cukrzyca lub hipoglikemia</li> <li>ciężka, niestabilna, niekontrolowana choroba układu oddechowego, układu krążenia, wątroby lub nerek wykluczająca bezpieczne podawanie <math>\beta</math>-blokerów</li> <li>brak możliwości przerwania terapii glikokortykosteroidami na 2-4 tygodnie przed badaniem i w czasie trwania badania lub systemowe leczenie innymi lekami, które mogą wpływać na IOP przez <math>&lt; 30</math> dni,</li> <li>kobiety w ciąży, karmiące, z pozytywnym testem ciążowym, planujące ciążę, w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji</li> </ul>				
<b>kryteria wykluczenia</b>					
<p><b>komentarz</b></p> <p>* 1 pacjent z grupy D/T nie przyjmował leku w czasie trwania badania, w związku z czym wykluczono go z populacji ITT; 1 pacjent z grupy B/T nie wypełnił kwestionariusza oceniającego stopień dyskomfortu po tygodniu terapii, w związku z czym został wykluczony z analizy stopnia dyskomfortu.</p>					

Mundorf 2008					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaslepione, kontrolowane badanie kliniczne <i>superiority</i> z randomizacją typu <i>cross-over</i>	10 ośrodków w USA	chorzy w wieku $\geq 18$ lat z OAG lub OHT N = 129* Horyzont czasowy: 3 dni	<ul style="list-style-type: none"> <li>B/T=&gt;D/T, n=63</li> <li>D/T=&gt;B/T, n=66</li> <li>po 1 kropli 2xd (godzina 12 i 20) do obu oczu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>preferencje pacjenta</li> <li>średni stopień dyskomfortu</li> <li>zdarzenia niepożądane</li> </ul>	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 3
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat z OAG lub OHT kontrolowanym przez co najmniej 30 dni za pomocą 1 leku obniżającego IOP (monoterapia) przed wizytą kwalifikującą do badania, jeśli IOP w opinii badacza nie stwarza zagrożenia dla zdrowia oka chorego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>najlepsza skorygowana ostrość wzroku <math>&lt;0,60 \log\text{MAR}</math> (tablica Snellena: 20/80) w co najmniej 1 oku,</li> <li>stosowanie soczewek kontaktowych, kortykosteroidów miejscowych lub systemowych, leków antyhistaminowych, przeciwbólowych, cyklosporyn miejscowych w ciągu 30 dni przed wizytą kwalifikującą lub w czasie badania</li> <li>stosowanie sztucznych łez w ciągu 3 dni przed wizytą kwalifikującą lub w czasie badania</li> <li>aktywne zażadne lub niezakażne zapalenie spojówek, rogówki, błony naczyniowej oka, twardówki w co najmniej 1 oku w czasie wizyty kwalifikującej do badania</li> <li>wewnątrzgałkowy zabieg chirurgiczny lub laserowy w ciągu 90 dni przed wizytą kwalifikującą lub w czasie badania</li> <li>aktywne przewlekłe lub nawracające ciężkie zapalenie oczu, klinicznie istotne lub progresywne choroby siatkówki, takie jak retinopatia cukrzycowa, zwyrodnienie lub odwarstwienie siatkówki w co najmniej 1 oku</li> <li>ciężka nadwrażliwość na maleinian tymololu, miejscowe lub doustne inhibitory anhidrazy węglanowej, pochodne sulfonamidów, lub inne składniki leków stosowanych w badaniu</li> <li>ciężka, niestabilna, niekontrolowana choroba układu krążenia, wątroby, nerek, astma oskrzelowa lub POChP, które mogłyby uniemożliwić bezpieczne podanie <math>\beta</math>-blokerów</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym (które nie poddały się sterylizacji chirurgicznej) lub nie upełniły co najmniej 2 lata od menopauzy), które są w ciąży, z pozytywnym testem ciążowym na wizycie kwalifikującej do badania, planujące zajście w ciążę w czasie badania, karmiące, nie stosujące skutecznej antykoncepcji</li> </ul>				
kryteria wykluczenia					
<ul style="list-style-type: none"> <li>63 chorych randomizowano do grupy, w której 1. dnia badania podano B/T, a 2. dnia D/T, natomiast 66 chorych przyjmowało leki w odwrotnej kolejności; z populacji ITT wykluczono po 1 chorym z obu grup, gdyż nie wypełnili kwestionariusza wskazującego na preferencję jednego z leków oraz nie ocenili stopnia dyskomfortu po aplikacji leków.</li> </ul>	<p>komentarz</p>				

Kaback 2008

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, równoległe badanie kliniczne <i>superiority</i> z randomizacją	35 ośrodków w USA	chorzy w wieku $\geq 18$ lat z OAG (w tym barwnikowa i pseudooksfoliacyjna) lub OHT N = 523* Horyzont czasowy: 6 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>B/T, n=174</li> <li>B, n=174</li> <li>T, n=175</li> <li>po 1 kropli 2xd (godzina 8 i 20) do obu oczu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>średnie IOP o godzinie 8 i 10 w 6 miesiącu badania</li> <li>średnie IOP o godzinie 8 i 10 w 2 tygodniu badania; średnie IOP o godzinie 8, 10, 12, 16 i 20 w 3 miesiącu; średnie IOP o godzinie 12, 16, 20 w 6 miesiącu badania</li> <li>średnia zmiana IOP w stosunku do wartości początkowych</li> <li>odsetek chorych, którzy uzyskali IOP &lt;18 mmHg</li> <li>zdarzenia niepożądane</li> </ul>	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 3
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat z OAG (w tym barwnikowa i pseudooksfoliacyjna) lub OHT</li> <li>IOP <math>\geq 24</math> mmHg o godzinie 8 i <math>\geq 21</math> mmHg o godzinie 10 (max. 36 mmHg) w co najmniej 1 oku na 2 wizytach kwalifikacyjnych, po wymyślcu uprzednio stosowanych leków hipotensyjnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IOP &gt;36 mmHg</li> <li>inne rodzaje jaskry niż OAG, OAG barwnikowa i OAG pseudooksfoliacyjna</li> <li>uraz lub wewnątrzgałkowy zabieg chirurgiczny w co najmniej 1 oku w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>infekcja, zapalenie lub zabieg laserowy w co najmniej 1 oku w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>jakikolwiek nieprawidłowości uniemożliwiające wiarygodne zastosowanie tonometrii aplanacyjnej</li> <li>rozpoznanie astmy oskrzelowej lub POChP uniemożliwiające użycie miejscowych <math>\beta</math>-blokerów</li> </ul>				
komentarz					
* 6 chorych wykluczono z populacji ITT (B/T = 3, B = 1, T = 2), gdyż przerwali badanie przed pierwszą wizytą oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo leków.					



Cheng 2012				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przeгляд systematyczny i metaanaliza	badania RCT	>85% chorych z POAG lub OHT	<ul style="list-style-type: none"> <li>preparaty złożone zawierające tymolol: dorzolamid, brynzolamid, brymonidyna, latanoprost, travoprost, bimatoprost w połączeniu z tymololem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bezwzględna i względna średnia dobowa redukcja IOP</li> <li>bezwzględna i względna największa redukcja IOP</li> <li>bezwzględna i względna najmniejsza redukcja IOP</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				
<ul style="list-style-type: none"> <li>badania RCT wyszukiwano w bazach danych PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register za pomocą słów kluczowych <i>tymolol, dorzolamide, brinzolamide, brimonidine, latanoprost, travoprost, bimatoprost, glaucoma, ocular hypertension</i> oraz <i>randomized controlled trial</i> w okresie 01.01.1998-01.09.2011</li> </ul>				
komentarz				
-				

Beckers 2009				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przeгляд systematyczny	badania RCT	chorzy z OAG lub OHT	<ul style="list-style-type: none"> <li>połączenie brynzolamidu i tymololu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>średnia redukcja IOP, stopień dyskomfortu, preferencje pacjenta, zaburzenia oka (niewyraźne widzenie, podrażnienie oka, ból oka)</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				
<ul style="list-style-type: none"> <li>badania RCT opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub holenderskim w okresie od stycznia 1995 do lipca 2009 wyszukiwano w bazach danych MEDLINE, EMBASE oraz the Cochrane Controlled Trials Register</li> </ul>				
komentarz				
-				

B - brynzolamid; B/T - połączenie brynzolamidu i tymololu; D/T - połączenie dorzolamidu i tymololu; IOP - ciśnienie wewnątrzokowe (ang. *intraocular hypertension*); OAG - jaskra otwartego kąta przesączania (ang. *open-angle glaucoma*); OHT - nadciśnienie oczne (ang. *ocular hypertension*); POAG - pierwotna jaskra otwartego kąta przesączania (ang. *primary open-angle glaucoma*); RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. *chronic obstructive pulmonary disease*).

---

## Spis tabel

Tabela 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	16
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 29.11.2012 r. ....	21
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym w systemie bazy EMBASE ( <i>Biomedical Answers</i> ); dane na dzień 29.11.2012 r. ....	22
Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 29.11.2012 r. ....	24
Tabela 5. Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w przeglądzie systematycznym Cheng 2012.....	28
Tabela 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	33
Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.....	35
Tabela 8. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	36
Tabela 9. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.....	38
Tabela 10. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych.....	42
Tabela 11. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych cd.....	43
Tabela 12. Zestawienie punktów końcowych.....	44
Tabela 13. Chorzy, którzy nie ukończyli badania.....	46
Tabela 14. Ocena skuteczności B/T vs D/T – zestawienie wyników: chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg.....	49
Tabela 15. Ocena skuteczności B/T vs D/T – zestawienie wyników: chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg cd.....	49
Tabela 16. Ocena skuteczności B/T vs D/T – zestawienie wyników: stopień dyskomfortu.....	49
Tabela 17. Ocena skuteczności B/T vs D/T- zestawienie wyników: średni stopień dyskomfortu oraz preferencje pacjenta.....	50
Tabela 18. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe.....	51
Tabela 19. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych.....	54
Tabela 20. Wyniki metaanalizy B/T vs D/T – chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg.....	57

Tabela 21. Wyniki metaanalizy B/T vs D/T – stopień dyskomfortu.....	62
Tabela 22. Wyniki metaanalizy B/T vs D/T – średni stopień dyskomfortu.....	64
Tabela 23. Wyniki metaanalizy B/T vs D/T – preferencje pacjenta.....	65
Tabela 24. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe na początku badania w grupie B/T i B.....	67
Tabela 25. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe na początku badania w grupie B/T i B w wybranych ośrodkach.....	67
Tabela 26. Ocena skuteczności B/T vs B – zestawienie wyników: średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe.....	68
Tabela 27. Ocena skuteczności B/T vs B – zestawienie wyników: średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w wybranych ośrodkach.....	68
Tabela 28. Ocena skuteczności B/T vs B – zestawienie wyników: średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w wybranych ośrodkach cd.....	68
Tabela 29. Ocena skuteczności B/T vs B – zestawienie wyników: zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych.....	69
Tabela 30. Ocena skuteczności B/T vs B – zestawienie wyników: chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg.....	69
Tabela 31. Ocena skuteczności B/T vs B – zestawienie wyników: chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg cd.....	69
Tabela 32. Wyniki metaanalizy B/T vs B – średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe.....	71
Tabela 33. Wyniki metaanalizy B/T vs B – średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w wybranych ośrodkach.....	72
Tabela 34. Wyniki metaanalizy B/T vs B – zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych.....	75
Tabela 35. Wyniki metaanalizy B/T vs B – chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg.....	76
Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa B/T vs D/T – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane, zaburzenia smaku i zaburzenia oka.....	83
Tabela 37. Wyniki metaanalizy B/T vs D/T – zdarzenia niepożądane.....	84
Tabela 38. Wyniki metaanalizy B/T vs D/T – zaburzenia oka.....	86
Tabela 39. Wyniki metaanalizy B/T vs D/T – zaburzenia smaku.....	89
Tabela 40. Ocena skuteczności B/T vs B – zestawienie wyników: zaburzenia oka.....	91
Tabela 41. Ocena skuteczności B/T vs B – zestawienie wyników: zaburzenia oka cd.....	91
Tabela 42. Ocena skuteczności B/T vs B – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia i inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.....	91
Tabela 43. Wyniki metaanalizy B/T vs B – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	92
Tabela 44. Wyniki metaanalizy B/T vs B – zaburzenia oka.....	93
Tabela 45. Wyniki metaanalizy B/T vs B – inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.....	98
Tabela 46. Ocena skuteczności: B/T vs D/T – zestawienie wyników. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe po 6 miesiącach terapii.....	101

---

Tabela 47. Ocena skuteczności: B/T vs D/T – zestawienie wyników. Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych po 6 miesiącach terapii. ....	101
Tabela 48. Ocena skuteczności: B/T vs D/T – zestawienie wyników.....	102
Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs D/T – zestawienie wyników.....	104
Tabela 50. Ocena skuteczności: B/T vs B – zestawienie wyników. ....	106
Tabela 51. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B – zestawienie wyników.....	107
Tabela 52. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE. ....	119
Tabela 53. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu. ....	133

## Spis rysunków

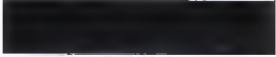
Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM/PRISMA).....	30
Rysunek 2. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe.....	52
Rysunek 3. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe – wartości początkowe oraz połączone wyniki z poszczególnych wizyt w 2 tygodniu oraz 3, 6, 9, 12 miesiącu.....	53
Rysunek 4. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg o godzinie 8.....	55
Rysunek 5. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg o godzinie 10.....	56
Rysunek 6. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg o godzinie 16.....	56
Rysunek 7. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RR).....	58
Rysunek 8. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RD).....	59
Rysunek 9. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RR) cd.....	60
Rysunek 10. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RD) cd.....	61
Rysunek 11. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Stopień dyskomfortu (RR).....	63
Rysunek 12. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Stopień dyskomfortu (RD).....	64
Rysunek 13. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Średni stopień dyskomfortu (MD).....	65
Rysunek 14. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Preferencje pacjenta (RR).....	66
Rysunek 15. Ocena skuteczności: B/T vs D/T. Preferencje pacjenta (RD).....	66
Rysunek 16. Ocena skuteczności: B/T vs B. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (mmHg) w poszczególnych grupach i badanych punktach czasowych.....	70
Rysunek 17. Ocena skuteczności: B/T vs B. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (MD).....	71
Rysunek 18. Ocena skuteczności: B/T vs B. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w wybranych ośrodkach (MD).....	73
Rysunek 19. Ocena skuteczności: B/T vs B. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w wybranych ośrodkach (MD) cd.....	74
Rysunek 20. Ocena skuteczności: B/T vs B. Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych (MD).....	75
Rysunek 21. Ocena skuteczności: B/T vs B. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RR).....	77

---

Rysunek 22. Ocena skuteczności: B/T vs B. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RD).....	78
Rysunek 23. Ocena skuteczności: B/T vs B. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RR) cd.....	79
Rysunek 24. Ocena skuteczności: B/T vs B. Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg (RD) cd.....	80
Rysunek 25. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs D/T. Zdarzenia niepożądane (RR).....	84
Rysunek 26. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs D/T. Zdarzenia niepożądane (RD).....	85
Rysunek 27. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs D/T. Zaburzenia oka (RR).....	87
Rysunek 28. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs D/T. Zaburzenia oka (RD).....	88
Rysunek 29. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs D/T. Zaburzenia smaku (RR).....	89
Rysunek 30. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs D/T. Zaburzenia smaku (RD).....	89
Rysunek 31. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).....	92
Rysunek 32. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	92
Rysunek 33. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Zaburzenia oka (RR).....	94
Rysunek 34. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Zaburzenia oka (RD).....	95
Rysunek 35. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Zaburzenia oka (RR) cd.....	96
Rysunek 36. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Zaburzenia oka (RD) cd.....	97
Rysunek 37. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (RR).....	99
Rysunek 38. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B. Inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (RD).....	100

## Piśmiennictwo

- <sup>1</sup> Krajewska M. Epidemiologia i czynniki ryzyka w jaskrze pierwotnej. *Przewodnik Lekarza* 2002;5;1/2;88-89.
- <sup>2</sup> Czechowicz-Janicka K. Strategia leczenia jaskry. *Przew Lek* 2005; 8: 31-36.
- <sup>3</sup> Nizankowska MH, Muzyka-Woźniak M, Oficjalska-Młyńczak J. Nowe trendy diagnostyczne i terapeutyczne w okulistyce. *Przew Lek* 2008; 1: 172-183.
- <sup>4</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Uchwała nr 40/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych trawoprostu z timololem (DuoTrav®) w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których nie uzyskuje się wystarczającej odpowiedzi po stosowaniu miejscowych leków  $\beta$ -adrenolitycznych lub analogów prostaglandyn.
- <sup>5</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Stanowisko nr 48/14/2009 z dnia 6 lipca 2009r. w sprawie finansowania ze środków publicznych tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania oraz nadciśnienia ocznego.
- <sup>6</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 22/2011 z dnia 28 marca 2011r. w sprawie finansowania ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu nadciśnienia ocznego bądź jaskry z otwartym kątem przesączania.
- <sup>7</sup> Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. [stan na 12 grudnia 2012].
- <sup>8</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- <sup>9</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1.4 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- <sup>10</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- <sup>11</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- <sup>12</sup> Lenarczyk E, Wrona W, Graczyk K, Niewada M. Brynzolamid/tymolol (Azarga®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2012.
- <sup>13</sup> European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/> [14.12.2012 r.]
- <sup>14</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [14.12.2012 r.]
- <sup>15</sup> Azarga: Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000960/WC500029827.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000960/WC500029827.pdf) [12.12.2012]
- <sup>16</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) <http://www.urpl.gov.pl/> [17.12.2012].
- <sup>17</sup> Cosopt®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://leki.urpl.gov.pl/files/Cosopt.pdf> [12.12.2012].



---

  
<sup>18</sup> Rossi GC, Pasinetti GM, Sandolo F, Bordin M, Bianchi PE. From dorzolamide 2%/timolol 0.5% to brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination: a 6-month, multicenter, open-label tolerability switch study. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Nov;12(16):2425-31.

<sup>19</sup> Auger GA, Raynor M, Longstaff S. Patient perspectives when switching from Cosopt® (dorzolamide-timolol) to Azarga™ (brinzolamide-timolol) for glaucoma requiring multiple drug therapy. *Clinical Ophthalmology*. 2012;6:2059-2062.

<sup>20</sup> Rossi GC, Tinelli C, Pasinetti GM, Fusetti M, Pallavicini C, Stringa M, Vacchi S, Stringa F, Bianchi PE. Signs and symptoms of ocular surface status in glaucoma patients switched from timolol 0.5% to brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination: a 6-month efficacy and tolerability, multicenter, open-label prospective study. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Apr;12(5):685-90.

<sup>21</sup> Scottish Medicines Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [12.12.2012].

<sup>22</sup> Haute Autorité de Santé. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j\\_5/accueil](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil) [12.12.2012].

<sup>23</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.cadth.ca> [12.12.2012].

<sup>24</sup> Atkins D, Best D, Briss PA i wsp.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;19(328):1490.