



IGNORANTIA NOCET

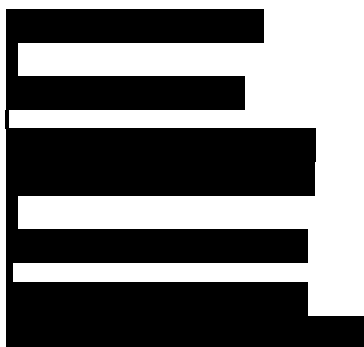
Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej)

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AbbVie Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 12.06.2017 r.



Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opis przeglądu systematycznego; ⊗ Opracowywanie wyników; ⊗ Kontrola obliczeń i opis wyników; ⊗ Ocena jakości badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Podsumowanie i dyskusja.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie i opis wyników; ⊗ Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa.

W dniu 12 czerwca 2017 roku analiza kliniczna została zaktualizowana i zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4351.6.2017.JM.KP.PEC.3. Pierwotnie analiza została zakończona 27 września 2016 roku.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	23
2. Metodyka.....	24
3. Przegląd systematyczny	27
3.1. Źródła danych	27
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	28
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	28
3.3.1. Strategia wyszukiwania	28
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	29
3.3.3. Badania włączone	31
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	33
3.4.1. Strategia wyszukiwania	33
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	34
3.4.3. Badania włączone	36
3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora	41
3.5.1. Strategia wyszukiwania	41
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	42
3.5.3. Badania włączone	43
3.6. Ocena jakości badań.....	45

3.7. Włączone badania pierwotne	46
3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	46
3.7.2. Punkty końcowe	51
3.7.3. Ocena w skali GRADE	64
3.7.4. Ekstrakcja danych	64
3.7.5. Ocena jakości informacji	65
3.7.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	68
3.8. Ocena skuteczności adalimumabu w porównaniu z BSC	72
3.8.1. Niepowodzenie leczenia.....	73
3.8.2. Stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka.....	90
3.8.3. Przymglenie ciała szklistego.....	93
3.8.4. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku	96
3.8.5. Czas do wystąpienia obrzęku plamki w badaniu OCT	103
3.8.6. Centralna grubość siatkówki.....	105
3.8.7. Wynik kwestionariusza funkcji wzrokowych.....	108
3.8.8. Kontrola choroby	112
3.8.9. Nieobecność w pracy z powodu choroby.....	115
3.9. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z BSC	117
3.9.1. Zgon.....	118
3.9.2. Działania niepożądane	120
3.9.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	122
3.9.4. Zdarzenia niepożądane.....	133

3.9.5. Przeciwciała przeciwko ADA	144
3.10. Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu (badanie <i>VISUAL III</i>)	146
3.10.1. Niepowodzenie leczenia	147
3.10.2. Kontrola choroby	150
3.10.3. Brak nowych aktywnych zmian zapalnych w obu oczach	150
3.10.4. Stopień nacieków komórkowych $\leq 0,5$ w obu oczach	151
3.10.5. Stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$ w obu oczach	154
3.10.6. BCVA	155
3.10.7. Zastosowanie układowych kortykosteroidów	155
3.10.8. Wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych	156
3.11. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	157
3.12. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa	160
3.12.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	160
3.12.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentów <i>EPAR 2016</i> oraz <i>CHMP 2016</i>	163
3.12.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2017</i>	164
3.12.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	170
3.12.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu <i>URPLW MiPB 2008</i>	182
3.12.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports	182
3.12.7. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC	183
4. Ograniczenia	186
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	187

6. Dyskusja	197
7. Załączniki	204
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	204
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	207
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	211
7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	212
7.4.1. Badanie <i>VISUAL I</i>	212
7.4.2. Badanie <i>VISUAL II</i>	219
7.4.3. Badanie <i>VISUAL III</i>	225
7.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	227
7.6. Skale oceny jakości badań	244
7.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	248
7.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	248
8. Spis tabel	251
9. Spis rysunków	255
10. Bibliografia.....	256

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – obszar pod krzywą
BCVA	ang. <i>best corrected visual acuity</i> – najlepsza skorygowana ostrość wzroku
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHMP	ang. <i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DMARD	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby o podłożu reumatycznym
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPAR	ang. <i>European public assessment reports</i> – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ETDRS	ang. <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> – badania nad wczesnym leczeniem retinopatii cukrzycowej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IGRA	ang. <i>interferon-γ release assays</i> – test wydzielania interferonu gamma
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IRIS	ang. <i>immune reconstitution inflammatory syndrome</i> – zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key word</i> – słowa kluczowe

Skrót	Rozwinięcie
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NEI	ang. <i>National Eye Institute</i> – Narodowy Instytut Oka
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OCT	ang. <i>optical coherence tomography</i> – optyczna tomografia komputerowa
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PPD	ang. <i>purified protein derivative</i> – oczyszczona pochodna białkowa; test skórny stosowany do ustalenia, czy dana osoba choruje na gruźlicę
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR/PBRER	ang. <i>Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych/ okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PUVA	ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> – fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów
RCT	ang. <i>randomised controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RZS	Reumatoidalne Zapalenie Stawów
s.c.	łac. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe

Skrót	Rozwinięcie
SUN	ang. <i>Standardization of Uveitis Nomenclature</i> – standaryzacja nomenklatury zapaleń błony naczyniowej
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEGF	ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
VFQ	ang. <i>Visual Function Questionnaire</i> – kwestionariusz funkcji wzrokowych
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WPAI-SHP	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment – Specific Health Problem Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny produktywności i upośledzenia codziennej aktywności
ZBN	zapalenie błony naczyniowej

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Humira® (ADA, adalimumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych¹, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego, z co najmniej jedną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej wykonano przegląd systematyczny zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorów I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

¹ Zgodnie z wnioskowaniem przedstawionym w Analizie problemu decyzyjnego, populacja chorych wyszczególniona dodatkowo w zapisach programu lekowego (tj. populacja chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia steroidowego i immunosupresyjnego po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, chorych, u których konieczne jest odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem leków immunosupresyjnych), stanowi w rzeczywistości jedynie podgrupę chorych z populacji rejestracyjnej dla produktu leczniczego Humira®

Populację docelową w ramach niniejszego opracowania stanowią dorośli chorzy na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (ZBN) (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych.

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego*, produkt leczniczy Humira® (adalimumab) wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, chorych, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe. We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach *Programu lekowego leczenia zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa*. W czasie konsultacji zapisów programu lekowego, w kryteriach kwalifikacji chorych do programu oprócz populacji chorych zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Humira® wyszczególniono dodatkową populację chorych tj. chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia steroidowego i immunosupresyjnego po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, chorych, u których konieczne jest odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem leków immunosupresyjnych. Zgodnie z wnioskowaniem przedstawionym w *Analizie problemu decyzyjnego* dodatkowa populacja chorych stanowi jedynie podgrupę chorych z populacji, w której wskazanie rejestracyjne otrzymał produkt leczniczy Humira®. W związku z powyższym w dalszych rozdziałach niniejszego raportu przedstawiono analizę dla populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Humira®. Należy jednak podkreślić, że wyniki niniejszej analizy odnoszą się do całej wnioskowanej populacji docelowej (zgodnej z zapisami programu lekowego).

Na podstawie analizy wytycznych i rekomendacji stwierdzono, iż w analizowanej populacji chorych komparatorem dla produktu leczniczego Humira® jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*) w ramach, którego podaje się leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid oraz metotreksat). Zasadność

wyboru komparatora potwierdza opinia ekspertów przedstawiona w wydanym w 2016 roku przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) raporcie oceniającym lek Humira®. Zgodnie z tą opinią produkt leczniczy Humira® powinien być stosowany w ramach II linii leczenia, jako środek ograniczający stosowanie kortykosteroidów, których długotrwałe stosowanie jest ograniczone z uwagi na występowanie działań niepożądanych. [REDACTED]

[REDACTED] Mimo iż celem wdrożenia terapii adalimumabem jest ograniczenie stosowania kortykosteroidów, jako drugi komparator w analizie, zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, wskazano kontynuację uprzednio stosowanego leczenia steroidowego.

W ramach I etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych, metaanaliz) spełniających kryteria włączenia do analizy, dlatego zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu (badania pierwotne).

W ramach II etapu przeglądu odnaleziono dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie badania III fazy, *VISUAL I* (publikacja *Jaffe 2016*) i *VISUAL II* (publikacja *Nguyen 2016*), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ADA względem BSC. W badaniu *VISUAL I* uczestniczyli dorośli chorzy na nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), aktywne mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie prednizonu w dawce wynoszącej od 10 do 60 mg/dobę lub jego ekwiwalentu. W badaniu *VISUAL II* uczestniczyli natomiast dorośli chorzy na nieaktywne, steroidozależne nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), wymagający stosowania prednizonu w dawce od 10-35 mg/dobę (lub jego ekwiwalentu). W dokumencie *EMA 2016* wskazano, że zastosowanie w badaniu *VISUAL I* w obu badanych grupach wysokiej dawki stosowanego doustnie prednizonu, w celu uzyskania wczesnej kontroli nad stanem zapalnym, a także zastosowanie w obu badaniach redukcji początkowej dawki kortykosteroidów (stosowanych doustnie i miejscowo) oraz zastosowanie leczenia immunosupresyjnego jest zgodne z ogólnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia ZBN. Ze względu na konstrukcję badań grupy badaną i kontrolną w badaniach włączonych do analizy określono odpowiednio jako

ADA+BSC i PLC²+BSC. Należy jednak pamiętać, że w rzeczywistości w badaniach włączonych do analizy wykonano porównanie z BSC.

W analizie wykorzystano także dodatkowe wyniki do badań *VISUAL I* i *VISUAL II* przedstawione w:

- ⊗ abstraktach konferencyjnych (*Brezin 2015, Sheppard 2015, Brezin 2016*);
- ⊗ dokumentach *EMA 2016, FDA (ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) 2017* i *Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Humira®*;
- ⊗ rejestrze The U.S. National Institutes of Health tj. NCT01138657 i NCT01124838;
- ⊗ rejestrze EU Clinical Trials Register tj. ECT 2009-016095-68 i ECT 2009-016008-22.

Ponadto od Zamawiającego otrzymano: postery konferencyjne *Nguyen 2015* i *Vijay 2015* zawierające dodatkowe dane do badań włączonych do analizy.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji włączono następujące dokumenty: *ChPL Humira®*, dokument *EMA 2016*, dokument CHMP³ z 2016 roku, dokument EPAR⁴ z 2016 roku, 17 komunikatów PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii*), dokument *FDA 2017*, dane z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, komunikat Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLMWiPB) z 2008 roku, dane ze strony internetowej WHO UMC (ang. *World Health Organization Monitoring Centre – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków*). Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano streszczenie dokumentu PSUR⁵, który uwzględniono w rozdziale dotyczącym oceny stosunku korzyści do ryzyka.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono po 1 rekordzie w każdym z rejestrów, dotyczącym nieopublikowanego, jednoramiennego, otwartego badania *VISUAL*

² placebo

³ ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi*

⁴ ang. *European public assessment reports – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające*

⁵ ang. *Periodic Safety Update Report – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych*

III, stanowiącego fazę przedłużoną badań *VISUAL I* i *VISUAL II*. W głównych bazach informacji medycznej nie odnaleziono żadnej pełnotekstowej publikacji przedstawiającej dane z badania *VISUAL III*. We włączonym do analizy dokumencie *EMA 2016* oraz odnalezionym abstrakcie konferencyjnym *Suhler 2016* przedstawiono jednak dane dotyczące metodyki i wstępne wyniki z badania *VISUAL III*, dlatego też zdecydowano o włączeniu badania *VISUAL III* do analizy i przedstawieniu danych z tego badania w niniejszym raporcie w osobnym rozdziale⁶. Opis metodyki badania *VISUAL III* uzupełniono danymi z protokołu otrzymanego od Zamawiającego.

W ramach III etapu przeglądu systematycznego poszukiwano badań pierwotnych umożliwiających wykonanie porównania skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu względem komparatora ██████████ tj. kontynuacji leczenia steroidowego. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnego badania, gdyż żadna z odnalezionych publikacji nie spełniała kryteriów włączenia do analizy.

Skuteczność kliniczna

Wyniki uzyskane w badaniach *VISUAL I* oraz *VISUAL II* wskazują, iż stosowanie adalimumabu u chorych z populacji docelowej umożliwia uzyskanie wczesnej oraz trwałej kontroli choroby po zaprzestaniu stosowania kortykosteroidów. U leczonych adalimumabem chorych z aktywnym oraz nieaktywnym ZBN ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia uległo zmniejszeniu, a czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia został w sposób istotny statystycznie wydłużony.

W badaniu *VISUAL I* mediana czasu do wystąpienia **niepowodzenia leczenia** ogółem wynosiła 5,6 miesięcy w grupie stosującej adalimumab oraz 3 miesiące w grupie kontrolnej. W badaniu *VISUAL II* mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 8,3 miesiące w grupie kontrolnej. W grupie badanej mediana ta była niemożliwa do oszacowania, ponieważ u ponad 50% chorych stosujących ADA+BSC nie odnotowano niepowodzenia leczenia. W badaniu *VISUAL II* i *VISUAL I* w porównaniu do chorych

⁶ w głównych bazach informacji medycznej do badania *VISUAL III* zamieszczono jedynie abstrakt konferencyjny. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy powinny zostać włączone jedynie abstrakty konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki do pełnotekstowych publikacji włączonych do analizy. Uznano jednak, że badanie *VISUAL III*, stanowiące przedłużenie włączonych do analizy badań *VISUAL I* i *VISUAL II* powinno zostać włączone do analizy

stosujących wyłącznie BSC, u leczonych adalimumabem chorych z aktywnym oraz nieaktywnym ZBN ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia uległo istotnemu statystycznie zmniejszeniu a czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia został istotnie wydłużony. Wyniki analizy wrażliwości w obu badaniach włączonych do analizy są spójne z wyniki analizy dla populacji ogólnej. W przypadku analizy w podgrupach w badaniu *VISUAL I* istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia w grupie badanej niż w kontrolnej wykazano w przypadku chorych, u których występowało idiopatyczne ZBN oraz chorych, którzy nie stosowali terapii immunomodulującej w chwili rozpoczęcia badania. Wyniki analizy w podgrupach w badaniu *VISUAL II* wskazują, iż istotnej statycznie różnicy między grupami dla czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia nie wykazano jedynie u chorych, którzy nie stosowali terapii immunomodulującej w chwili rozpoczęcia badania. Częstość występowania niepowodzenia leczenia ogółem była w obu analizowanych badaniach większa w grupie kontrolnej niż w grupie badanej, a różnice między grupami były istotne statystycznie. Niska wartość parametru NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W badaniu *VISUAL I* u chorych z aktywnym ZBN odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść adalimumabu w porównaniu z grupą grupą stosującą PLC+BSC w zakresie **zmiany stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka, stopnia przymglenia ciała szklistego, najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) oraz zmiany centralnej grubości siatkówki**. W badaniu *VISUAL II* dla wymienionych powyżej punktów końcowych także odnotowano korzystniejsze wyniki w przypadku chorych stosujących adalimumab, jednak różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy stosującej ADA) wykazano w badaniu *VISUAL I* w przypadku zmniejszenia wyniku BCVA o 5-9 liter (oko lewe) oraz zwiększenia wyniku BCVA o co najmniej 5 liter (oko prawe i lewe, do 80 tygodni okresu obserwacji).

Mediana czasu do wystąpienia **obrzęku plamki** widocznego w badaniu optycznej koherentnej tomografii wynosiła w badaniu *VISUAL I* 11,1 miesiąca w grupie stosującej ADA+BSC oraz 6,2 miesiąca w grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia obrzęku plamki było większe u chorych w grupie kontrolnej niż w grupie badanej. W badaniu *VISUAL II* oszacowanie mediany czasu do wystąpienia obrzęku plamki u chorych bez obrzęku plamki na

początku badania było niemożliwe gdyż w badaniu wystąpiła zbyt mała liczba zdarzeń. Ryzyko wystąpienia obrzęku płamki u chorych bez obrzęku płamki na początku badania było o 25% mniejsze w grupie ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

W badaniu *VISUAL I* wykazano, że u chorych z aktywną postacią ZBN zastosowanie terapii adalimumabem wpływa także na istotną **poprawę funkcji wzrokowych**. U chorych na nieaktywne ZBN w badaniu *VISUAL II* zarówno dla wyniku ogółem jak i dla większości domen kwestionariusza funkcji wzrokowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej wykazano w przypadku domeny widzenia ogółem oraz zdrowia psychicznego. Należy jednak zauważyć, że dla wyniku ogółem oraz widzenia z dalekiej odległości i bólu gałki ocznej, średnia zmiana wyniku była większa w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. Pozwala to wnioskować o pozytywnym wpływie adalimumabu na związaną z jakością życia poprawę funkcji wzrokowych.

W badaniu *VISUAL I* i *VISUAL II* **wyciszenie komórek zapalnych i brak stanu zapalnego** odnotowano u większego odsetka chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Dla oceny w 52. tygodniu badania wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami. W badaniu *VISUAL I* w grupie chorych stosujących adalimumab odnotowano także istotnie większą redukcję nieobecności w pracy związanej z ZBN w porównaniu do chorych w grupie kontrolnej.

Bezpieczeństwo

W badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* odnotowano wystąpienie po 1 przypadku zgonu w grupie stosującej ADA+BSC. Nie odnotowano wystąpienia zgonu w grupach kontrolnych. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu *VISUAL I* **ciężkie zdarzenia niepożądane** ogółem wystąpiły u 13,4% chorych w grupie stosującej ADA+BSC i u 4,2% chorych w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Dla częstości występowania żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach poszczególnych kategorii nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami. W badaniu *VISUAL II* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 6,1% chorych w grupie stosującej ADA+BSC i u 7,7% chorych w grupie kontrolnej (brak istotnej statystycznie różnicy między grupami). Dla częstości występowania żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w

ramach poszczególnych kategorii nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W badaniu *VISUAL I* odnotowano wystąpienie większej liczby **zdarzeń niepożądanych** potencjalnie związanych z leczeniem oraz wystąpienie większej liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. W grupie ADA+BSC i PLC+BSC odnotowano odpowiednio 657 zdarzeń i 430 zdarzeń (w tym odpowiednio 161 i 55 zdarzeń było w opinii badacza prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem). W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych w badaniu *VISUAL I* najczęściej zgłaszano reakcje w miejscu podania i reakcje alergiczne.

W badaniu *VISUAL II* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 67,2% chorych w grupie stosującej ADA+BSC i u 60,0% chorych w grupie kontrolnej. Dla częstości występowania zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach poszczególnych kategorii nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami. Jedynie zakażenie górnych dróg oddechowych, ból stawów, ból kończyn, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej występowały znamienne statystycznie częściej u chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

W badaniu *VISUAL I* **przeciwciała przeciwko ADA** u chorych, u których zastosowano co najmniej 1 dawkę ADA odnotowano jedynie w 4 przypadkach. W badaniu *VISUAL II* przeciwciała stwierdzono u 8 chorych stosujących ADA. W dokumencie *ChPL 2017* wskazano, że nie stwierdza się wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ADA+BSC (badanie *VISUAL III*)

Badanie *VISUAL III* to trwające, otwarte badanie kliniczne, stanowiące przedłużenie badań *VISUAL I* i *VISUAL II*. Do badania *VISUAL III* włączono chorych, u których odnotowano uprzednio niepowodzenie leczenia oraz chorych, którzy uczestniczyli w badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* aż do czasu ich zakończenia. Wyniki badania *VISUAL III* wskazują, że długoterminowe stosowanie terapii ADA pozwala zmniejszyć stan zapalny i obniżyć dawkę stosowanych kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej, a profil bezpieczeństwa ADA w ocenie długoterminowej jest spójny z profilem przedstawionym w badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* oraz profilem dla innych wskazań ADA.

W badaniu *VISUAL III* mediana czasu do wystąpienia **niepowodzenia leczenia** nie została osiągnięta u chorych z nieaktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania *VISUAL III*. W czasie 174 tygodni okresu obserwacji, niepowodzenie leczenia ogółem stwierdzono w przypadku 12,5% chorych z nieaktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania *VISUAL III*. Wśród przyczyn niepowodzenia leczenia w tej podgrupie chorych u 5,5% stwierdzono wystąpienie nacieków komórkowych w komorze przedniej oka, zaś u 4,7% chorych zmniejszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku. W przypadku chorych z aktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania *VISUAL III*, mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 12,5 miesiąca. Niepowodzenie leczenia w czasie 222. tygodni okresu obserwacji stwierdzono w przypadku 54,3% chorych. Przyczyną niepowodzenia leczenia było powstanie aktywnych zmian zapalnych u 10,7% chorych, wystąpienie nacieków komórkowych u 17,3% chorych, przymglenie ciała szklistego u 23,0% chorych oraz zmniejszenie ostrości widzenia u 14,8% chorych.

W czasie 174 tygodni badania *VISUAL III*, w podgrupie chorych z nieaktywną postacią ZBN, odsetek chorych, u których w obu oczach występował **stopień nacieków komórkowych $\leq 0,5$** był wysoki (92-100%). W przypadku chorych z aktywną postacią ZBN, od 12. do 222. tygodnia trwania badania *VISUAL III* odnotowano zwiększenie odsetka chorych, u których w obu oczach występował stopień nacieków komórkowych $\leq 0,5$, do wartości powyżej 81%. W podgrupie chorych z nieaktywną postacią ZBN, odsetek chorych, u których w obu oczach występował **stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$** był wysoki (80-100%). W przypadku chorych z aktywną postacią ZBN, od 8. do 222. tygodnia trwania badania odnotowano zwiększenie odsetka chorych, u których w obu oczach występował stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$, do wartości powyżej 78%.

W przypadku 52% z aktywną postacią ZBN, u których nie zastosowano kortykosteroidów w ramach leczenia wspomagającego, w 8. tygodniu trwania badania *VISUAL III* osiągnięto **kontrolę choroby**.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W raporcie oceniającym dla produktu leczniczego Humira®, wydanym przez EMA w 2016 roku, wskazano, że do obecnie rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Humira® należą: ciężkie zakażenia, w tym zapalenie uchyłków jelita i zakażenia oportunistyczne, wznowa zakażenia wirusowego zapalenia wątroby typu B, zapalenie trzustki, chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy, białaczka, nowotwór skóry inny niż czerniak, czerniak, rak z komórek Merkla, choroby demielinizacyjne (stwardnienie rozsiane, zespół Guillaina i

Barrégo, zapalenie nerwu wzrokowego), reakcje immunologiczne (toczniępodobne, alergiczne), sarkoidoza, zastoinowa niewydolność krążenia, zawał serca, udar mózgu, śródmiąższowa choroba płuc, zatorowość płucna, zapalenie naczyń skóry, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy, pogorszenie i powstawanie nowych ognisk łuszczycy, zaburzenia hematologiczne, perforacja jelita, zwężenie jelit w chorobie Leśniowskiego-Crohna, niewydolność wątroby i inne choroby wątroby, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, błędy medyczne i niewłaściwa administracja.

W otrzymanym od Zamawiającego raporcie PSUR, obejmującym ocenę w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2015 roku, wskazano, że nowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa podtrzymują zidentyfikowane korzyści ze stosowania ADA w zarejestrowanych wskazaniach, a stosunek korzyści do zagrożeń dla ADA pozostaje korzystny.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W dokumentach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji wskazano na następujące zidentyfikowane zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Humira®: zakażenia (w tym gruźlica i zakażenia oportunistyczne), zaburzenia neurologiczne, choroby demielinizacyjne, nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne, reakcje hematologiczne, zastoinowa niewydolność serca, reakcje autoimmunizacyjne. Ponadto wskazano na następujące zidentyfikowane zagrożenia potencjalnie związane ze stosowaniem produktu leczniczego Humira®: zapalenie naczyń, inne nowotwory niż chłoniak, stwardnienie zanikowe boczne, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii. Należy jednak zaznaczyć, że CHMP uznał, że korzyści ze stosowania adalimumabu przewyższają ryzyko.

WNIOSKI

Nieinfekcyjne zapalenie części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej jest chorobą autoimmunologiczną, w patogenezie, której czynnik martwicy nowotworów alfa odgrywa kluczową rolę. ZBN należy do grupy chorób zagrażających utratą wzroku (szacuje się, że ZBN jest przyczyną 10-15% przypadków utraty wzroku u krajach zachodnich). Podstawę leczenia stanowią kortykosteroidy, jednak stosowanie ich związane z licznymi działaniami niepożądanymi. Chorzy na nieinfekcyjne ZBN są narażeni na wystąpienie powikłań w przypadku niekontrolowanego stanu zapalnego lub na wystąpienie działań niepożądanych w przypadku stosowania przewlekłej terapii steroidowej. Dlatego też u chorych

na ZBN istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia skutecznie działającej terapii, umożliwiającej zmniejszenie dawki steroidów. Oporność na terapię steroidową lub stroidozależność dotyczą niemałej grupy chorych na ZBN (zgodnie z szacunkami od 254 do 515 chorych). Mechanizm działania adalimumabu polega na jego swoistym wiązaniu się z czynnikiem TNF (ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów) oraz neutralizacji biologicznej czynności TNF.

Przedstawione w niniejszym raporcie wyniki wskazują, iż adalimumab stanowi skutecznie działającą opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych.

W dokumencie *EMA 2016* wskazano, że zaproponowane wskazanie rejestracyjne dla ADA jest właściwe, gdyż lek wykazuje potwierdzoną skuteczność w II linii leczenia chorych na ZBN (terapia pozwalająca na zmniejszenie dawki kortykosteroidów). Takie umiejscowienie ADA w schemacie terapeutycznym jest także właściwe pod względem profilu bezpieczeństwa ADA.

Adalimumab nie tylko powoduje znaczne wydłużenie czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia, ale również ogranicza występowanie zagrażających utracie wzroku, objawów stanu zapalnego błony naczyniowej, np. przymglenia ciała szklistego. Wykazuje on korzystny wpływ w zakresie szybkiej kontroli stanu zapalnego, ograniczenia nawrotów choroby oraz możliwości redukcji dawki i czasu stosowania kortykosteroidów a także ograniczenia wpływu choroby na pogorszenie ostrości widzenia. Co ważne lek Humira® poprawia także jakość życia chorych, ponieważ chory może wykonywać zastrzyki podskórne samodzielnie w domu, bez konieczności odbywania wizyt w ośrodku zdrowia. Zmniejsza on także częstość nieobecności w pracy w związku z chorobą, co przekłada się na zmniejszenie kosztów pośrednich.

Obserwowana w badaniu *VISUAL I* różnica w medianie czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia jest według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2016* istotna klinicznie choć umiarkowana. Mimo iż całkowita różnica w częstości występowania niepowodzenia leczenia u chorych na aktywne i nieaktywne ZBN wynosiła odpowiednio 24% i 15,8%, to należy zauważyć, że w badaniach uczestniczyli chorzy z trudną do leczenia postacią ZBN. Punkt

końcowy niepowodzenie leczenia był niezwykle złożony (4 kryteria, wysoka czułość oceny) a do stwierdzenia niepowodzenia leczenia wystarczyło spełnienie 1 z 4 kryteriów w 1 oku. Ponadto zastosowany w badaniu schemat redukcji dawki kortykosteroidów był dosyć agresywny. Wstępne wyniki trwającego badania *VISUAL III* wskazują, iż u włączonych do badania chorych z niepowodzeniem leczenia, odnotowano następnie długi okres kontroli choroby z medianą czasu do wystąpienia kolejnego zaostrzenia choroby wynoszącą 12,5 miesiąca. Długoterminowe stosowanie terapii ADA pozwala zmniejszyć stan zapalny i obniżyć dawkę stosowanych kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej, a profil bezpieczeństwa produktu Humira® jest spójny z określonym uprzednio dla innych wskazań.

W opinii CHMP mimo braku dowodów z badań klinicznych, nie ma przesłanek wskazujących na odmienną skuteczność czy bezpieczeństwo produktu leczniczego Humira® u chorych, u których zastosowanie leków steroidowych nie jest właściwe. Dlatego też CHMP uznał za zasadne rozszerzenie wskazania dla produktu leczniczego Humira® o tę populację chorych.

Mimo iż w ramach niniejszej analizy nie odnaleziono badań umożliwiających wykonanie porównania ocenianej interwencji względem kontynuacji leczenia steroidowego w analizowanej populacji docelowej, nie powinno to stanowić ograniczenia analizy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne przedstawione w *Analizie problemu decyzyjnego*, wskazują bowiem na zasadność zastosowania w analizowanej populacji chorych kolejnej linii leczenia tj. leków immunosupresyjnych lub leków biologicznych. Długotrwałe stosowanie leków steroidowych jest niewskazane z uwagi na liczne działania niepożądane związane z tą terapią. W analizie wykonano porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu względem BSC, utożsamianego z leczeniem immunosupresyjnym, czyli terapią zalecaną przez wytyczne kliniczne w analizowanej populacji chorych.

Podsumowując, zasadnym jest stosowanie leku Humira® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną metodę leczenia chorych na nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, tylnej lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów

lub odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* [18] celem analizy klinicznej dla leku Humira® (adalimumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych⁷, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)*, produkt leczniczy Humira® (adalimumab) wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (ZBN) (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, chorych, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe [2]. We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach *Programu lekowego leczenie zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa*. W czasie konsultacji zapisów programu lekowego, w kryteriach kwalifikacji chorych do programu oprócz populacji chorych zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Humira® wyszczególniono dodatkową populację chorych tj. chorych, u których stwierdzono

⁷ Zgodnie z wnioskowaniem przedstawionym w Analizie problemu decyzyjnego, populacja chorych wyszczególniona dodatkowo w zapisach programu lekowego (tj. populacja chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia steroidowego i immunosupresyjnego po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, chorych, u których konieczne jest odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem leków immunosupresyjnych), stanowi w rzeczywistości jedynie podgrupę chorych z populacji rejestracyjnej dla produktu leczniczego Humira®

niewystarczającą odpowiedź na terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia steroidowego i immunosupresyjnego po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, chorych, u których konieczne jest odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem leków immunosupresyjnych. Zgodnie z wnioskowaniem przedstawionym w *Analizie problemu decyzyjnego* dodatkowa populacja chorych stanowi jedynie podgrupę chorych z populacji, w której wskazanie rejestracyjne otrzymał produkt leczniczy Humira® [11]. W związku z powyższym w dalszych rozdziałach niniejszego raportu przedstawiono analizę dla populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Humira®. Należy jednak podkreślić, że wyniki niniejszej analizy odnoszą się do całej wnioskowanej populacji docelowej (zgodnej z zapisami programu lekowego).

2. Metodyka

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

- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊕ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

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

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊕ wskazania źródeł finansowania badania;
-

-
- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [11], stanowiącym swoisty protokół dla niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

- ⊕ Medline (przez Pubmed);
- ⊕ Embase (przez Ovid);
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

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

Celem uzupełnienia dowodów naukowych odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej, na stronach internetowych EMA, FDA i w rejestrach badań klinicznych poszukiwano dodatkowych danych do badań włączonych do analizy w II etapie przeglądu.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁸ (ADRReports, ang. *European database of suspected*

⁸ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

adverse drug reaction reports), FDA, URPLW MiPB i WHO UMC (ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków). Dane pochodzące z tych źródeł stanowiły uzupełnienie analizy bezpieczeństwa.

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

Zwrócono się z prośbą do Zamawiającego o udostępnienie okresowego raportu PSUR/PBRER (ang. *Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych/ okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka) oraz dodatkowych danych do badań włączonych w II etapie przeglądu.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■, ■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 3.3.2 i 3.4.2.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji (zapalenie błony naczyniowej oka) oraz interwencji badanej (adalimumab, Humira®). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania pierwotne i wtórne – na tym etapie rozpatrywano jedynie badania wtórne). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas

przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładek dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL⁹).

Aby zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy i zaimplementowania ich do strategii, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, a także z wykorzystaniem słowa kluczowego odnoszącego się do populacji docelowej (zapalenie błony naczyniowej oka), aby zwiększyć swoistość strategii.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁰ z metaanalizami lub bez nich) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie

⁹ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

¹⁰przeglądy spełniające kryteria Cook [4]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane

z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [18]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami nie jest właściwe.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na zakaźne zapalenie błony naczyniowej.
Interwencja	Adalimumab (ADA) podawany podskórnie. <u>Dawka początkowa wynosi 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, ADA podawany jest w dawce 40 mg co drugi tydzień.</u> Leczenie produktem Humira® można rozpocząć w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Humira®, dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne.
	Publikacje pełnotekstowe.	Artykuły nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library¹¹) odnaleziono 670 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę CRD, w której odnaleziono w sumie 3 publikacje.

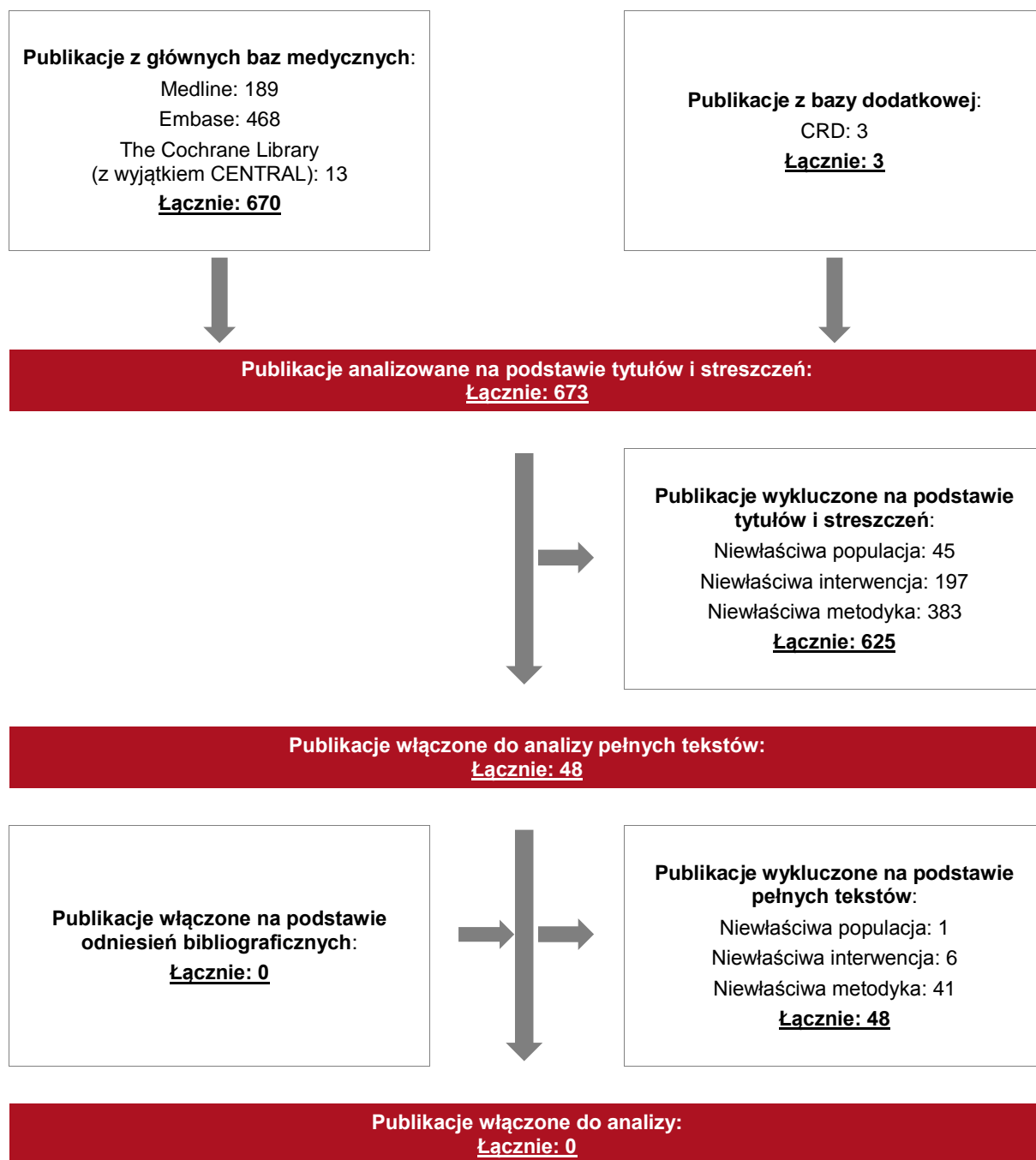
W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Dlatego też zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹² (Rysunek 1) [16]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.5.

¹¹uwzględniono publikacje z zakładek: *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* i *Technology Assessments*

¹²ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy opis zastosowanej strategii przedstawiono w rozdziale 3.3.1. Na tym etapie przeszukiwania rozpatrywano jedynie badania pierwotne. Podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL, która dotyczy badań pierwotnych.

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

W rejestrach badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register* szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (ZBN) (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami nie jest właściwe, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tej populacji (zapalenie błony naczyniowej) i badanej interwencji.

Dodatkowo na stronach EMA, FDA i w rejestrach badań klinicznych poszukiwano publikacji zawierających dodatkowe dane do badań włączonych do analizy.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami, w przypadku braku badań umożliwiających porównanie bezpośrednio.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych. W sytuacji, w której nie zostaną odnalezione badania z grupą kontrolną (eksperymentalne lub obserwacyjne) do analizy włączane będą badania jednoramienne.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami nie jest właściwe.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na zakaźne zapalenie błony naczyniowej.
Interwencja	Adalimumab podawany podskórnie. Dawka początkowa wynosi 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, ADA podawany jest w dawce 40 mg co drugi tydzień. Leczenie produktem Humira® można rozpocząć w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Humira®, dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.	Inna niż wymieniona.
Komparator	BSC (ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające), w ramach, którego stosuje się leki immunosupresyjne. Szczegółowy opis komparatora (w tym dawkowanie) przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> , stanowiącej integralną część raportu.	Niezgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p><u>Leki steroidowe</u> (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon, triamcynolon), <u>stosowane w ramach kontynuacji</u> (u chorych z populacji docelowej uprzednio w badaniu musiały być zastosowane te same kortykosteroidy (ta sama substancja czynna, postać, dawka i droga podania)).</p> <p>Szczegółowy opis leków steroidowych rozważanych jako komparatory przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>, stanowiącej integralną część raportu.</p>	Niezgodny z założonymi.
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączano badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których potencjalnie będzie możliwe wykonanie porównania pośredniego (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych (jeśli konieczne było włączenie badania jednoramiennego tj. nie odnaleziono badań z grupą kontrolną).</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Włączano m.in. następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niepowodzenie leczenia; ⊗ stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka; ⊗ najlepsza skorygowana ostrość wzroku; ⊗ stopień zamglenia ciała szklanego; ⊗ obrzęk płamki; ⊗ wynik kwestionariusza funkcji wzrokowych; ⊗ kontrola choroby; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.</p> <p>Komentarz: do analizy włączano także przedłużenia badań z grupą kontrolną.</p>	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.
	<p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.</p> <p>Komentarz: do analizy włączano także przedłużenia badań z grupą kontrolną.</p>	
	<p>Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).</p>	
	<p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p>	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	<p>Publikacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne.</p> <p>Komentarz: materiały konferencyjne włączano do analizy wyłącznie w przypadku, gdy zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych publikacji włączonych do analizy.</p>	Niezgodne z założonymi.
Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Dodatkowe wyniki dla badań włączonych do analizy (uzupełnienie wyników z publikacji odnalezionych w bazach głównych).	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 693 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- ⊗ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 1 550 publikacji;
- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 153 publikacje;
- ⊗ stronę internetową URPLWMIpB, na której odnaleziono 1 publikację;
- ⊗ stronę internetową The U.S. National Institutes of Health, na której odnaleziono 21 badań klinicznych;
- ⊗ stronę internetową EU Clinical Trials Register, na której odnaleziono 13 badań klinicznych.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 39 publikacji (35 odnalezionych w bazach informacji medycznej i 4 dokumenty otrzymane od Zamawiającego).

Do analizy włączono 2 randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badania – *VISUAL I* (publikacja *Jaffe 2016* [31]) i *VISUAL II* (publikacja *Nguyen 2016* [32]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu względem BSC (chorzy mogli stosować zdefiniowane, stałe dawki jednego leku immunosupresyjnego oraz/lub miejscowo działającego leku steroidowego (dawkę miejscowego leku steroidowego obowiązkowo zmniejszono aż do całkowitego zaprzestawania jego stosowania)). W badaniu *VISUAL I* uczestniczyli dorośli chorzy na nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), aktywne mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie prednizonu w dawce wynoszącej od 10 do 60 mg/dobę lub jego ekwiwalentem. W badaniu *VISUAL II* uczestniczyli natomiast dorośli chorzy na nieaktywne, steroidozależne nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), wymagający stosowania prednizonu w dawce od 10 do 35 mg/dobę.

Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączono publikacje zawierające dodatkowe dane do badań włączonych do analizy:

- ⊗ abstrakty konferencyjne (*Brezin 2015* [28], *Sheppard 2015* [34], *Brezin 2016* [27]);
- ⊗ dokumenty *EMA 2016* [29], *FDA 2017* [30] i *ChPL 2017* [2];
- ⊗ wyniki zamieszczone w rejestrze The U.S. National Institutes of Health tj. *NCT01138657* [23] i *NCT01124838* [24];
- ⊗ wyniki zamieszczone w rejestrze EU Clinical Trials Register tj. *ECT 2009-016095-68* [25] i *ECT 2009-016008-22* [26].

Ponadto od Zamawiającego otrzymano postery konferencyjne *Nguyen 2015* [33] i *Vijay 2015* [36] zawierające dodatkowe dane do badań włączonych do analizy. Dane od Zamawiającego zostaną dołączone przez Zamawiającego do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono dodatkowymi danymi pochodzącymi z:

- ⊗ *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* z 2017 roku;
- ⊗ dokumentu *EMA 2016*;

- ⊗ dokumentu *CHMP*¹³ 2016 [39];
- ⊗ dokumentu *EPAR*¹⁴ 2016 [41];
- ⊗ 17 komunikatów *PRAC*¹⁵ [42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58];
- ⊗ dokumentu *FDA* 2017;
- ⊗ strony internetowej *ADRReports* [40];
- ⊗ strony internetowej WHO UMC [38];
- ⊗ komunikatu *URPLMWiPB* 2008 [59].

Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano streszczenie dokumentu PSUR [37], który uwzględniono w rozdziale dotyczącym oceny stosunku korzyści do ryzyka.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 rekordy dotyczące włączonych do niniejszej analizy badań *VISUAL I* i *VISUAL II*. Dodatkowo odnaleziono także po 1 rekordzie w każdym z rejestrów, dotyczącym nieopublikowanego, jednoramiennego, otwartego badania *VISUAL III*, stanowiącego fazę przedłużoną badań *VISUAL I* i *VISUAL II*. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1. W głównych bazach informacji medycznej nie odnaleziono żadnej pełnotekstowej publikacji przedstawiającej dane z badania *VISUAL III*. We włączonym do analizy dokumencie *EMA* 2016 oraz odnalezionym abstrakcie konferencyjnym *Suhler* 2016 [35] przedstawiono jednak dane dotyczące metodyki i wstępne wyniki z badania *VISUAL III*, dlatego też zdecydowano o włączeniu tego badania do analizy¹⁶. Opis metodyki uzupełniono danymi z protokołu do badania *VISUAL III* [22] otrzymanego od Zamawiającego.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych

¹³ ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use* – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi

¹⁴ ang. *European public assessment reports* – europejskie publiczne sprawozdanie oceniające

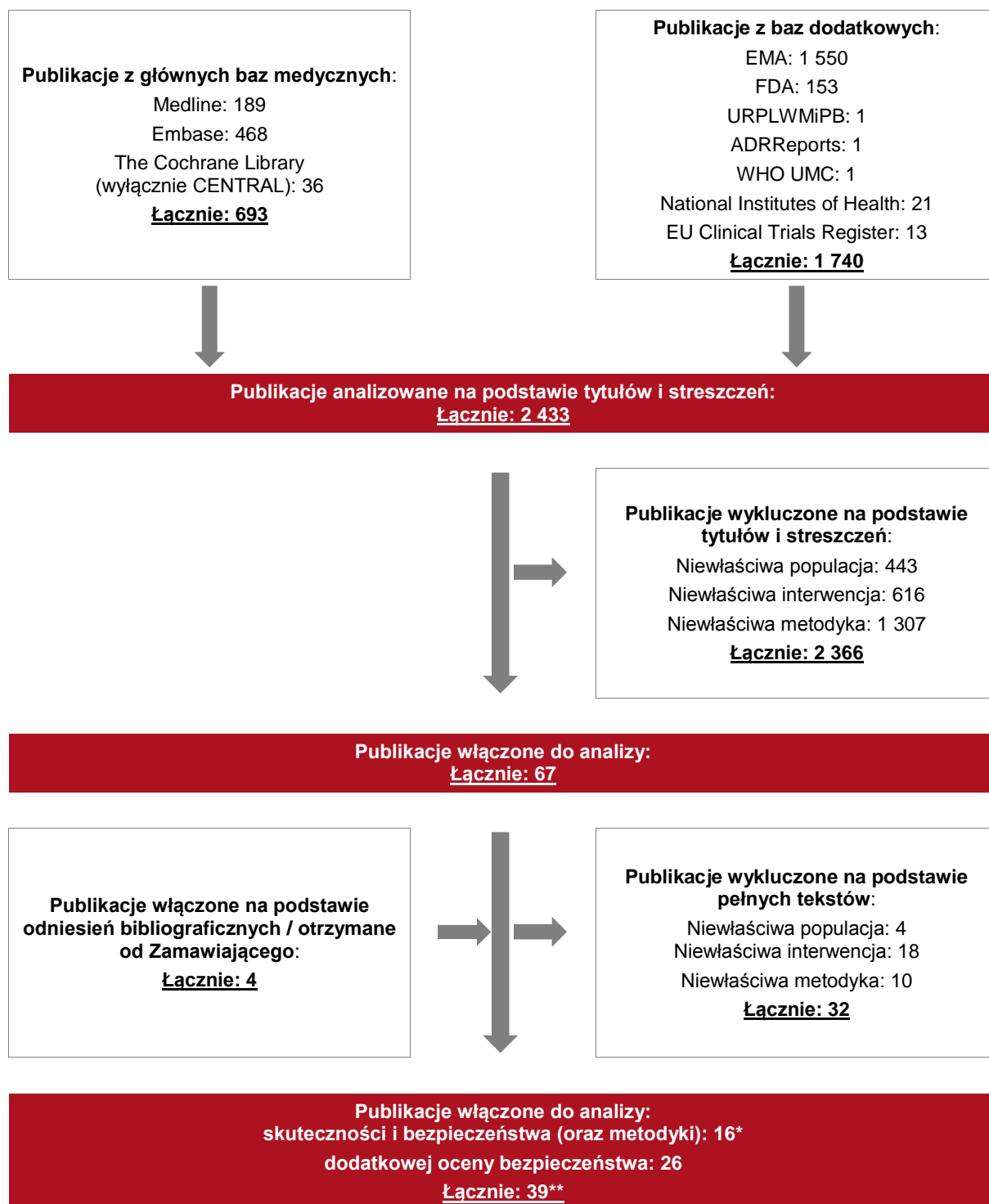
¹⁵ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

¹⁶ w głównych bazach informacji medycznej do badania *VISUAL III* zamieszczono jedynie abstrakt konferencyjny. Uznano jednak, że badanie *VISUAL III* stanowi przedłużenie włączonych do analizy badań *VISUAL I* i *VISUAL II*, zatem powinno zostać włączone do analizy

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.4.3.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



*w tym dane z bazy *National Institutes of Health*, *EU Clinical Trials Register* (łącznie 4 rekordy)

**dokumenty *FDA 2017*, *EMA 2016* i *ChPL 2017* są uwzględnione zarówno w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa jak i w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa;

3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora

3.5.1. Strategia wyszukiwania

W ramach II etapu przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji odnaleziono 2 randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badania, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu względem BSC w ramach, którego stosuje się leki immunosupresyjne.

Aby umożliwić wykonanie pełnej oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji i komparatorów, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań umożliwiających wykonanie brakującego porównania tj. porównania pośredniego skuteczności i/lub bezpieczeństwa adalimumabu względem kontynuacji podawania leków steroidowych (poprzez wspólną referencję) lub badań, na podstawie których możliwe będzie wykonanie zestawienia wyników z grupy badanej badań *VISUAL I* i *II* i wyników z badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną) dla brakującego komparatora.

W III etapie wyszukiwania zastosowano strategię zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (zapalenie błony naczyniowej) oraz do komparatora (leki steroidowe: prednizon, metyloprednizolon, prednizolon, deksametazon, triamcynolon). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania pierwotne). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti, ot, kw, ab, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy i zaimplementowania ich do strategii, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *MeSH* i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2

3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami nie jest właściwe. Komentarz: Do analizy włączano badania, w których odsetek chorych spełniających kryterium populacji stanowił co najmniej 75% (w przypadku łącznych wyników dla całej populacji analizowanej w badaniu).	Niezdgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na zakaźne zapalenie błony naczyniowej.
Interwencja	<u>Leki steroidowe</u> (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon, triamcynolon), <u>stosowane w ramach kontynuacji leczenia</u> (u chorych z populacji docelowej uprzednio w badaniu musiały być zastosowane te same kortykosteroidy (ta sama substancja czynna, postać, dawka i droga podania). Szczegółowy opis leków steroidowych rozważanych jako komparator, przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> , stanowiącej integralną część raportu.	Inna niż wymieniona. Leki steroidowe inne niż stosowane uprzednio.
Komparator	BSC, w ramach, którego stosuje się leki immunosupresyjne. Szczegółowy opis (w tym dawkowanie) przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> , stanowiącej integralną część raportu (porównanie pośrednie przez wspólną referencję).	Inna niż wymieniona.
	Dowolny (zestawienie wyników).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych (zestawienie wyników).	n/d

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe umożliwiające wykonanie porównania pośredniego lub zestawienia wyników z grupą badaną z badań włączonych w II etapie przeglądu systematycznego.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.	Badania wtórne, opracowania pogładowe, opisy przypadków.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.	
	Przedłużenia badań z grupą kontrolną.	
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje pełnotekstowe.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Abstrakty konferencyjne.

3.5.3. Badania włączone

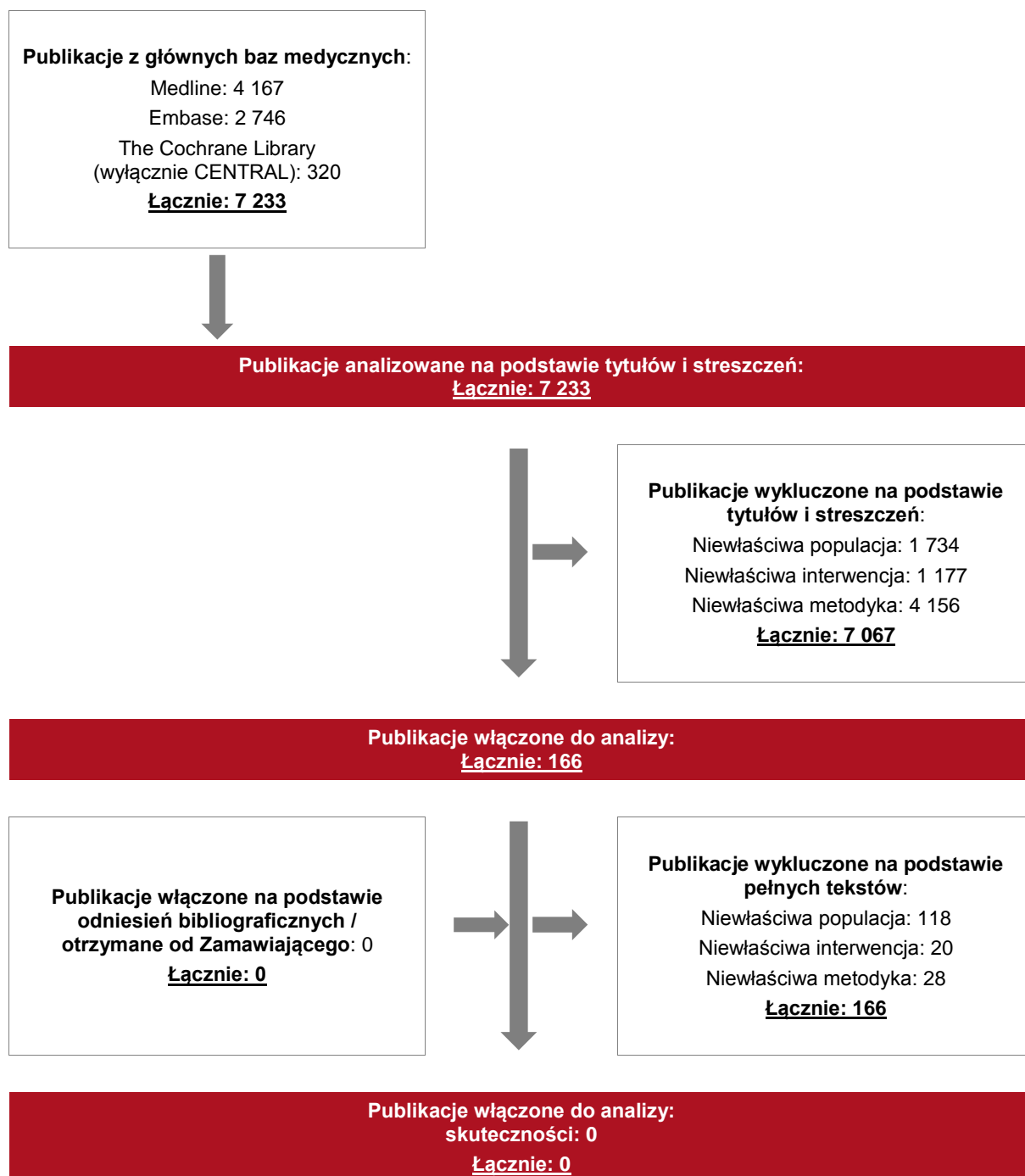
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 7 233 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnego badania, gdyż żadna z odnalezionych publikacji nie spełniała kryteriów włączenia do analizy.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.5

Rysunek 3.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III



3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [4]. W załączniku 7.6 (Tabela 46) przedstawiono opis kryteriów.

Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [9]. W załączniku 7.6 przedstawiono wzór skali (Tabela 47).

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny opisaną w Cochrane Handbook [7]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.6 (Tabela 50).

Badania jednoramienne oceniono w skali NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [17]. W załączniku 7.6 przedstawiono wzór skali (Tabela 48).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [6] (Tabela 49).

3.7. Włączone badania pierwotne

3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie badania *VISUAL I* i *VISUAL II*, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ADA względem BSC. W badaniu *VISUAL I* uczestniczyli dorośli chorzy na nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), aktywne mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie prednizonu w dawce wynoszącej od 10 do 60 mg/dobę lub jego ekwiwalentu. W badaniu *VISUAL II* uczestniczyli natomiast dorośli chorzy na nieaktywne, steroidozależne¹⁷ nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej).

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w obu badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na odpowiednio 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

W badaniu *VISUAL I* w większości uczestniczyły kobiety (57%) i chorzy o rasie białej (80%). Zapalenie całej błony naczyniowej występowało łącznie u 45% chorych. Średnia wieku chorych włączonych do badania wynosiła 42,7 r.ż., a średni czas trwania zapalenia błony naczyniowej wynosił 46 miesięcy. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie danych demograficznych w chwili włączenia do badania. Czas trwania ekspozycji na glikokortykosteroidy miejscowe do chwili zakończenia tego leczenia (około 9 tyg.) był zbliżony w obu grupach. Ogółem z badania *VISUAL I* utracono 18 chorych z grupy badanej i 7 z grupy kontrolnej, a w obu grupach główną przyczyną utraty były zdarzenia niepożądane.

Również w badaniu *VISUAL II* dane demograficzne w chwili rozpoczęcia badania były zbliżone w obu grupach. U około 50% chorych występowało zapalenie całej błony naczyniowej. Średnia wieku chorych uczestniczących w badaniu *VISUAL II* wynosiła 42,5 r.ż., a średni czas trwania zapalenia błony naczyniowej wynosił 66 miesięcy.

¹⁷ u chorych uczestniczących w badaniu w celu kontroli choroby konieczne było długotrwałe leczenie prednizonem w dawce 10-35 mg/dobę (lub jego ekwiwalentem)

Zarówno w badaniu *VISUAL I*, jak i w badaniu *VISUAL II* w grupie badanej chorzy stosowali adalimumab podawany podskórnie. Dawka początkowa ADA wynosiła 80 mg, a następnie chorzy otrzymywali ADA w dawce 40 mg w 1. tygodniu badania i później 40 mg co dwa tygodnie. W grupie kontrolnej w obu badaniach włączonych do analizy chorzy stosowali podskórnie placebo (PLC) podawane w czasie wizyty początkowej, a następnie co dwa tygodnie począwszy od 1. tygodnia. Przed włączeniem do badań *VISUAL I* i *VISUAL II* chorzy stosowali prednizon. W obu badanych grupach w badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* u chorych od 2. tygodnia trwania badania obligatoryjnie wdrażano schemat redukcji dawki prednizonu (maksymalnie do 15. tygodnia w badaniu *VISUAL I* i do 19. tygodnia w badaniu *VISUAL II*). Celem badań była bowiem ocena skuteczności adalimumabu jako leku pozwalającego na ograniczenie stosowania kortykosteroidów. Chorzy mogli stosować zdefiniowane, stałe dawki jednego leku immunosupresyjnego oraz/lub miejscowo działającego leku steroidowego (dawkę miejscowego leku steroidowego obligatoryjnie zmniejszano aż do całkowitego zaprzestawania jego stosowania w 9. tygodniu badania). W obu badaniach okres leczenia chorych wynosił maksymalnie do 80 tygodni. W przypadku wystąpienia niepowodzenia leczenia terapię przerywano wcześniej.

Ze względu na konstrukcję badań grupy badaną i kontrolną w badaniach włączonych do analizy określono odpowiednio jako ADA+BSC i PLC+BSC. Należy jednak pamiętać, że w rzeczywistości w badaniach wykonano porównanie z BSC.

Liczebność populacji w obu badaniach była stosunkowo wysoka i wynosiła 217 chorych w badaniu *VISUAL I* oraz 226 chorych w badaniu *VISUAL II*.

Dodatkowo uwzględniono w analizie wyniki włączonego eksperymentalnego, trwającego, otwartego, jednoramiennego badania *VISUAL III* przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Suhler 2016* oraz w publikacji *EMA 2016*. Badanie *VISUAL III* stanowi przedłużenie badań *VISUAL I* i *VISUAL II*. Opis metodyki badania *VISUAL III* jest ograniczony, gdyż został wykonany jedynie na podstawie danych z publikacji *EMA 2016*, abstraktu konferencyjnego *Suhler 2016* i danych z protokołu do tego badania otrzymanego od Zamawiającego (w czasie przeglądu systematycznego badań pierwotnych nie odnaleziono pełnotekstowej publikacji do badania *VISUAL III*).

Do badania *VISUAL III* włączono dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których odnotowano w badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* niepowodzenie leczenia oraz chorych, którzy uczestniczyli w badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* aż do czasu ich zakończenia. Celem badania

VISUAL III jest długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania podawanego podskórnie ADA.

Badanie *VISUAL III* zaklasyfikowano do kategorii IID wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg klasyfikacji AOTMiT (badanie eksperymentalne, jednoramienne). W skali NICE badanie oceniono na 7 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów (brak informacji czy chorych włączano kolejno). Należy jednak pamiętać, że brak jest możliwości dokonania pełnej oceny w skali NICE ze względu na brak pełnotekstowej publikacji do badania.

Dla daty odcięcia danych 31 sierpnia 2015 r., okres obserwacji w badaniu *VISUAL III* wynosił 174 tygodnie dla chorych z nieaktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania oraz 222 tygodnie dla chorych z postacią aktywną.

Łącznie do badania włączono 371 chorych, w tym 243 (65,5%) chorych z aktywną postacią ZBN oraz 128 (34,5%) chorych z postacią nieaktywną. Dla daty odcięcia danych 31 sierpnia 2015 r. z badania utracono łącznie 113 (30,5%) z 371 chorych.

U chorych uczestniczących w badaniu *VISUAL III* podawano podskórnie ADA w dawce 40 mg, co 2 tygodnie. Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu otrzymali ADA, niezależnie od leczenia stosowanego w czasie fazy podwójnie zaślepionej w badaniach z randomizacją. U chorych z aktywną postacią ZBN leczenie wspomagające z zastosowaniem kortykosteroidów (doustnych lub miejscowych) i/lub leków immunosupresyjnych stosowano, gdy było to konieczne w celu kontroli stanu zapalnego. U chorych z nieaktywną postacią ZBN dozwolone było kontynuowanie, odstawienie lub zmniejszenie dawki stosowanych leków wspomagających (kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne).

Wstępną charakterystykę badań włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.4).

Tabela 4.
Charakterystyka badań VISUAL I, VISUAL II oraz VISUAL III

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
VISUAL I	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; superiority	Jadad: 5/5	do 80 tyg.*	Dorośli chorzy na <u>aktywną postać</u> nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) mimo trwającego ≥ 2 tygodnie leczenia prednizonem (dawka 10-60 mg/dobę) lub jego ekwiwalentem.	Grupa badana N=110 Grupa kontrolna N=107	ADA w dawce 80 mg s.c. w czasie wizyty początkowej, a następnie w dawce 40 mg co dwa tygodnie począwszy od 1. tygodnia.	PLC s.c. w czasie wizyty początkowej, a następnie co dwa tygodnie począwszy od 1. tygodnia.
						Leczenie wspomagające: prednizon w dawce 60 mg/dobę w tygodniu 0., następnie rozpoczęta w tygodniu 2. obligatoryjna redukcja przyjmowanej dawki zgodnie z ustalonym schematem do momentu całkowitego zaprzestania dawkowania stosowania prednizonu w tygodniu 15. Chorzy mogli stosować zdefiniowane, stałe dawki jednego leku immunosupresyjnego*** oraz/lub miejscowo działającego leku steroidowego. Chorzy stosujący lek steroidowy miejscowo działający w chwili rozpoczęcia badania obligatoryjnie zmniejszali dawkę tego leku w czasie od 1. do 9. tygodnia badania.	
VISUAL II	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; superiority	Jadad: 5/5	do 80 tyg.*	Dorośli chorzy na <u>nieaktywną postać**</u> nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej, wymagający stałego podawania doustnych kortykosteroidów (prednizon w dawce ≥ 10 mg/dobę lub ekwiwalent).	Grupa badana N=115 Grupa kontrolna N=111	ADA w dawce 80 mg s.c. w czasie wizyty początkowej, a następnie w dawce 40 mg co dwa tygodnie począwszy od 1. tygodnia.	PLC s.c. w czasie wizyty początkowej, a następnie co dwa tygodnie począwszy od 1. tygodnia.
						Leczenie wspomagające: prednizon przyjmowany doustnie w dawce 10-35 mg/dobę w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, następnie rozpoczęta w tygodniu 2. obligatoryjna redukcja przyjmowanej dawki zgodnie z ustalonym schematem do momentu całkowitego zaprzestania dawkowania. Zależnie od stosowanej wyjściowo dawki kortykosteroidów	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						całkowite zaprzestanie stosowania nastąpiło pomiędzy 13 tygodniem (10 mg prednizonu/dobę) a 19. tygodniem (35 mg prednizonu/dobę). Chorzy mogli stosować zdefiniowane, stałe dawki jednego leku immunosupresyjnego*** oraz/lub miejscowo działającego leku steroidowego Redukcja dawki <u>kortykosteroidów stosowanych miejscowo</u> rozpoczęta w 1. tygodniu trwania badania polegała na zmniejszaniu liczby podawanych choremu kropli leku wg zaplanowanego schematu, uwzględniającego dawkę wyjściową. Wszyscy chorzy zaprzestali stosowania miejscowych kortykosteroidów przed upływem 9. tygodnia leczenia.	
<i>VISUAL III</i>	Prospektywne, jedno-ramienne, otwarte; IID; Podejście do testowania hipotezy: n/d.	NICE: 7/8	<u>dla daty odcięcia danych 31 sierpnia 2015 r.:</u> 174 tygodnie u chorych z nieaktywną postacią ZBN oraz 222 tyg. u chorych z postacią aktywną w chwili rozpoczęcia badania	Dorośli chorzy na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których odnotowano w badaniach <i>VISUAL I</i> i <i>VISUAL II</i> niepowodzenie leczenia oraz chorych, którzy uczestniczyli w badaniach <i>VISUAL I</i> i <i>VISUAL II</i> aż do czasu ich zakończenia.	Łącznie 371 chorych	ADA w dawce 40 mg, podawany podskórnie, co 2 tyg. Leczenie wspomagające: u chorych z aktywną postacią ZBN leczenie wspomagające z zastosowaniem kortykosteroidów (doustnych lub miejscowych) i/lub leków immunosupresyjnych stosowano, gdy było to konieczne w celu kontroli stanu zapalnego. U chorych z nieaktywną postacią ZBN dozwolone było kontynuowanie, odstawienie lub zmniejszenie dawki stosowanych leków wspomagających (kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne).	

*chorzy uczestniczyli w badaniu do czasu wystąpienia niepowodzenia leczenia lub do czasu ostatniej wizyty (maksymalnie do 80 tygodni)

**przez co najmniej 28 dni przed wizytą początkową

***metotreksat ≤25 mg/tydzień, cyklosporyna ≤4 mg/kg/dobę, mykofenolan mofetylu ≤2 g/dobę lub ekwiwalent np. w postaci kwasu mykofenolowego w dawce zatwierdzonej przez Monitora Medycznego, azatiopryna ≤175 mg/dobę, takrolimus (forma doustna) ≤8 mg/dobę

3.7.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W raporcie uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy z wyjątkiem punktów przedstawionych w rozdziale 7.4. Jeżeli w odnalezionych publikacjach dostępne były wyniki dla populacji chorych bez podgrupy chorych zrandomizowanych w Japonii to w raporcie przedstawiono wyłącznie te dane, gdyż wniosek refundacyjny dotyczy populacji polskiej (rasa kaukaska)¹⁸. W ocenie skuteczności na podstawie badań *VISUAL I* i *VISUAL II* nie uwzględniono danych uniemożliwiających określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami (brak danych umożliwiających samodzielne wykonanie odpowiednich obliczeń lub brak p-wartości wskazanej przez autorów publikacji)¹⁹.

W badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* estymacje dla danych typu czas do wystąpienia zdarzenia zostały przeprowadzone najprawdopodobniej na okres około 80 tygodni. Wniosek taki oparto na osi czasu przedstawionej na odpowiednich krzywych, brak jest jednak dokładnych danych.

W ramach oceny skuteczności w badaniu *VISUAL III* (abstrakt konferencyjny *Suhler 2016*), w przypadku gdy w publikacji wskazano jedynie odsetek chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie i jednoznaczne wskazanie liczby chorych, u których dane zdarzenie wystąpiło nie było możliwe na podstawie tego odsetka, konserwatywnie przyjęto przyjmowanie najmniejszej możliwej wartości n^{20} dla grupy badanej.

¹⁸w ocenie bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane) przedstawiono dla badania *VISUAL I* i *VISUAL II* dane uwzględniające chorych zrandomizowanych w Japonii gdyż dane te stanowiły jedyne dostępne wyniki dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawionych w postaci liczby chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie (możliwość wykonania obliczeń dla parametrów umożliwiających określenie istotności statystycznej różnic między grupami)

¹⁹w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono dane przedstawione w postaci liczby zdarzeń/100 pacjentolat. Na ich podstawie określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe. Dane te stanowiły jednak jedyne dostępne wyniki dla badań *VISUAL I* i *VISUAL II*, dlatego zdecydowano o ich uwzględnieniu. W publikacjach *Jaffe 2016* i *Nguyen 2016* wskazano, że dane przedstawiono w postaci liczby zdarzeń/100 pacjentolat by uniknąć zafałszowania wyników związanego z różnym czasem ekspozycji na ADA lub PLC

²⁰ liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

W badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ niepowodzenie leczenia – czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz częstość występowania niepowodzenia leczenia;
- ⊗ stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka;
- ⊗ stopień przymglenia ciała szklistego;
- ⊗ najlepsza skorygowana ostrość wzroku (w tym średnia zmiana wyniku oraz częstość występowania zmiany wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku);
- ⊗ czas do wystąpienia obrzęku plamki;
- ⊗ zmiana centralnej grubości siatkówki;
- ⊗ zmiana wyniku kwestionariusza funkcji wzrokowych;
- ⊗ częstość występowania kontroli choroby;
- ⊗ nieobecność w pracy związanej z chorobą (kwestionariusz WPAI-SHP²¹ – badanie *VISUAL I*);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie), działania niepożądane (badanie *VISUAL I*), przeciwciała przeciwko ADA).

W badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* jako pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia.

W badaniu *VISUAL I* z wyjątkiem czasu do wystąpienia obrzęku plamki, wszystkie pozostałe drugorzędowe punkty końcowe analizowano jako porównanie najlepszego stanu osiągniętego przed 6 tygodniem względem wartości osiągniętej w czasie ostatniej wizyty. Z wyjątkiem czasu do wystąpienia obrzęku plamki, w ocenie drugorzędowych punktów końcowych z analizy wykluczono chorych utraconych z okresu obserwacji ≤ 6. tygodnia, a wyniki dla danych utraconych przedstawiono na podstawie danych z ostatniej dokonanej obserwacji.

W badaniu *VISUAL II* z wyjątkiem czasu do do wystąpienia obrzęku plamki, wszystkie pozostałe drugorzędowe punkty końcowe analizowano jako porównanie wartości w chwili rozpoczęcia badania względem wartości osiągniętej w czasie ostatniej wizyty.

²¹ ang. *Work Productivity and Activity Impairment – Specific Health Problem Questionnaire* – kwestionariusz oceny produktywności i upośledzenia codziennej aktywności

W przypadku badania *VISUAL III*, w analizie uwzględniono punkty końcowe, dla których przedstawiono wyniki w abstrakcie konferencyjnym *Suhler 2016* i publikacji *EMA 2016* (data odcięcia danych 31 sierpnia 2015 r.):

- ⊕ niepowodzenie leczenia (czas do wystąpienia tego zdarzenia i częstość występowania);
- ⊕ kontrola choroby;
- ⊕ brak nowych aktywnych zmian zapalnych w obu oczach;
- ⊕ stopień nacieków komórkowych $\leq 0,5$ w obu oczach;
- ⊕ stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$ w obu oczach;
- ⊕ zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku;
- ⊕ zastosowanie kortykosteroidów;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 5) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 6).

Tabela 5.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	VISUAL I	VISUAL II	VISUAL III
Skuteczność			
Niepowodzenie leczenia	Oceniano, od 6. tyg. do ostatniej wizyty (do 80 tyg.)	Oceniano, od 2. tyg. do ostatniej wizyty (do 80 tyg.).	Oceniano. U chorych z nieaktywnym ZBN oceniano do 174 tyg. (względem rozpoczęcia badania). U chorych z aktywnym ZBN oceniano do 222 tyg. (względem 8 tyg.)
Brak nowych aktywnych zmian zapalnych w obu oczach	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano. U chorych z nieaktywnym ZBN oceniano do 54 tyg. (względem rozpoczęcia badania). U chorych z aktywnym ZBN oceniano do 78 tyg. (względem 8 tyg.). Populacja ogólna – wizyty kontrolne w tygodniu 0., 2., 4., 8., 12., 18. i następnie co 12 tygodni.
Stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka	Oceniano do ostatniej wizyty (do 80 tyg.), względem najlepszego stanu osiągniętego przed 6. tygodniem.	Oceniano od początku badania do ostatniej wizyty (do 80 tyg.)	Oceniano. U chorych z nieaktywnym ZBN oceniano do 174 tyg. (względem rozpoczęcia badania). U chorych z aktywnym ZBN oceniano do 222 tyg. (względem 8 tyg.)
Przymglenie ciała szklстого	Oceniano do ostatniej wizyty (do 80 tyg.), względem najlepszego stanu osiągniętego przed 6. tygodniem.	Oceniano od początku badania do ostatniej wizyty (do 80 tyg.).	Oceniano. U chorych z nieaktywnym ZBN oceniano do 174 tyg. (względem rozpoczęcia badania). U chorych z aktywnym ZBN oceniano do 222 tyg. (względem 8 tyg.)
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku	Oceniano do ostatniej wizyty (do 80 tyg.), względem najlepszego stanu osiągniętego przed 6. tygodniem.	Oceniano od początku badania do ostatniej wizyty (do 80 tyg.).	Oceniano. U chorych z nieaktywnym ZBN oceniano do 174 tyg. (względem rozpoczęcia badania). U chorych z aktywnym ZBN oceniano do 222 tyg. (względem 8 tyg.)

Punkt końcowy	VISUAL I	VISUAL II	VISUAL III
Czas do wystąpienia obrzęku płamki w badaniu OCT (ang. <i>optical coherence tomography</i> – optyczna tomografia komputerowa)	Oceniano, od 6. tyg. do ostatniej wizyty (do 80 tyg.).	Oceniano, od 2. tyg. do ostatniej wizyty (do 80 tyg.).	Nie oceniano.
Centralna grubość siatkówki	Oceniano do ostatniej wizyty (do 80 tyg.), względem najlepszego stanu osiągniętego przed 6. tygodniem.	Oceniano od początku badania do ostatniej wizyty (do 80 tyg.).	Nie oceniano.
Wynik kwestionariusza funkcji wzrokowych	Oceniano do ostatniej wizyty (do 80 tyg.), względem najlepszego stanu osiągniętego przed 6. tygodniem.	Oceniano od początku badania do ostatniej wizyty (do 80 tyg.).	Nie oceniano.
Kontrola choroby	Oceniano do 52. tyg.	Oceniano od początku badania do 52. tyg.	Oceniano w 8. tyg.
Nieobecność w pracy (kwestionariusz WPAI-SHP)	Oceniano do ostatniej wizyty (do 80 tyg.).	Nie oceniano.	Nie oceniano.
Zastosowanie układowych kortykosteroidów (ekwiwalent prednizonu)	Nie oceniano.	Nie oceniano.	Oceniano w czasie 12 miesięcy.
Bezpieczeństwo			
Profil bezpieczeństwa	Oceniano od podania 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej. Ciężkie zdarzenia niepożądane oceniano od czasu wydania przez chorego świadomej zgody na udział w badaniu.		Oceniano od podania 1. dawki leku do 31 sierpnia 2015 r.
Przeciwciała przeciw ADA	Ocenę przeciwciał przeciw ADA prowadzono do 52. tygodnia badania lub do ostatniej wizyty w przypadku chorych, którzy ukończyli badanie przed 52. tygodniem.	Ocenę przeciwciał przeciw ADA prowadzono do 52. tygodnia badania lub do ostatniej wizyty w przypadku chorych, którzy ukończyli badanie przed 52. tygodniem.	Nie oceniano.

Tabela 6.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań VISUAL I, VISUAL II i VISUAL III

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Niepowodzenie leczenia	<i>VISUAL I</i>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu VISUAL I.</p> <p>Niepowodzenie leczenia definiowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> * powstanie nowych (względem początku badania), aktywnych naczyniowych zmian zapalnych w obrębie naczyniówki i siatkówki lub siatkówki; * pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku względem najlepszego uzyskanego stanu o co najmniej 15 liter na tablicy ETDRS (ang. <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> – badania nad wczesnym leczeniem retinopatii cukrzycowej); * niezdolność do osiągnięcia stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka oraz przymglenia ciała szklonego oka poniżej 0,5+ w 6. tygodniu; * zwiększenie stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka lub przymglenie ciała szklonego o 2 stopnie względem najlepszego uzyskanego stanu do 6. tygodnia. <p>Co najmniej 1 z powyższych zmian musiała wystąpić <u>w co najmniej 1 oku</u> w co najmniej 6. tyg. trwania badania.</p> <p>Oceniano za pomocą oftalmoskopii pośredniej.</p>	<p>Im mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia, tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im dłuższy czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia, tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania niepowodzenia leczenia, tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>U chorych na ZBN wystąpienie zaostrzenia choroby tj. niepowodzenie leczenia jest znaczącym punktem końcowym, powiązany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnego punktu jakim jest utrata wzroku.</p> <p>Nie odnaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia. Według danych przedstawionych w dokumencie EMA 2016 różnica między grupami wynosząca 3 miesiące jest zmianą istotną klinicznie [29].</p>
	<i>VISUAL II</i>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu VISUAL II.</p> <p>Niepowodzenie leczenia definiowano jako wystąpienie zaostrzenia ZBN (tj. utratę kontroli choroby). Za niepowodzenie leczenia uznawano wystąpienie następujących zmian:</p> <ul style="list-style-type: none"> * powstanie nowych (względem początku badania), aktywnych naczyniowych zmian zapalnych w obrębie naczyniówki i siatkówki lub siatkówki; 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> * pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o co najmniej 15 liter względem wartości początkowych; * zwiększenie stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka lub przymglenia ciała szklistego o 2 stopnie względem wartości początkowych (zgodnie z kryteriami NEI (ang. <i>National Eye Institute</i> – Narodowy Instytut Oka) i /lub SUN (ang. <i>Standardization of Uveitis Nomenclature</i> – standaryzacja nomenklatury zapaleń błony naczyniowej)). <p>Co najmniej 1 z powyższych zmian musiała wystąpić w co najmniej 1 oku w co najmniej 2. tyg. badania.</p>		
	VISUAL III	W publikacji <i>EMA 2016</i> wskazano, że niepowodzenie leczenia definiowano tak jak w przypadku badania <i>VISUAL I</i> i <i>VISUAL II</i> .		
Brak nowych aktywnych zmian zapalnych	VISUAL III	W odnalezionych materiałach nie odnaleziono definicji tego punktu końcowego.	Im mniejsza częstość występowania nowych aktywnych zmian zapalnych tym lepsza kontrola choroby i większa skuteczność leczenia.	U chorych na ZBN wystąpienie nowych zmian zapalnych jest znaczącym punktem końcowym, powiązany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnego punktu jakim jest utrata wzroku.
Stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka	VISUAL I	Na podstawie liczby komórek obserwowanych w wiążce szczelinowej o wymiarach 1mm x 1 mm wyznaczano stopień nacieku zgodnie z kryteriami SUN:	Im mniejszy stopień nacieków komórkowych tym lepsza kontrola choroby i większa skuteczność leczenia.	Według kryteriów SUN za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 2 stopnie lub o 1, jeśli zmiana dotyczy zmiany do wartości granicznych skali (czyli zmiana ze stopnia 0,5+ na stopień 0, lub ze stopnia 3+ do stopnia 4+ [20]).
	VISUAL II	<ul style="list-style-type: none"> * stopień 0 to < 1 komórka; * stopień 0.5+ to 1 - 5 komórek; * stopień 1+ to 6 - 15 komórek; * stopień 2+ to 16 - 25 komórek; * stopień 3+ to 26 - 50 komórek; * stopień 4+ to > 50 komórek. <p>Ocenę prowadzono osobno w każdym z oczu.</p>		
	VISUAL III	Oceniano zgodnie z kryteriami SUN przy pomocy lampy szczelinowej.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Stopień przymglenia ciała szklistego	VISUAL I	Ocenę przeprowadzano za pomocą oftalmoskopii pośredniej. Zgodnie z kryteriami NEI i kryteriami SUN: <ul style="list-style-type: none"> • stopień 0 oznacza brak widocznego przymglenia ciała szklistego; • stopień 0.5+ oznacza lekkie rozmazanie tarczy nerwu wzrokowego z powodu przymglenia; prawidłowe prążki i refleksy warstwy włókien nerwowych nie mogą być zwizualizowane; • stopień 1+: umożliwiona jest lepsza obserwacja tarczy nerwu wzrokowego i naczyń siatkówki w porównaniu do wyższych stopni; • stopień 2+: umożliwiona jest lepsza wizualizacja naczyń siatkówki w porównaniu do wyższych stopni; • stopień 3+: obserwator może zobaczyć tarczę nerwu wzrokowego, ale granice są dość rozmyte; • stopień 4+: tarcza nerwu wzrokowego jest zamazana. Ocenę prowadzono osobno w każdym z oczu.	Im mniejszy stopień przymglenia ciała szklistego tym lepsza kontrola choroby i większa skuteczność leczenia.	Według kryteriów SUN za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 2 stopnie lub o 1, jeśli zmiana dotyczy zmiany do wartości granicznych skali (czyli zmianę ze stopnia 0,5+ na stopień 0, lub ze stopnia 3+ do stopnia 4+. Jednakże z obawy o trudności w jednoznacznej ocenie występowania minimalnego przymglenia a jego brakiem, bardziej akceptowana jest zmiana o 2 stopnie [8, 20].
	VISUAL II	Ocenę przeprowadzano za pomocą oftalmoskopii pośredniej, zgodnie z kryteriami NEI i kryteriami SUN.		
	VISUAL III	Ocenę przeprowadzano za pomocą oftalmoskopii pośredniej, zgodnie z kryteriami NEI i kryteriami SUN.		
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku	VISUAL I	Stosując soczewki korygujące w oparciu o badania refrakcyjne, określano najlepszą skorygowaną ostrość wzroku chorego. Zmianę logarytmu najmniejszego kąta rozdzielności BCVA (ang. <i>best corrected visual acuity</i> – najlepsza skorygowana ostrość wzroku) wyznaczano na podstawie tablicy ETDRS. Ocenę prowadzono osobno w każdym z oczu.	Im niższa wartość logarytmu BCVA tym lepsza kontrola choroby i większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących chorych na ZBN. W przypadku chorych na cukrzycowy obrzęk płamki za istotną klinicznie uznaje się zmianę o co najmniej 15 liter [15].
	VISUAL II	Stosując soczewki korygujące w oparciu o badania refrakcyjne, określano najlepszą skorygowaną ostrość wzroku chorego. Logarytm wyznaczano na podstawie tablicy ETDRS. Na skali wartość 0 odpowiada ostrości 20/20. Za wartości prawidłowe przyjmuje się zakres od -0,2 do -0,1. Wyższe wartości oznaczają upośledzenie widzenia.		
	VISUAL III	Oceniano na podstawie tablicy ETDRS.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czas do wystąpienia obrzęku plamki	VISUAL I	Czas do wystąpienia <u>w co najmniej 1 oku</u> obrzęku plamki widocznego w badaniu OCT oceniano na każdej z wizyt od co najmniej 6. tygodnia badania. Optyczną koherentną tomografię przeprowadzano z zastosowaniem 1 z 3 zatwierdzonych urządzeń. Wyniki oceniał recenzent centralny. Obrzęk plamki definiowano jako torbielowaty obrzęk plamki żółtej.	Im dłuższy czas do wystąpienia obrzęku plamki tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany czasu do wystąpienia obrzęku plamki u chorych na ZBN.
	VISUAL II	Czas do wystąpienia w co najmniej 1 oku obrzęku plamki widocznego w badaniu OCT oceniano na każdej z wizyt od co najmniej 2. tygodnia badania. Optyczną koherentną tomografię przeprowadzano z zastosowaniem 1 z 3 zatwierdzonych urządzeń. Wyniki oceniał recenzent centralny. Obrzęk plamki definiowano jako torbielowaty obrzęk plamki żółtej.		
Centralna grubość siatkówki	VISUAL I	Grubość siatkówki mierzono w badaniu OCT. Oceny dokonywał centralny recenzent. Ocenę prowadzono osobno w każdym z oczu.	Im mniejsza grubość siatkówki tym większa skuteczność leczenia.	U chorych z obrzękiem plamki związanym z ZBN, 20% zmiana centralnej grubości siatkówki związana jest z wystąpieniem klinicznie istotnej poprawy ostrości widzenia. W związku z tym można przyjąć, że zmiana centralnej grubości siatkówki o 20% jest zmianą klinicznie istotną [19].
	VISUAL II			
Wynik kwestionariusza funkcji wzrokowych	VISUAL I	Kwestionariusz funkcji wzrokowych (VFQ, ang. <i>Visual Function Questionnaire</i>) jest zwalidowanym narzędziem służącym do oceny wpływu upośledzenia widzenia i objawów wzrokowych na generyczne domeny oceny stanu zdrowia np. na stan emocjonalny chorego czy funkcjonowanie społeczne. W ramach kwestionariusza oceniane są także domeny związane z codziennym funkcjonowaniem narządu wzroku. Kwestionariusz składa się z podstawowych 25 pytań związanych z widzeniem chorego oraz z pytań dotyczących	Im wyższy wynik kwestionariusza VFQ, tym lepsze funkcjonowanie chorego związane z narządem wzroku a więc tym większa skuteczność leczenia.	Minimalna istotna klinicznie zmiana wyniku kwestionariusza VFQ-25 mieści się w zakresie od 2,3 do 3,8 punktów [5].
	VISUAL II			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>ogólnego stanu zdrowia. Całkowita ocena stanowi średnią z oceny 11 domen, a wynik mieści się w zakresie od 0 (najgorsze funkcjonowanie narządu wzroku) do 100 (najlepsze funkcjonowanie narządu wzroku).</p> <p>Ocena widzenia z daleka i z bliska oparta jest na podstawie odpowiedzi na 3 pytania związane odpowiednio z widzeniem z dali i z blży. Ocena bólu gałki ocznej oparta jest na 2 pytaniach.</p>		
Kontrola choroby	VISUAL I VISUAL II	<p><u>Wyciszenie komórek zapalnych</u> – brak aktywnych zmian zapalnych oraz stopień nacieku komórek w komorze przedniej oka i stopień przymglenia ciała szklistego wynoszące $\leq 0,5$.</p> <p><u>Brak stanu zapalnego</u> – brak aktywnych zmian zapalnych oraz stopień nacieku komórek w komorze przedniej oka i stopień przymglenia ciała szklistego wynoszące 0.</p>	Im większa częstość występowania kontroli choroby tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany.
	VISUAL III	W odnalezionych materiałach nie odnaleziono definicji tego punktu końcowego.		
Nieobecność w pracy (kwestionariusz WPAI-SHP)	VISUAL I	<p>W badaniu oceniano produktywność chorych na ZBN pod kątem nieobecności w pracy w związku z chorobą. Oceny dokonano w oparciu o wynik kwestionariusza WPAI-SHP.</p> <p>W ramach poszczególnych pytań kwestionariusza oceniana jest nieobecność chorego w pracy, upośledzenie efektywności pracy, upośledzenie produktywności i upośledzenie codziennych czynności. Wynik przedstawiony jest jako procent upośledzenia produktywności [12].</p>	<p>Wyższy wynik oznacza większy stopień upośledzenia aktywności i niższą produktywność.</p> <p>Im mniejsza nieobecność chorego w pracy w związku z chorobą tym skuteczniejsze leczenie.</p>	Zmianę wyniku, którą należy uznać za istotną klinicznie zdefiniowano w przypadku kilku jednostek chorobowych m.in. choroby Crohna lub alergii. Nie odnaleziono danych dotyczących chorych na ZBN [12].
Bezpieczeństwo				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p style="text-align: center;">Profil bezpieczeństwa</p>	<p style="text-align: center;">VISUAL I VISUAL II</p>	<p style="text-align: center;"><i>VISUAL I</i></p> <p>Zdarzenia niepożądane oceniano od 1 podania leku do 70. dnia po przyjęciu przez chorego ostatniej dawki leku lub do czasu włączenia chorego do badania w fazie przedłużonej. Ciężkie zdarzenia niepożądane oceniano od czasu wydania przez chorego świadomej zgody na udział w badaniu. Zdarzenia klasyfikowano według słownika MedDRA²² wersja 17.0</p>	<p style="text-align: center;">Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p style="text-align: center;">Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [3].</p>
		<p style="text-align: center;"><i>VISUAL II</i></p> <p>Profil bezpieczeństwa oceniano od 1 podania leku do 70. dnia po przyjęciu przez chorego ostatniej dawki leku lub do czasu włączenia chorego do badania w fazie przedłużonej. Ciężkie zdarzenia niepożądane oceniano od czasu wydania przez chorego świadomej zgody na udział w badaniu. Zdarzenia klasyfikowano według słownika MedDRA wersja 17.0</p>		
		<p>Według Cochrane Handbook [7] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie</p>		

²² ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p><u>Związek z badanym lekiem:</u></p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p><u>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych</u> (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <p>1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</p> <p>2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</p> <p>3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</p> <p>4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</p> <p>5 - śmiertelny.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p><i>Nasilenie zdarzeń niepożądanych</i> (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. 		
	VISUAL III	Zdarzenia niepożądane oceniano od 1 podania leku do daty odcięcia danych.		

3.7.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa oceniono według zaleceń GRADE [6].

Do analizy włączono 2 badania randomizowane, podwójnie zaślepione (*VISUAL I* i *VISUAL II*). W raporcie uwzględniono także wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Suhler 2016* i w publikacji *EMA 2016* dla jednoramiennego, otwartego badania *VISUAL III*. Jakość danych z badań randomizowanych uznano za wysoką w przypadku wyników pochodzących z publikacji opublikowanych, zaś jakość danych pochodzących z materiałów nieopublikowanych tj. otrzymanych od Zamawiającego obniżono do średniej. W przypadku jednoramiennego badania *VISUAL III*, jakość danych uznano za bardzo niską.

Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna dla wszystkich punktów końcowych, ponieważ odnoszą się one do jakości życia związanej z funkcjonowaniem narządu wzroku oraz pomiarów efektywności leczenia, takich jak czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia czy stopień przymglenia ciała szklistego.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa (częstość występowania działań niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych) również została także określona jako krytyczna.

3.7.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków (■, ■, ■) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.7).

3.7.5. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *VISUAL I* i *VISUAL II* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.6 (Tabela 51).

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników w analizowanych badaniach, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z utajnienia kodu randomizacji było niemożliwe do określenia z uwagi na brak wystarczających informacji zawartych w analizowanych badaniach.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań VISUAL I i VISUAL II wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	VISUAL I		VISUAL II	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych przydzielano do grup stosując randomizację blokową z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej.	• Niskie ryzyko błędu	Chorych przydzielano do grup stosując randomizację blokową z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej.	• Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	• Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	• Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie było zaślepienie dla uczestników, opiekunów, badaczy. Adalimumab (40 mg/0,8 ml) oraz placebo w postaci przygotowanego w ampułkostrzykawce o poj. 1 ml identycznie wyglądającego sterylnego, niezawierającego substancji konserwujących roztworu do wstrzykiwań podawano podskórnym w ten sam sposób.	• Niskie ryzyko błędu	Badanie było zaślepienie dla uczestników, opiekunów, badaczy. Adalimumab (40 mg/0,8 ml) oraz placebo w postaci przygotowanego w ampułkostrzykawce o poj. 1 ml identycznie wyglądającego sterylnego, niezawierającego substancji konserwujących roztworu do wstrzykiwań podawano podskórnym w ten sam sposób.	• Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>VISUAL I</i>		<i>VISUAL II</i>	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie było zaślepienie dla osób oceniających wyniki badania	• Niskie ryzyko błędu	Badanie było zaślepienie dla osób oceniających wyniki badania	• Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	• Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	• Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	• Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	• Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono	• Niskie ryzyko błędu	Nie stwierdzono	• Niskie ryzyko błędu

3.7.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2013. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. częstość występowania niepowodzenia leczenia) obliczano parametr względny **OR** (ang. *odds ratio* – iloraz szans) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (**CI**, ang. *confidence interval*). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (**Peto OR**, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)²³ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

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

W ocenie skuteczności siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia,

²³ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Przyjętą wartość graniczną 10 należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ została ona przyjęta na podstawie opinii i doświadczenia analityków.

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

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero). Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 8.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej.
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt.
RR ²⁴	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej.
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji.
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej.
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego.
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, którym podanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego.

²⁴ ang. *relative risk* – ryzyko względne

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach.

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. częstość występowania niepowodzenia leczenia) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania niepowodzenia leczenia spowodowanego zwiększeniem przymglenia ciała szklistego parametr OR wyniósł w badaniu *VISUAL I* 0,30 (95% CI: 0,15; 0,57), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej stanowi 30% tej szansy w grupie kontrolnej. Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,22 (95% CI: -0,33; -0,11) co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 22% niższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 4; 10), co oznacza, że należy poddać 5 chorych terapii ADA+BSC, aby uniknąć odnotowania jednego dodatkowego przypadku wystąpienia niepowodzenia leczenia spowodowanego zwiększeniem przymglenia ciała szklistego w czasie do 80 tygodni okresu obserwacji. Wartość ta świadczy o wysokiej sile interwencji.

Dla negatywnego punktu końcowego, jakim jest np. niepowodzenie leczenia wartość parametru HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Parametr HR dla czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia ogółem w badaniu *VISUAL I* (populacja ITT²⁵) wyniósł 0,50 (95% CI: 0,36; 0,70) i oznacza, że podanie chorym adalimumabu zmniejszy ryzyko występowania niepowodzenia leczenia o 50% w porównaniu z zastosowaniem BSC. Podana w publikacji p-wartość oraz przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

²⁵ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.8. Ocena skuteczności adalimumabu w porównaniu z BSC

Skuteczność adalimumabu w porównaniu z BSC została oceniona na podstawie randomizowanych badań *VISUAL I* i *VISUAL II*, w których leczenie stosowano do 80 tyg.

W badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ niepowodzenie leczenia – czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz częstość występowania niepowodzenia leczenia;
- ⊗ stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka;
- ⊗ stopień przymglenia ciała szklistego;
- ⊗ najlepsza skorygowana ostrość wzroku (w tym średnia zmiana wyniku oraz częstość występowania zmiany wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku);
- ⊗ czas do wystąpienia obrzęku plamki;
- ⊗ zmiana centralnej grubości siatkówki;
- ⊗ zmiana wyniku kwestionariusza funkcji wzrokowych;
- ⊗ częstość występowania kontroli choroby;
- ⊗ nieobecność w pracy związanej z chorobą (kwestionariusz WPAI-SHP).

Wyniki typu „czas do zdarzenia” estymowano w analizowanych badaniach metodą Kaplan-Meier.

W niniejszej analizie ocenę drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w porządku hierarchicznym zgodnie z kolejnością przyjętą w badaniach włączonych do analizy. W badaniu *VISUAL I* (publikacja *Jaffe 2016*) wskazano, iż dla punktu końcowego czas do wystąpienia obrzęku plamki w badaniu OCT nie odnotowano w badaniu *VISUAL I* różnicy istotnej statystycznie między grupami, w związku z czym dla kolejnych punktów końcowych uszeregowanych niżej w hierarchii odstępiono w publikacji *Jaffe 2016* od analizy metodą wielokrotnych porównań. P-wartości dla tych punktów uznano w publikacji *Jaffe 2016* za eksploracyjne. W badaniu *VISUAL II* (publikacja *Nguyen 2016*) wskazano, że p-wartości dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych uznano za eksploracyjne, ponieważ dla pierwszego w hierarchii drugorzędowego punktu końcowego nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W przypadku oceny częstości występowania poszczególnych przyczyn niepowodzenia leczenia, jeśli wskazane w publikacji odsetki nie pozwalały na jednoznaczne określenie liczby chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie, konserwatywnie przyjmowano największą możliwą wartość parametru n w grupie badanej i najmniejszą w grupie kontrolnej.

W przypadku części punktów końcowych dane przedstawione w publikacjach włączonych do analizy uniemożliwiały samodzielne obliczenie istotności statystycznej dla różnic między grupami. W takich przypadkach istotność określano na podstawie p -wartości wskazanej przez autorów publikacji. Wyniki, dla których wskazanie istotności statystycznej dla różnicy między grupami w oparciu o dostępne dane nie było możliwe, nie zostały zamieszczone w analizie.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.8.1. Niepowodzenie leczenia

3.8.1.1. Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia

W badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* niepowodzenie leczenia występujące odpowiednio w co najmniej 6. tygodniu lub w co najmniej 2. tygodniu badania stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Niepowodzenie leczenia stanowiło złożony punkt końcowy – u chorych oceniano m.in. obecność nowych zmian zapalnych, najlepszą skorygowaną ostrość wzroku, stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka i stopień przymglenia ciała szklistego.

W badaniu *VISUAL I* mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia ogółem (populacja ITT) wynosiła 5,6 miesięcy w grupie stosującej adalimumab oraz 3 miesiące w grupie kontrolnej. Przedstawione w publikacji *Jaffe 2016* krzywe czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia rozdzieliły się na wczesnym etapie badania i tendencja ta utrzymywała się w czasie trwania badania (w 20. tygodniu różnica w częstości występowania niepowodzenia leczenia między grupą badaną a kontrolną wynosiła około 28%). Przedstawiona w publikacji wartość parametru HR i przedział ufności wskazują, iż prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia było o 50% większe u chorych w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy badanej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Wynik ten był spójny z wynikami analizy wrażliwości.

W przypadku analizy w podgrupach w badaniu *VISUAL I* istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia w grupie badanej niż w kontrolnej wykazano w przypadku chorych, u których występowało idiopatyczne ZBN oraz chorych,

k którzy nie stosowali terapii immunomodulującej w chwili rozpoczęcia badania. W pozostałych analizowanych podgrupach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Z uwagi na małą liczebność podgrup i eksploracyjny charakter analizy w podgrupach otrzymane wyniki są obarczone niepewnością.

W przypadku oceny z uwzględnieniem poszczególnych przyczyn niepowodzenia leczenia odnotowano w badaniu *VISUAL I*, iż w grupie stosującej ADA+BSC ryzyko ich wystąpienia było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej.

W badaniu *VISUAL II* prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia ogółem (populacja ITT) było istotnie statystycznie mniejsze u chorych w grupie ADA+BSC niż w grupie kontrolnej (HR=0,57; 95% CI: 0,39; 0,84). Mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 8,3 miesiące w grupie kontrolnej. W grupie badanej mediana ta była niemożliwa do oszacowania, ponieważ u ponad 50% chorych stosujących ADA+BSC nie odnotowano niepowodzenia leczenia²⁶. Tak jak w przypadku badania *VISUAL I* przedstawione dla obu grup krzywe czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia rozdzieliły się na wczesnym etapie badania i tendencja ta utrzymywała się w czasie trwania badania. Analiza wrażliwości w badaniu *VISUAL II* dla czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wykazała wyniki zbliżone do analizy dla populacji ITT.

Wyniki analizy w podgrupach wskazują, iż w badaniu *VISUAL II* istotnej statystycznie różnicy między grupami dla czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia nie wykazano jedynie u chorych, którzy nie stosowali terapii immunomodulującej w chwili rozpoczęcia badania. W przypadku oceny poszczególnych przyczyn niepowodzenia leczenia odnotowano, iż w grupie stosującej ADA+BSC wykazano mniejszą częstość występowania poszczególnych przyczyn niepowodzenia leczenia, jednak istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej wykazano tylko w przypadku niepowodzenia leczenia z powodu pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku oraz niepowodzenia leczenia z powodu wystąpienia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka u chorych, u których odnotowano co najmniej 2 zaostrzenia choroby w czasie ostatnich 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania.

²⁶w publikacji *Nguyen 2016* wskazano, że w przypadku analizy czasu niepowodzenia leczenia dla 40 percentylów, czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosił w badaniu *VISUAL II* 10,2 miesiące w grupie badanej i 4,8 miesięcy w grupie kontrolnej

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 9.
Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (IQR) ²⁷ [mies.]	N	Mediana (IQR) [mies.]	N		
Niepowodzenie leczenia ogółem								
Populacja ITT								
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016, NCT01138657)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 6 tyg.) ^{*#}	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	5,6 (3,0; n/o) ^o	110	3,0 (1,5; 5,6) ^{oo}	107	0,50 (0,36; 0,70)	TAK p<0,001
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, NCT01124838)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 2 tyg.) ^{##}	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	n/o [^] (4,7; n/o)	115	8,3 (3,0; n/o)	111	0,57 (0,39; 0,84) ^{^^}	TAK p=0,004
Analiza wrażliwości								
<i>VISUAL I</i> (EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 6 tyg.) (populacja ITT, wynik dopasowany do stosowania terapii immunomodulującej na początku badania)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	5,6 (b/d)	110	3,0 (b/d)	107	0,50 (0,36; 0,70)	TAK p<0,001
<i>VISUAL II</i> (EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 2 tyg.) (populacja ITT, wynik dopasowany do stosowania terapii immunomodulującej na początku badania)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	n/o (b/d)	115	8,3 (b/d)	111	0,58 (0,39; 0,85)	TAK p=0,005
<i>VISUAL I</i> (EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 6 tyg.) (zmodyfikowana populacja ITT)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	5,6 (b/d)	111	3,0 (b/d)	112	0,53 (0,38; 0,74)	TAK p<0,001

²⁷ ang. *interquartile range* – rozstęp ćwiartkowy

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (IQR) ²⁷ [mies.]	N	Mediana (IQR) [mies.]	N		
<i>VISUAL II</i> (EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 2 tyg.) (zmodyfikowana populacja ITT)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	n/o (b/d)	115	8,3 (b/d)	114	0,56 (0,38; 0,83)	TAK p<0,003
<i>VISUAL I</i> (EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 6 tyg.) (z ocenzurowaniem chorych, którzy przedwcześnie zakończyli badanie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,50 (b/d)	TAK p<0,001
<i>VISUAL I</i> (EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 6 tyg.) (z ocenzurowaniem chorych, u których odnotowano znacznie naruszenie protokołu dotyczące m.in. stosowania kortykosteroidów)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,47 (b/d)	TAK p<0,001
<i>VISUAL II</i> (EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 2 tyg.) (z ocenzurowaniem chorych, u których odnotowano znacznie naruszenie protokołu dotyczące m.in. stosowania kortykosteroidów)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,55 (b/d)	TAK p=0,013
<i>VISUAL I</i> (EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 6 tyg.) (z ocenzurowaniem chorych, u których ZBN (zdarzenie niepożądane) oceniono jako niepowodzenie leczenia)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,50 (b/d)	TAK p<0,001
<i>VISUAL II</i> (EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 2 tyg.) (z ocenzurowaniem chorych, u których ZBN (zdarzenie niepożądane) oceniono jako niepowodzenie leczenia)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,56 (b/d)	TAK p=0,003
Analiza w podgrupach**								

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (IQR) ²⁷ [mies.]	N	Mediana (IQR) [mies.]	N		
VISUAL I (Jaffe 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 6 tyg.) u chorych z idiopatycznym ZBN	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	b/d	36	b/d	45	0,50 (0,31; 0,80)	TAK p=0,003
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 6 tyg.) u chorych z choroidopatią typu <i>birdshot</i>		b/d	24	b/d	20	0,49 (0,21; 1,14)	NIE p=0,09
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 6 tyg.) u chorych, którzy nie stosowali terapii immunomodulującej w chwili rozpoczęcia badania		b/d	76	b/d	74	0,49 (0,33; 0,73)	TAK p<0,001
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 6 tyg.) u chorych, którzy stosowali terapię immunomodulującą w chwili rozpoczęcia badania		b/d	34	b/d	33	0,55 (0,30; 1,01)	NIE p=0,05
VISUAL II (EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 2 tyg.) u chorych, u których odnotowano ≥2 zaostrzenia choroby w czasie ostatnich 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,23 (b/d)	TAK p=0,003
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 2 tyg.) u chorych, którzy nie stosowali terapii immunomodulującej w chwili rozpoczęcia badania		b/d	b/d	b/d	b/d	0,64 (b/d)	NIE p=0,068
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 2 tyg.) u chorych, u których w chwili rozpoczęcia badania stopień nacieków komórkowych i stopień przymglenia ciała szklistego wynosiły 0		b/d	b/d	b/d	b/d	0,33 (b/d)	TAK p=0,017
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 2 tyg.) u chorych, u których w chwili rozpoczęcia badania stopień		b/d	b/d	b/d	b/d	0,34 (b/d)	TAK p=0,003

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (IQR ²⁷) [mies.]	N	Mediana (IQR) [mies.]	N		
	nacieków komórkowych i stopień przymglenia ciała szklistego wynosiły <0,5							
Niepowodzenie leczenia – ocena z uwzględnieniem poszczególnych przyczyn niepowodzenia leczenia								
Populacja ITT								
<i>VISUAL I</i> (EMA 2016, Jaffe 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia związanego z przymgleniem ciała szklistego (≥ 6 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	n/o (b/d)	110	6,2 (b/d)	107	0,32 (0,18; 0,58)	TAK p<0,001
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia związanego z przymgleniem ciała szklistego (≥ 2 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	n/o (b/d)	115	n/o (b/d)	111	0,79 (0,34; 1,81)	NIE p=0,589
<i>VISUAL I</i> (EMA 2016, Jaffe 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu pojawienia się nowych aktywnych zmian zapalnych (≥ 6 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	n/o (b/d)	110	8 (b/d)	107	0,38 (0,21; 0,69)	TAK p=0,001
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu pojawienia się nowych aktywnych zmian zapalnych (≥ 2 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	n/o (b/d)	115	n/o (b/d)	111	0,55 (0,26; 1,15)	NIE p=0,105
<i>VISUAL I</i> (EMA 2016, Jaffe 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu wystąpienia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka (≥ 6 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	n/o (b/d)	110	n/o (b/d)	107	0,51 (0,30; 0,86)	TAK p=0,010
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu wystąpienia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka (≥ 2 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	n/o (b/d)	115	n/o (b/d)	111	0,70 (0,42; 1,18)	NIE p=0,180
<i>VISUAL I</i> (EMA 2016, Jaffe 2016) ^{***}	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (≥ 6 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	n/o (b/d)	110	10,9 (b/d)	107	0,56 (0,32; 0,98)	TAK p=0,040

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (IQR) ²⁷ [mies.]	N	Mediana (IQR) [mies.]	N		
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (≥ 2 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	n/o (b/d)	115	n/o (b/d)	111	0,33 (0,16; 0,70)	TAK $p=0,002$
Analiza w podgrupach								
<i>VISUAL I</i> (EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu pojawienia się nowych aktywnych zmian zapalnych u chorych z aktywnymi zmianami zapalnymi w chwili rozpoczęcia badania (≥ 6 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	n/o (b/d)	80	5,3 (b/d)	63	0,36 (0,19; 0,68)	TAK $p<0,001$
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu wystąpienia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka u chorych ze stopniem nacieków komórkowych w komorze przedniej oka ≥ 1 na początku badania (≥ 6 tyg.)		7,4 (b/d)	44	4,2 (b/d)	42	0,50 (0,26; 0,96)	TAK $p=0,032$
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia związanego z przymgleniem ciała szklanego u chorych ze stopniem przymglenia ciała szklanego ≥ 1 na początku badania (≥ 6 tyg.)		n/o (b/d)	77	5,7 (b/d)	72	0,36 (0,19; 0,66)	TAK $p<0,001$
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia związanego z przymgleniem ciała szklanego u chorych ze stopniem przymglenia ciała szklanego ≥ 2 na początku badania (≥ 6 tyg.)		n/o (b/d)	55	5,6 (b/d)	52	0,32 (0,15; 0,64)	TAK $p<0,001$
<i>VISUAL II</i> (EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 2 tyg.) z powodu wystąpienia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka u chorych, u których odnotowano ≥ 2 zaostżenia choroby w czasie ostatnich 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,47 (b/d)	TAK $p=0,027$

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (IQR) ²⁷ [mies.]	N	Mediana (IQR) [mies.]	N		
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*w publikacji *Jaffe 2016* wskazano, że u chorych, u których nie odnotowano przeciwciał przeciw ADA (N=107) mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 24 tygodnie; w publikacji *EMA 2016* wskazano, że mediana (zakres) czasu do niepowodzenia leczenia u chorych z przeciwciałami przeciw ADA (n=4) wynosiła 32 (16; 48) tygodnie

**analiza eksploracyjna (analiza wykonana w celu określenia czy istnieje związek między skutecznością ADA a rozpoznaniem lub stosowaniem terapii immunomodulującej w chwili rozpoczęcia badania)

***analiza *post hoc*

#według danych przedstawionych w dokumencie *FDA 2017* mediana (95% CI) wynosiła 5,6 (3,9; 9,2) w grupie badanej i 3,0 (2,7; 3,7) w grupie kontrolnej

##według danych przedstawionych w dokumencie *FDA 2017* mediana (95% CI) wynosiła n/o (b/d) w grupie badanej i 8,3 (4,8; 12,0) w grupie kontrolnej

^według danych przedstawionych w publikacji *Nguyen 2016*: mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła powyżej 18 mies. u chorych w grupie badanej, brak możliwości oszacowania gdyż u ponad połowy chorych w grupie badanej nie odnotowano niepowodzenia leczenia

^^według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2016* u 6 (75,0%) z 8 chorych, u których odnotowano przeciwciała przeciwko ADA wykazano niepowodzenie leczenia, mediana (zakres) czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia u tych chorych wynosiła 16 (10; 31) tygodni; według danych przedstawionych w publikacji *Nguyen 2016* u chorych, u których nie odnotowano przeciwciał przeciwko ADA, mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia nie była możliwa do oszacowania

◇w publikacji *Jaffe 2016* wskazano: 24 tyg.

◇◇ w publikacji *Jaffe 2016* wskazano: 13 tyg.

3.8.1.2. Częstość występowania niepowodzenia leczenia

W badaniach *VISUAL I* oraz *VISUAL II* u chorych stosujących ADA+BSC częstość występowania niepowodzenia leczenia ogółem (populacja ITT) była mniejsza niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

W badaniu *VISUAL I* poszczególne objawy definiujące wystąpienie niepowodzenia leczenia występowały rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Największą różnicę między grupami w częstości występowania niepowodzenia leczenia odnotowano w przypadku zwiększenia stopnia przymglenia ciała szklistego, które stanowiło najczęstszą przyczynę niepowodzenia w grupie PLC+BSC i najrzadszą w grupie ADA+BSC. Istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy badanej wykazano także w przypadku częstości występowania zmian naczyniowych naczyniówki i siatkówki i zwiększenia stopnia przymglenia ciała szklistego. W przypadku analizy w podgrupach, istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść grupy badanej odnotowano w przypadku niepowodzenia leczenia związanego z wystąpieniem aktywnych zmian zapalnych u chorych ze zmianami zapalnymi naczyniówki i siatkówki na początku badania, niepowodzenia leczenia związanego z wystąpieniem przymglenia ciała szklistego u chorych ze stopniem przymglenia ciała szklistego ≥ 1 na początku badania i niepowodzenia leczenia związanego z wystąpieniem przymglenia ciała szklistego u chorych ze stopniem przymglenia ciała szklistego ≥ 2 na początku badania.

W badaniu *VISUAL II* w analizie z uwzględnieniem poszczególnych przyczyn niepowodzenia leczenia, wykazano, że poszczególne przyczyny niepowodzenia leczenia występowały częściej wśród chorych w grupie kontrolnej niż w grupie stosującej adalimumab. Zmniejszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku występowało znamienne statystycznie częściej u chorych w grupie kontrolnej niż w grupie badanej. Dla pozostałych przyczyn niepowodzenia leczenia nie wykazano istotnych różnic między grupami.

W przypadku analiz wrażliwości (stosowanie terapii immunomodulującej na początku badania oraz zmodyfikowana populacja ITT) wykazano w badaniach włączonych do analizy istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania niepowodzenia leczenia u chorych w grupie badanej niż w kontrolnej.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 10.
Częstość występowania niepowodzenia leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Niepowodzenie leczenia ogółem										
Populacja ITT										
<i>VISUAL I</i> (EMA 2016)	Niepowodzenie leczenia ogółem (≥ 6 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	60 (54,5)	110	84 (78,5)	107	0,33 (0,18; 0,60)	-0,24 (-0,36; -0,12)	5 (3; 9)	TAK
<i>VISUA II</i> (Nguyen 2016)	Niepowodzenie leczenia ogółem (≥ 2 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	45 (39,1)	115	61 (55,0)	111	0,53 (0,31; 0,89)	-0,16 (-0,29; -0,03)	7 (4; 34)	TAK
Analiza wrażliwości										
<i>VISUAL I</i> (EMA 2016)	Niepowodzenie leczenia ogółem (≥ 6 tyg.) (populacja ITT, wynik dopasowany do stosowania terapii immunomodulującej na początku badania)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	60 (54,5)	110	84 (78,5)	107	0,33 (0,18; 0,60)	-0,24 (-0,36; -0,12)	5 (3; 9)	TAK
<i>VISUAL II</i> (EMA 2016)	Niepowodzenie leczenia ogółem (≥ 2 tyg.) (populacja ITT, wynik dopasowany do stosowania terapii immunomodulującej na początku badania)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	45 (39,1)	115	61 (55,0)	111	0,53 (0,31; 0,89)	-0,16 (-0,29; -0,03)	7 (4; 34)	TAK
<i>VISUAL I</i> (EMA 2016)	Niepowodzenie leczenia ogółem (≥ 6 tyg.) (zmodyfikowana populacja ITT)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	61 (55,0)	111	87 (77,7)	112	0,35 (0,20; 0,63)	-0,23 (-0,35; -0,11)	5 (3; 10)	TAK
<i>VISUAL II</i> (EMA 2016)	Niepowodzenie leczenia ogółem (≥ 2 tyg.) (zmodyfikowana populacja ITT)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	45 (39,1)	115	63 (55,3)	114	0,52 (0,31; 0,88)	-0,16 (-0,29; -0,03)	7 (4; 34)	TAK
Niepowodzenie leczenia – ocena z uwzględnieniem poszczególnych przyczyn niepowodzenia leczenia (populacja ITT)										

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Przyczyny niepowodzenia leczenia	Zmiany zapalne naczyniówki i siatkówki (≥ 6 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	17 (15,5)	110	29 (27,1)	107	0,49 (0,25; 0,96)	-0,12 (-0,22; -0,01)	9 (5; 100)	TAK
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, EMA 2016)		Zmiany zapalne naczyniówki i siatkówki (≥ 2 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	12 (10,4)	115	17 (15,3)	111	0,64 (0,29; 1,42)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	NIE
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)		Zwiększenie stopnia nacieków w komorze przedniej oka (≥ 6 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	24 (21,8)	110	34 (31,8)	107	0,60 (0,33; 1,10)	-0,10 (-0,22; 0,02)	n/d	NIE
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, EMA 2016)		Zwiększenie stopnia nacieków w komorze przedniej oka (≥ 2 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	27 (23,5)	115	30 (27,0)	111	0,83 (0,45; 1,51)	-0,04 (-0,15; 0,08)	n/d	NIE
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)		Zwiększenie stopnia przymglenia ciała szklistego (≥ 6 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	16 (14,5)	110	39 (36,4)	107	0,30 (0,15; 0,57)	-0,22 (-0,33; -0,11)	5 (4; 10)	TAK
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, EMA 2016)		Zwiększenie stopnia przymglenia ciała szklistego (≥ 2 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	11 (9,6)	115	11 (9,9)	111	0,96 (0,40; 2,32)	-0,003 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)		Zmniejszenie najlepszej	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	23 (20,9)	110	27 (25,2)	107	0,78 (0,42; 1,48)	-0,04 (-0,16; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		skorygowanej ostrości wzroku* (≥ 6 tyg.)									
<i>VISUAL II</i> (<i>Nguyen 2016, EMA 2016</i>)		Zmniejszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku* (≥ 2 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	10 (8,7)	115	23 (20,7)	111	0,36 (0,16; 0,81)	-0,12 (-0,21; -0,03)	9 (5; 34)	TAK
Niepowodzenie leczenia – ocena z uwzględnieniem poszczególnych przyczyn niepowodzenia leczenia (analiza w podgrupach)											
<i>VISUAL I</i> (<i>EMA 2016</i>)		Niepowodzenie leczenia związane z wystąpieniem aktywnych zmian zapalnych u chorych ze zmianami zapalnymi naczyńki i siatkówki na początku badania (≥ 6 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	17 (21,3)	80	25 (39,7)	63	0,41 (0,20; 0,86)	-0,18 (-0,33; -0,03)	6 (4; 34)	TAK
		Niepowodzenie leczenia związane z wystąpieniem nacieków w komorze przedniej oka u chorych ze stopniem nacieków komórkowych w komorze przedniej oka ≥ 1 na początku badania (≥ 6 tyg.)		19 (43,2)	44	20 (47,6)	42	0,91 (0,39; 2,12)	-0,02 (-0,23; 0,18)	n/d	NIE
		Niepowodzenie leczenia związane z wystąpieniem przymglenia ciała szklanego u chorych ze stopniem przymglenia ciała szklanego ≥ 1 na początku badania (≥ 6 tyg.)		15 (19,5)	77	33 (45,8)	72	0,29 (0,14; 0,59)	-0,26 (-0,41; -0,12)	4 (3; 9)	TAK
		Niepowodzenie leczenia związane z wystąpieniem przymglenia ciała szklanego u chorych ze stopniem przymglenia ciała szklanego ≥ 2 na początku badania (≥ 6 tyg.)		11 (20,0)	55	26 (50,0)	52	0,25 (0,11; 0,59)	-0,30 (-0,47; -0,13)	4 (3; 8)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*analiza *post hoc*

3.8.1.3. Częstość występowania określonej liczby zdefiniowanych objawów będących przyczyną niepowodzenia leczenia

W badaniach *VISUAL I* oraz *VISUAL II* niepowodzenie leczenia stwierdzano w przypadku wystąpienia u chorego co najmniej jednego ze zdefiniowanych objawów. Najczęściej diagnozowano wystąpienie pojedynczego objawu. W większości przypadków nie zaobserwowano jednak istotnych statystycznie różnic dla częstości występowania określonej liczby zdefiniowanych objawów będących przyczyną niepowodzenia leczenia pomiędzy grupą chorych leczonych adalimumabem, a grupą kontrolną. Jedynie w przypadku chorych na aktywne ZBN niepowodzenie leczenia związane z jednoczesnym wystąpieniem 3 objawów odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie badanej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 11.

Częstość występowania określonej liczby zdefiniowanych objawów będących przyczyną niepowodzenia leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Liczba zdefiniowanych objawów będących przyczyną niepowodzenia leczenia*	1	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	43 (39,1)	110	53 (49,5)	107	0,65 (0,38; 1,12)	-0,10 (-0,24; 0,03)	n/d	NIE
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, poster Nguyen 2015)				32 (27,8)	115	44 (39,6)	111	0,59 (0,34; 1,03)	-0,12 (-0,24; 0,004)	n/d	NIE
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)		2		14 (12,7)	110	19 (17,8)	107	0,68 (0,32; 1,43)	-0,05 (-0,15; 0,05)	n/d	NIE
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, poster Nguyen 2015)				12 (10,4)	115	14 (12,6)	111	0,81 (0,36; 1,83)	-0,02 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)		3		3 (2,7)	110	10 (9,3)	107	0,27 (0,07; 1,02)	-0,07 (-0,13; -0,003)	15 (8; 334)	TAK
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, poster Nguyen 2015)				2 (1,7)	115	3 (2,7)	111	0,64 (0,10; 3,89)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)		4		0 (0,0)	110	2 (1,9)	107	0,13 (0,01; 2,10)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, poster Nguyen 2015)				0 (0,0)	115	0 (0,0)	111	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka /średnia (jedynie badanie *VISUAL I* – dane z posteru), waga punktu końcowego – krytyczna

*objawy, których wystąpienie w każdym z badań stanowiło przyczynę niepowodzenia leczenia zdefiniowane zostały w rozdziale 3.7.2

3.8.2. Stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka

W badaniu *VISUAL I* średni stopień nacieków komórkowych w czasie trwania badania był niższy w grupie stosującej adalimumab niż w grupie kontrolnej. Średnie pogorszenie stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka względem najlepszego uzyskanego stanu do 6. tygodnia było istotnie statystycznie mniejsze u chorych stosujących ADA+BSC w porównaniu do grupy kontrolnej (wynik ogółem, wynik dla poszczególnych oczu).

W badaniu *VISUAL II* średni stopień nacieków komórkowych w czasie trwania badania także był niższy w grupie stosującej adalimumab niż w grupie kontrolnej. Średnie pogorszenie stopnia nacieków komórkowych w oku prawym i lewym było większe w przypadku chorych w grupie PLC+BSC niż w grupie ADA+BSC. Nie odnotowano jednak występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami zarówno w przypadku wyniku ogółem jak i w przypadku wyniku dla poszczególnych oczu.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 12.
Zmiana stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [jedn. na skali]	N	Średnia (SD) [jedn. na skali]	N		
Zmiana stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka								
Wynik ogółem								
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	b/d	101	b/d	102	-0,29 (-0,51; -0,07)*^	TAK p=0,011
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Zmiana względem wartości początkowych		b/d	115	b/d	110	-0,14 (-0,37; 0,08)**^#	NIE p=0,218
Oko lewe								
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016, NCT01138657)	Zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	0,35 (0,76)	101	0,59 (0,94)	102	-0,24 (-0,48; -0,005)	TAK
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Zmiana względem wartości początkowych		0,41 (0,97)	115	0,57 (1,00)	110	-0,16 (-0,42; 0,10)	NIE
Oko prawe								
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016, NCT01138657)	Zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	0,36 (0,75)	101	0,69 (1,07)	102	-0,33 (-0,58; -0,08)	TAK
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Zmiana względem wartości początkowych		0,40 (0,93)	115	0,53 (0,96)	110	-0,13 (-0,38; 0,12)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*w abstrakcie konferencyjnym *Brezin 2015* wskazano, że MD (95% CI) dla średniego wyniku przedstawionego jako AUC (ang. *area under the curve* – obszar pod krzywą) wynosi 34,3 (9,2; 59,3) a różnica między grupami jest istotna statystycznie ($p=0,008$)

**według danych w publikacji *EMA 2016*: MD (95% CI): -0,14 (-0,37; -0,08); $p=0,218$

^na podstawie danych wskazanych w publikacji

#według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2016* średni wynik przedstawiony jako AUC był wyższy w grupie stosującej ADA, a różnica między grupami jest istotna statystycznie ($p=0,010$)

3.8.3. Przymglenie ciała szklistego

W badaniu *VISUAL II* średnie pogorszenie stopnia przymglenia ciała szklistego w oku prawym i lewym było większe w przypadku chorych w grupie kontrolnej niż w grupie ADA+BSC. Nie odnotowano jednak występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami zarówno w przypadku wyniku ogółem jak i w przypadku wyniku dla poszczególnych oczu.

W badaniu *VISUAL I* średni stopień przymglenia ciała szklistego w czasie trwania badania był niższy w grupie stosującej adalimumab niż w grupie kontrolnej. Średnie pogorszenie stopnia przymglenia ciała szklistego względem najlepszego uzyskanego stanu do 6. tygodnia było istotnie statystycznie mniejsze u chorych stosujących ADA+BSC w porównaniu do grupy kontrolnej (wynik ogółem, wynik dla oka lewego i oka prawego).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 13.
Zmiana stopnia przymglenia ciała szklistego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [jedn. na skali]	N	Średnia (SD) [jedn. na skali]	N		
Zmiana stopnia przymglenia ciała szklistego								
Wynik ogółem								
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	b/d	101	b/d	103	-0,27 (-0,43; -0,11)**#	TAK p<0,001
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Zmiana względem wartości początkowych		b/d	115	b/d	110	-0,13 (-0,28; 0,01)###^	NIE p=0,070
Oko lewe								
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016, NCT01138657)	Zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	0,11 (0,56)	101	0,33 (0,67)	103	-0,22 (-0,39; -0,05)	TAK
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Zmiana względem wartości początkowych		0,16 (0,60)	115	0,33 (0,73)	110	-0,17 (-0,35; 0,01)	NIE
Oko prawe								
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016, NCT01138657)	Zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	0,13 (0,65)	101	0,45 (0,78)	103	-0,32 (-0,52; -0,12)	TAK
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Zmiana względem wartości początkowych		0,18 (0,60)	115	0,27 (0,61)	110	-0,09 (-0,25; 0,07)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*w abstrakcie konferencyjnym *Brezin 2015* wskazano, że MD (95% CI) dla średniego wyniku przedstawionego jako AUC wynosi 35,4 (11,3; 59,4) a różnica między grupami jest istotna statystycznie (p=0,004)

**według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2016*: MD (95% CI): -0,13 (-0,28; -0,01); p=0,070

^według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2016* średni wynik przedstawiony jako AUC był wyższy u chorych stosujących ADA, a różnica między grupami jest istotna statystycznie (p=0,007)

#na podstawie danych przedstawionych w publikacji

3.8.4. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

3.8.4.1. Logarytm najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA

W badaniu *VISUAL I* zarówno w przypadku wyniku ogółem jak i wyniku dla poszczególnych oczu odnotowano istotnie statystycznie mniejsze pogorszenie ostrości widzenia względem najlepszego uzyskanego stanu do 6. tygodnia u chorych stosujących ADA+BSC w porównaniu do grupy kontrolnej. Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2016* już od 4. tygodnia badania u chorych stosujących ADA odnotowano lepszą ostrość widzenia (tj. niższą wartość logarytmu kąta rozdzielczości).

W badaniu *VISUAL II* średnie pogorszenie logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA względem wartości początkowych w oku prawym i oku lewym także było większe w przypadku chorych w grupie kontrolnej niż w grupie ADA+BSC. Nie odnotowano jednak występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami zarówno w przypadku wyniku ogółem, jak i w przypadku wyniku dla poszczególnych oczu.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 14.
Zmiana logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95%CI)	IS
			Średnia (SD) [logarytm]	N	Średnia (SD) [logarytm]	N		
Zmiana logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA								
Wynik ogółem								
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	b/d	101	b/d	103	-0,07 (-0,11; -0,02)*^	TAK p=0,003
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Zmiana względem wartości początkowych		b/d	115	b/d	110	-0,04 (-0,08; 0,01)^**	NIE p=0,096
Oko lewe								
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016, NCT01138657)	Zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	0,07 (0,16)	101	0,12 (0,17)	103	-0,05 (-0,10; -0,005)	TAK
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Zmiana względem wartości początkowych		0,01 (0,25)	115	0,06 (0,24)	110	-0,05 (-0,11; 0,01)	NIE
Oko prawe								
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016, NCT01138657)	Zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	0,04 (0,14)	101	0,13 (0,32)	103	-0,09 (-0,16; -0,02)	TAK
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Zmiana względem wartości początkowych		-0,01 (0,17)	115	0,02 (0,20)	110	-0,03 (-0,08; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*w abstrakcie konferencyjnym *Brezin 2015* wskazano, że MD (95% CI) dla średniego wyniku przedstawionego jako AUC wynosi 26,2 (7,0; 45,3) a różnica między grupami jest istotna statystycznie (p=0,008)

**według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2016* średni wynik przedstawiony jako AUC był wyższy stosującej ADA, a różnica między grupami jest istotna statystycznie (p=0,009)

^na podstawie danych przedstawionych w publikacji

3.8.4.2. Częstość występowania zmiany wyniku BCVA

Zwiększenie wyniku BCVA o co najmniej 5 liter występowało w badaniach włączonych do analizy częściej u chorych stosujących ADA+BSC niż PLC+BSC. Co ważne w badaniu *VISUAL I* i w badaniu *VISUAL II* (tylko lewe oko) dla okresu obserwacji wynoszącego do 80 tygodni częstość występowania zwiększenia wyniku BCVA o co najmniej 5 liter była istotnie statystycznie większa u chorych stosujących adalimumab niż w grupie kontrolnej.

Istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy badanej wykazano w badaniu *VISUAL I* także w przypadku zmniejszenia wyniku BCVA o 5-9 liter (oko lewe, oba okresy obserwacji). Niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W badaniu *VISUAL II* znamiennej statystycznie różnicę między grupami wykazano w przypadku zmniejszenia wyniku BCVA o ≥ 15 liter (oko lewe, okres obserwacji do 80 tygodni).

Dla pozostałych analizowanych wyników nie wykazano w obu badaniach występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 15.
Częstość występowania zmiany wyniku BCVA

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zwiększenie wyniku BCVA ≥ 5 liter										
VISUAL I (EMA 2016)	Oko lewe – zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	16. tyg.*	5 (5,0)	101	1 (1,0)	103	5,31 (0,61; 46,30)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	7 (6,9)	101	0 (0,0)	103	8,02 (1,78; 36,07)	0,07 (0,02; 0,12)	15 (9; 50)	TAK
VISUAL II (EMA 2016)	Oko lewe – zmiana względem wartości początkowych	20. tyg.*	22 (19,1)	115	11 (10,0)	110	2,13 (0,98; 4,63)	0,09 (0,0001; 0,18)	12 (6; 10000)	TAK
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	25 (21,7)	115	13 (11,8)	110	2,07 (1,00; 4,30)	0,10 (0,003; 0,20)	10 (5; 334)	TAK
VISUAL I (EMA 2016)	Oko prawe – zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	16. tyg.*	8 (7,9)	101	3 (2,9)	103	2,87 (0,74; 11,13)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	11 (10,9)	101	3 (2,9)	103	4,07 (1,10; 15,07)	0,08 (0,01; 0,15)	13 (7; 100)	TAK
VISUAL II (EMA 2016)	Oko prawe – zmiana względem wartości początkowych	20. tyg.*	26 (22,6)	115	23 (20,9)	110	1,11 (0,59; 2,08)	0,02 (-0,09; 0,12)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	28 (24,3)	115	25 (22,7)	110	1,09 (0,59; 2,03)	0,02 (-0,09; 0,13)	n/d	NIE
Stabilny wynik BCVA (± 4 litery)										
VISUAL I (EMA 2016)	Oko lewe – zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	16. tyg.*	72 (71,3)	101	63 (61,2)	103	1,58 (0,88; 2,83)	0,10 (-0,03; 0,23)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	66 (65,3)	101	60 (58,3)	103	1,35 (0,77; 2,38)	0,07 (-0,06; 0,20)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
VISUAL II (EMA 2016)	Oko lewe – zmiana względem wartości początkowych	20. tyg.*	77 (67,0)	115	76 (69,1)	110	0,91 (0,52; 1,59)	-0,02 (-0,14; 0,10)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	71 (61,7)	115	67 (60,9)	110	1,04 (0,61; 1,77)	0,01 (-0,12; 0,14)	n/d	NIE
VISUAL I (EMA 2016)	Oko prawe – zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	16 tyg.*	72 (71,3)	101	69 (67,0)	103	1,22 (0,67; 2,22)	0,04 (-0,08; 0,17)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	65 (64,4)	101	65 (63,1)	103	1,06 (0,60; 1,87)	0,01 (-0,12; 0,14)	n/d	NIE
VISUAL II (EMA 2016)	Oko prawe – zmiana względem wartości początkowych	20. tyg.*	75 (65,2)	115	65 (59,1)	110	1,30 (0,76; 2,23)	0,06 (-0,07; 0,19)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	64 (55,7)	115	59 (53,6)	110	1,08 (0,64; 1,83)	0,02 (-0,11; 0,15)	n/d	NIE
Zmniejszenie wyniku BCVA o 5-9 liter										
VISUAL I (EMA 2016)	Oko lewe – zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	16 tyg.*	11 (10,9)	101	25 (24,3)	103	0,38 (0,18; 0,82)	-0,13 (-0,24; -0,03)	8 (5; 34)	TAK
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	8 (7,9)	101	23 (22,3)	103	0,30 (0,13; 0,71)	-0,14 (-0,24; -0,05)	8 (5; 20)	TAK
VISUAL II (EMA 2016)	Oko lewe – zmiana względem wartości początkowych	20. tyg.*	8 (7,0)	115	10 (9,1)	110	0,75 (0,28; 1,97)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	7 (6,1)	115	12 (10,9)	110	0,53 (0,20; 1,40)	-0,05 (-0,12; 0,02)	n/d	NIE
VISUAL I (EMA 2016)	Oko prawe – zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	16 tyg.*	12 (11,9)	101	15 (14,6)	103	0,79 (0,35; 1,79)	-0,03 (-0,12; 0,07)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	14 (13,9)	101	11 (10,7)	103	1,35 (0,58; 3,12)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
VISUAL II (EMA 2016)	Oko prawe – zmiana względem wartości początkowych	20. tyg.*	9 (7,8)	115	11 (10,0)	110	0,76 (0,30; 1,92)	-0,02 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	15 (13,0)	115	13 (11,8)	110	1,12 (0,51; 2,47)	0,01 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
Zmniejszenie wyniku BCVA o 10-14 liter										
VISUAL I (EMA 2016)	Oko lewe – zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	16 tyg.*	2 (2,0)	101	4 (3,9)	103	0,50 (0,09; 2,79)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	4 (4,0)	101	7 (6,8)	103	0,57 (0,16; 1,99)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
VISUAL II (EMA 2016)	Oko lewe – zmiana względem wartości początkowych	20. tyg.*	3 (2,6)	115	2 (1,8)	110	1,45 (0,24; 8,83)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	5 (4,3)	115	2 (1,8)	110	2,45 (0,47; 12,92)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
VISUAL I (EMA 2016)	Oko prawe – zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	16 tyg.*	3 (3,0)	101	5 (4,9)	103	0,60 (0,14; 2,58)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	3 (3,0)	101	9 (8,7)	103	0,32 (0,08; 1,22)	-0,06 (-0,12; 0,01)	n/d	NIE
VISUAL II (EMA 2016)	Oko prawe – zmiana względem wartości początkowych	20. tyg.*	3 (2,6)	115	5 (4,5)	110	0,56 (0,13; 2,41)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	4 (3,5)	115	5 (4,5)	110	0,76 (0,20; 2,89)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
Zmniejszenie wyniku BCVA o ≥15 liter										
VISUAL I (EMA 2016)	Oko lewe – zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	16 tyg.*	11 (10,9)	101	10 (9,7)	103	1,14 (0,46; 2,81)	0,01 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	16 (15,8)	101	13 (12,6)	103	1,30 (0,59; 2,87)	0,03 (-0,06; 0,13)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
VISUAL II (EMA 2016)	Oko lewe – zmiana względem wartości początkowych	20. tyg.*	5 (4,3)	115	11 (10,0)	110	0,41 (0,14; 1,22)	-0,06 (-0,12; 0,01)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	7 (6,1)	115	16 (14,5)	110	0,38 (0,15; 0,97)	-0,08 (-0,16; -0,01)	13 (7; 100)	TAK
VISUAL I (EMA 2016)	Oko prawe – zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	16 tyg.*	6 (5,9)	101	11 (10,7)	103	0,53 (0,19; 1,49)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	8 (7,9)	101	15 (14,6)	103	0,50 (0,20; 1,25)	-0,07 (-0,15; 0,02)	n/d	NIE
VISUAL II (EMA 2016)	Oko prawe – zmiana względem wartości początkowych	20. tyg.*	2 (1,7)	115	6 (5,5)	110	0,31 (0,06; 1,55)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE
		do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	4 (3,5)	115	8 (7,3)	110	0,46 (0,13; 1,57)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*15 tyg. w badaniu VISUAL I i 19 tyg. w badaniu VISUAL II – maksymalny czas do całkowitego odstawienia leków steroidowych

3.8.5. Czas do wystąpienia obrzęku plamki w badaniu OCT

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w badaniu *VISUAL I* mediana czasu do wystąpienia obrzęku plamki widocznego w badaniu OCT w podgrupie chorych bez obrzęku plamki na początku badania wynosiła 11,1 miesiąca w grupie stosującej ADA+BSC oraz 6,2 miesiąca w grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia obrzęku plamki było większe u chorych w grupie kontrolnej niż w grupie badanej. Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie. W podgrupie chorych bez obrzęku plamki, bez otworu w plamce żółtej oraz bez odwarstwienia siatkówki na początku badania ryzyko wystąpienia obrzęku plamki było o 67% mniejsze w grupie ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

W badaniu *VISUAL II* oszacowanie mediany czasu do wystąpienia obrzęku plamki u chorych bez obrzęku plamki na początku badania było niemożliwe gdyż w badaniu wystąpiła zbyt mała liczba zdarzeń. Ryzyko wystąpienia obrzęku plamki było o 25% mniejsze w grupie ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 16.

Czas do wystąpienia w co najmniej jednym oku obrzęku plamki widocznego w badaniu OCT

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (IQR) [mies.]	N	Mediana (IQR) [mies.]	N		
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016, NCT01138657)	Czas do wystąpienia w co najmniej jednym oku obrzęku plamki widocznego w badaniu OCT w podgrupie chorych bez obrzęku plamki na początku badania (≥ 6 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	11,1 (2,6; 15,9)	55	6,2 (1,4; n/o)	45	0,70 (0,39; 1,26)	NIE p=0,231
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016, NCT01138657, EMA 2016)	Czas do wystąpienia nowego obrzęku plamki w podgrupie chorych bez obrzęku plamki, bez otworu w plamce żółtej oraz bez odwarstwienia siatkówki w chwili rozpoczęcia badania* (≥ 6 tyg.)		b/d	b/d	b/d	b/d	0,33 (0,12; 0,90)	TAK p=0,023
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, ECT 2009-016008-22)	Czas do wystąpienia w co najmniej jednym oku obrzęku plamki widocznego w badaniu OCT w podgrupie chorych bez obrzęku plamki na początku badania (≥ 2 tyg.)	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	n/o (n/o; n/o)	90	n/o (n/o; n/o)	95	0,75 (0,34; 1,69)	NIE p=0,491

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*analiza *post-hoc* z wykluczeniem chorych, u których na początku badania występował obrzęk plamki, otwór w plamce żółtej lub odwarstwienie siatkówki

3.8.6. Centralna grubość siatkówki

Procentowa średnie pogorszenie centralnej grubości siatkówki względem wartości początkowych w badaniu *VISUAL II* było większe w grupie kontrolnej niż w grupie badanej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie zarówno w przypadku wyniku ogółem jak i wyniku dla poszczególnych oczu.

W badaniu *VISUAL I* odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść ADA+BSC dla średniego pogorszenia centralnej grubości siatkówki względem wartości początkowych. Zwiększenie centralnej grubości siatkówki było bowiem mniejsze u chorych w grupie stosującej ADA+BSC.

W badaniu *VISUAL I* różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy badanej wykazano także w podgrupie chorych bez obrzęku plamki, bez otworu w plamce żółtej oraz bez odwarstwienia siatkówki w chwili rozpoczęcia badania.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 17.
Zmiana centralnej grubości siatkówki

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N		
Zmiana centralnej grubości siatkówki								
Wynik ogółem								
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016, NCT01138657)	Zmiana centralnej grubości siatkówki względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	b/d	101	b/d	102	-11,4 (-20,9; -1,8)*	TAK p=0,020*
<i>VISUAL I</i> (EMA 2016)	Zmiana centralnej grubości siatkówki względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg. w podgrupie chorych bez obrzęku płamki, bez otworu w płamce żółtej oraz bez odwarstwienia siatkówki w chwili rozpoczęcia badania**		b/d	b/d	b/d	b/d	-12,0 (-21,5; -2,5)	TAK p=0,014
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, NCT01124838)	Zmiana centralnej grubości siatkówki względem wartości początkowych		b/d	114	b/d	108	-2,3 (-8,5; 3,8)*	NIE p=0,451*
Oko lewe								
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016, NCT01138657)	Zmiana centralnej grubości siatkówki względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	9,6 (29,76)	100	20,2 (52,01)	100	-10,60 (-22,34; 1,14)	NIE
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, NCT01124838)	Zmiana centralnej grubości siatkówki względem wartości początkowych		4,5 (29,82)	114	6,4 (20,67)	107	-1,90 (-8,63; 4,83)	NIE
Oko prawe								
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016, NCT01138657)	Zmiana centralnej grubości siatkówki względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	8,2 (25,78)	101	22,0 (62,48)	102	-13,80 (-26,93; -0,67)	TAK

VISUAL II (Nguyen 2016, NCT01124838)	Zmiana centralnej grubości siatkówki względem wartości początkowych		5,4 (34,83)	113	7,7 (28,88)	108	-2,30 (-10,72; 6,12)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*na podstawie danych wskazanych w publikacji

**analiza *post-hoc* z wykluczeniem chorych, u których na początku badania występował otwór w plamce żółtej lub odwarstwienie siatkówki

3.8.7. Wynik kwestionariusza funkcji wzrokowych

W badaniu *VISUAL I* wykazano, że u chorych z aktywną postacią ZBN podanie ADA+BSC wiąże się z mniejszym pogorszeniem funkcji wzrokowych. W przypadku wyniku ogółem różnica między grupami była istotna statystycznie zarówno w przypadku oceny do 80. tyg. jak i analizy długookresowej. Według danych wskazanych w abstrakcie konferencyjnym *Sheppard 2015* zmiana wyniku ogółem jest także istotna klinicznie. W abstrakcie konferencyjnym *Sheppard 2015* wskazano ponad to, iż średni ogólny wynik VFQ był zbliżony dla obu grup w czasie okresu odstawienia kortykosteroidów. Potem wynik ten znacząco różnicował się między grupami i rozbieżności występowały aż do 80 tygodnia badania. Dla poszczególnych domen kwestionariusza różnicy istotnej statystycznie nie wykazano tylko dla widzenia z dalekiej odległości. Należy jednak zauważyć, że zmiana średniego wyniku była korzystniejsza u chorych w grupie badanej.

W przypadku badania *VISUAL II*, zarówno dla wyniku ogółem, jak i dla widoczności z dalekiej i bliskiej odległości oraz bólu gałki ocznej nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami dla średniej zmiany wyniku VFQ względem wartości początkowych. Należy jednak zauważyć, że dla wyniku ogółem oraz widoczności z dalekiej odległości i bólu gałki ocznej, średnia zmiana wyniku była większa w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej wykazano w przypadku domeny widzenia ogółem oraz zdrowia psychicznego.

W dokumencie *ChPL 2017* wskazano, że dane liczbowe były korzystniejsze dla ADA w większości podskal kwestionariusza. Efekty leczenia nie przemawiały na korzyść produktu Humira® w widzeniu barwnym w badaniu *VISUAL I* oraz w widzeniu barwnym, widzeniu obwodowym i widzeniu z bliskiej odległości w badaniu *VISUAL II*.

W abstrakcie konferencyjnym *Brezin 2016* analizowano związek pomiędzy niepowodzeniem leczenia a jakością życia związaną z narządem wzroku w badaniu *VISUAL I*. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w abstrakcie *Brezin 2016* niedopasowana średnia zmiana w całkowitym wyniku VFQ wynosiła -4,92 dla chorych, u których odnotowano wystąpienie co najmniej 1 przyczyny niepowodzenia leczenia, 0,19 dla chorych, u których nie odnotowano niepowodzenia leczenia oraz odpowiednio -3,90, -5,09, -11,1, i -13,88, dla chorych, u których odnotowano wystąpienie 1,2,3 i 4 przyczyn niepowodzenia leczenia. W analizie dostosowanej, zmiana VFQ względem najlepszego stanu uzyskanego do 6. tygodnia wynosiła

-3,9 ($p < 0,0001$) dla każdego dodatkowego komponentu. Oceniając przyczyny wystąpienia niepowodzenia leczenia, największą zmianę wyniku VFQ odnotowano dla ostrości widzenia (-7,99), następnie przymglenia ciała szklistego (-3,29), stopnia nacieków komórkowych (-2,8) i zmian naczyniowych (-2,76). W abstrakcie *Brezin 2016* wskazano, że istotne klinicznie obniżenie wyniku jakości życia u chorych z niepowodzeniem leczenia wskazuje, że ocena niepowodzenia leczenia w analizowanej populacji chorych jest kluczowym punktem końcowym, a wśród przyczyn niepowodzenia leczenia, pogorszenie ostrości widzenia ma największy wpływ na jakość życia chorych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 18.
Zmiana wyniku kwestionariusza funkcji wzrokowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [jedn. na skali]	N	Średnia (SD) [jedn. na skali]	N		
Zmiana wyniku VFQ względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.								
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016, NCT01138657)	Wynik całkowity	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	-1,30 (10,98)	101	-5,50 (11,97)	102	4,20 (1,04; 7,36)*	TAK p=0,010
	Widoczność z dalekiej odległości		-3,77 (13,41)	101	-5,64 (14,65)	102	1,87 (-1,99; 5,73)	NIE p=0,35
	Widoczność z bliskiej odległości		-2,97 (16,78)	101	-8,09 (17,75)	102	5,12 (0,37; 9,87)	TAK p=0,04
	Ból gałki ocznej		-2,60 (15,34)	101	-12,62 (21,44)	102	10,02 (4,90; 15,14)	TAK p<0,001
<i>VISUAL I</i> (EMA 2016)	Widzenie ogółem		b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	TAK p=0,011
	Zdrowie psychiczne	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	TAK p=0,033	
<i>VISUAL I</i> (ab. konf. Sheppard 2015)	Wynik całkowity – analiza długookresowa	b/d	b/d	110	b/d	107	3,07 (2,09; 4,06)^	TAK p<0,001
Zmiana wyniku VFQ względem wartości początkowych								
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016, NCT01124838)	Wynik całkowity	do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	3,36 (11,73)	115	1,24 (10,70)	109	2,12 (-0,82; 5,06)**	NIE p=0,16
	Widoczność z dalekiej odległości		2,64 (17,17)	115	0,76 (16,25)	109	1,88 (-2,50; 6,26)***	NIE p=0,401
	Widoczność z bliskiej odległości		3,88 (18,30)	115	3,98 (17,40)	109	-0,10 (-4,78; 4,58)^	NIE p=0,967

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [jedn. na skali]	N	Średnia (SD) [jedn. na skali]	N		
	Ból gałki ocznej		3,42 (21,32)	115	2,87 (17,23)	109	0,55 (-4,51; 5,61) ^{^^}	NIE p=0,830
VISUAL II (EMA 2016)	Widzenie ogółem		b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	TAK p=0,003
	Zdrowie psychiczne		b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	TAK p=0,022
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*zmiana istotna klinicznie według danych przedstawionych w abstrakcie *Sheppard 2015*

**według danych wskazanych w publikacji *Nguyen 2016*: 2,12 (-0,84; 5,08)

***według danych wskazanych w publikacji *Nguyen 2016*: 1,88 (-2,53; 6,29)

[^]na podstawie danych wskazanych w publikacji

^{^^}według danych wskazanych w publikacji *Nguyen 2016*: -0,10 (-4,81; 4,61)

^{^^^}według danych wskazanych w publikacji *Nguyen 2016*: 0,56 (-4,56; 5,68)

3.8.8. Kontrola choroby

W badaniu *VISUAL I* wyciszenie komórek zapalnych tj. brak aktywnych zmian zapalnych, stopień nacieku komórek w komorze przedniej oka wynoszący $\leq 0,5$ oraz stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$ do 20. tygodnia (okres stosowania leków steroidowych) i do 52. tygodnia (brak terapii kortykosteroidowej) odnotowano u większego odsetka chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Dla oceny w 52. tygodniu wykazano znamiennej statystycznie różnice między grupami. Podobnie brak stanu zapalnego tj. brak aktywnych zmian zapalnych, stopień nacieku komórek w komorze przedniej oka wynoszący 0 oraz stopień przymglenia ciała szklistego wynoszący 0, występował częściej u chorych w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *EMA 2016* różnicę istotną statystycznie między grupami dla tego punktu końcowego wykazano od 36. tygodnia.

W badaniu *VISUAL II* zarówno w czasie stosowania kortykosteroidów jak i po całkowitych odstawieniu leków steroidowych u chorych w grupie stosującej adalimumab częstość występowania braku aktywnych zmian zapalnych, stopnia nacieku komórek w komorze przedniej oka wynoszącego $\leq 0,5$ oraz stopnia przymglenia ciała szklistego wynoszącego $\leq 0,5$ i braku stanu zapalnego, była istotnie statystycznie większa niż w przypadku grupy kontrolnej.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 19.
Częstość występowania kontroli choroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wyciszenie komórek zapalnych ogółem*										
VISUAL I (EMA 2016)	Częstość występowania wyciszenia komórek zapalnych ogółem	16 tyg.	36 (40,0)	90	22 (23,2)	95	2,21 (1,17; 4,18)	0,17 (0,04; 0,30)	6 (4; 25)	TAK
		52 tyg.	13 (14,4)	90	5 (5,3)	95	3,04 (1,04; 8,91)	0,09 (0,01; 0,18)	12 (6; 100)	TAK
VISUAL II (EMA 2016)		20 tyg.	52 (58,4)	89	35 (37,2)	94	2,37 (1,31; 4,29)	0,21 (0,07; 0,35)	5 (3; 15)	TAK
		52 tyg.	37 (41,6)	89	21 (22,3)	94	2,47 (1,30; 4,70)	0,19 (0,06; 0,32)	6 (4; 17)	TAK
Wyciszenie komórek zapalnych (brak terapii kortykosteroidowej)										
VISUAL I (EMA 2016)	Częstość występowania wyciszenia komórek zapalnych (brak terapii kortykosteroidowej)	16 tyg.	28 (31,1)	90	18 (18,9)	95	1,93 (0,98; 3,81)	0,12 (-0,002; 0,25)	n/d	NIE
		52 tyg.	12 (13,3)	90	4 (4,2)	95	3,50 (1,08; 11,29)	0,09 (0,01; 0,17)	12 (6; 100)	TAK
VISUAL II (EMA 2016)		20 tyg.	48 (53,9)	89	31 (33,0)	94	2,38 (1,31; 4,33)	0,21 (0,07; 0,35)	5 (3; 15)	TAK
		52 tyg.	34 (38,2)	89	18 (19,1)	94	2,61 (1,34; 5,09)	0,19 (0,06; 0,32)	6 (4; 17)	TAK
Brak stanu zapalnego (brak terapii kortykosteroidowej)**										
VISUAL I (EMA 2016)	Częstość występowania braku stanu zapalnego (brak terapii kortykosteroidowej)	16 tyg.	13 (14,4)	90	10 (10,5)	95	1,44 (0,60; 3,46)	0,04 (-0,06; 0,13)	n/d	NIE
		52 tyg.	9 (10,0)	90	2 (2,1)	95	5,17 (1,08; 24,61)	0,08 (0,01; 0,15)	13 (7; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
VISUAL II (EMA 2016)		20 tyg.	37 (41,6)	89	21 (22,3)	94	2,47 (1,30; 4,70)	0,19 (0,06; 0,32)	6 (4; 17)	TAK
		52 tyg.	25 (28,1)	89	15 (16,0)	94	2,06 (1,00; 4,23)	0,12 (0,002; 0,24)	9 (5; 500)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*brak aktywnych zmian zapalnych, stopień nacieku komórek w komorze przedniej oka $\leq 0,5$ oraz stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$

**brak aktywnych zmian zapalnych, stopień nacieku komórek w komorze przedniej oka wynoszący 0 oraz stopień przymglenia ciała szklistego wynoszący 0

3.8.9. Nieobecność w pracy z powodu choroby

W badaniu *VISUAL I* na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP oceniano czas nieobecności w pracy związany z ZBN. W grupie chorych stosujących adalimumab odnotowano istotnie większą redukcję czasu nieobecności w pracy w porównaniu do chorych w grupie kontrolnej. Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2016* w grupie badanej odnotowano także większą redukcję upośledzenia wykonywania czynności zawodowych, całkowitego upośledzenia produktywności i upośledzenia aktywności niż w grupie kontrolnej, jednak w tym przypadku różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 20.

Zmiana wyniku dotyczącego czasu nieobecności w pracy (kwestionariusz WPAI-SHP)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [%i]	N	Średnia (SD) [%]	N		
<i>VISUAL I (EMA 2016)</i>	Redukcja czasu nieobecności w pracy	Do ostatniej wizyty (maks. do 80 tyg.)	b/d	b/d	b/d	b/d	-10,6 (-18,75; -2,47)	TAK p=0,011
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.9. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z BSC

Bezpieczeństwo adalimumabu w porównaniu z BSC zostało ocenione na podstawie randomizowanych badań *VISUAL I* i *VISUAL II*, w których leczenie stosowano do 80 tyg.

Oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ częstość występowania zgonu;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych (badanie *VISUAL-I*);
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania przeciwciał przeciwko ADA.

Ocenę bezpieczeństwa prowadzono od czasu podania chorym 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania *VISUAL III* (długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ADA u chorych na ZBN).

Część wyników w analizowanych badaniach przedstawiono jedynie w postaci liczby zdarzeń i liczby zdarzeń/100 pacjentolat. Wyniki te uwzględniono w niniejszej analizie jedynie w charakterze poglądowym. Na ich podstawie określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe. Dane te stanowiły jednak jedyne dostępne wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla badań *VISUAL I* i *VISUAL II*, dlatego zdecydowano o ich uwzględnieniu.

Według Cochrane Handbook [7] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

3.9.1. Zgon

W badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* odnotowano wystąpienie po 1 przypadku zgonu w grupie stosującej ADA+BSC. Nie odnotowano wystąpienia zgonu w grupach kontrolnych. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 21.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>VISUAL I</i> (ECT 2009-016095-68*)	Zgon ogółem	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<i>VISUAL II</i> (ECT 2009-016008-22*)			1 (0,8)	131	0 (0,0)	130	7,33 (0,15; 369,56)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*wynik z uwzględnieniem chorych zrandomizowanych w Japonii

3.9.2. Działania niepożądane

W badaniu *VISUAL 1* wskazano, iż reakcje alergiczne były związane ze stosowanym leczeniem. W badaniu odnotowano 4 reakcje alergiczne w grupie badanej i 1 reakcję alergiczną w grupie kontrolnej.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 22.

Częstość występowania działań niepożądanych (wynik w postaci liczby zdarzeń)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Reakcje alergiczne	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	4 (6,4)	111 (62,4)	1 (2,3)	112 (44,3)
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.9.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *VISUAL I* częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była większa wśród chorych stosujących ADA+BSC w porównaniu do grupy PLC+BSC (odpowiednio 18 i 6 zdarzeń). W badaniu *VISUAL II* odnotowano 13 ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie badanej i 10 zdarzeń w grupie kontrolnej.

W badaniu *VISUAL I* odnotowano w grupie badanej i w grupie kontrolnej odpowiednio 6 i 3 ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem. W ramach poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowano 5 zakażeń w grupie badanej i 3 zakażenia w grupie kontrolnej. Pozostałe ciężkie zdarzenia odnotowano tylko 1 raz u chorych w grupie badanej lub kontrolnej.

W badaniu *VISUAL II* ciężkie zakażenia wystąpiły trzykrotnie w grupie badanej i dwukrotnie w grupie kontrolnej.

W Tabeli 24 przedstawiono częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu *VISUAL I* i *VISUAL II* (wynik w postaci liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie).

W badaniu *VISUAL I* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 13,4% chorych w grupie stosującej ADA+BSC i u 4,2% chorych w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Dla częstości występowania żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach poszczególnych kategorii nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W badaniu *VISUAL II* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 6,1% chorych w grupie stosującej ADA+BSC i u 7,7% chorych w grupie kontrolnej (brak istotnej statystycznie różnicy między grupami). Dla częstości występowania żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach poszczególnych kategorii nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 23.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (wynik w postaci liczby zdarzeń)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem						
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	18 (28,8)	111 (62,4)	6 (13,6)	112 (44,3)
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)			13 (13,8)	115 (94,5)	10 (14,1)	114 (71,0)
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem						
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem*	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	6 (9,6)	111 (62,4)	3 (6,8)	112 (44,3)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Zakażenie	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	5 (8,0)	111 (62,4)	3 (6,8)	112 (44,3)
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)			3 (3,2)	115 (94,5)	2 (2,8)	114 (71,0)
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Zapalenie płuc		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Gruźlica		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Zakażenie górnych dróg oddechowych		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Zakażenie dróg moczowych		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Ostre zapalenie wątroby		0 (n/d)	111 (62,4)	1 (2,3)	112 (44,3)
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Posocznica		0 (n/d)	111 (62,4)	1 (2,3)	112 (44,3)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Rakowiak przewodu pokarmowego	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
Zaburzenia układu immunologicznego						
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Reakcja anafilaktyczna	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Przewodnienie	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Zespół toczniopodobny		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Choroba demielinizacyjna	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Glejak wielopostaciowy	do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
Zaburzenia oka						
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Jaskra zamkniętego kąta	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
Zaburzenia naczyniowe						
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Neowaskularyzacja	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
Zaburzenia żołądka i jelit						
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	0 (n/d)	111 (62,4)	1 (2,3)	112 (44,3)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Torbiel włosowa	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Pokrzywka		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Przewlekła niewydolność nerek	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	0 (n/d)	111 (62,4)	1 (2,3)	112 (44,3)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Przypadkowe przedawkowanie	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Zerwanie więzadła		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Zerwanie ścięgna		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Złamanie nadgarstka		0 (n/d)	111 (62,4)	1 (2,3)	112 (44,3)
Procedury medyczne i chirurgiczne						
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Poronienie indukowane	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	0 (n/d)	111 (62,4)	1 (2,3)	112 (44,3)
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

*w ocenie badacza (w czasie oceny związku zdarzeń z leczeniem badacze byli zaślepieni pod kątem leczenia przydzielonego chorym)

Tabela 24.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (wynik w postaci liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>VISUAL I (NCT01138657*)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	16 (13,4)	119	5 (4,2)	120	3,57 (1,26; 10,10)	0,09 (0,02; 0,16)	11 (6; 50)	TAK
<i>VISUAL II (NCT01124838*)</i>			8 (6,1)	131	10 (7,7)	130	0,78 (0,30; 2,04)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>VISUAL I (NCT01138657*)</i>	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	0 (0,0)	119	1 (0,8)	120	0,14 (0,003; 6,88)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	Torbiel włosowa		1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Zapalenie płuc		1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek		0 (0,0)	119	1 (0,8) ^{^^}	120	0,14 (0,003; 6,88)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	Posocznica		0 (0,0)	119	1 (0,8) ^{^^}	120	0,14 (0,003; 6,88)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	Gruźlica		1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		1 (0,8) ^{^^}	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Zakażenie dróg moczowych		1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
VISUAL II (Nguyen 2016)	Zapalenie oskrzeli	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,9)**	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Zapalenie płuc		1 (0,9)**	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Zapalenie płuc wywołane przez bakterie ze szczepu Legionella		1 (0,9)**^^	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Aseptyczne zapalenie opon mózgowych		0 (0,0)	115	1 (0,9)***	114	0,13 (0,003; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Zapalenie migdałków		0 (0,0)	115	1 (0,9)***^^	114	0,13 (0,003; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
VISUAL I (NCT01138657*)	Rakowiak przewodu pokarmowego	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Glejak wielopostaciowy		1 (0,8)^^	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
VISUAL II (NCT 01124838*)	Gruczolakorak płuc (IV stopień)		1 (0,8)^^	131	0 (0,0)	130	7,33 (0,15; 369,56)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
VISUAL II (Nguyen 2016)	Neutropenia	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,9)**^^	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>VISUAL I</i> (NCT01138657*)	Reakcja anafilaktyczna	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>VISUAL I</i> (NCT01138657*)	Nadmiar płynów	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>VISUAL I</i> (NCT01138657*)	Choroba demielinizacyjna	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,8) ^{^^}	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Zaburzenia mowy		1 (0,9) ^{**}	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Stan migrenowy		1 (0,9) ^{**}	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia oka										
<i>VISUAL I</i> (NCT01138657*)	Jaskra zamkniętego kąta	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Przemijająca utrata wzroku		1 (0,9) ^{**}	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Neowaskularyzacja naczyń		0 (0,0)	115	1 (0,9) ^{***}	114	0,13 (0,003; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Odwartwienie siatkówki		0 (0,0)	115	1 (0,9) ^{***}	114	0,13 (0,003; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Płyn podsiatkówkowy		0 (0,0)	115	1 (0,9)***	114	0,13 (0,003; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
<i>VISUAL II (Nguyen 2016)</i>	Tamponada serca	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,9)**	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>VISUAL I (NCT01138657*)</i>	Neo-waskularyzacja	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>VISUAL II (Nguyen 2016)</i>	Rozwarstwienie aorty		1 (0,9)**	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Zakrzepica żył głębokich		0 (0,0)	115	2 (1,8)^	114	0,13 (0,01; 2,14)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
	Przełom nadciśnieniowy		0 (0,0)	115	1 (0,9)***	114	0,13 (0,003; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>VISUAL II (Nguyen 2016)</i>	Krwawienie z nosa	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,9)**	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Zapalenie opłucnej		1 (0,9)**	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>VISUAL- II (Nguyen 2016)</i>	Dysfagia	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,9)**	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>VISUAL I (NCT01138657*)</i>	Ostre zapalenie wątroby	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	0 (0,0)	119	1 (0,8) ^{^^}	120	0,14 (0,003; 6,88)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>VISUAL I (NCT01138657*)</i>	Pokrzywka	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>VISUAL I (NCT01138657*)</i>	Toczeń i zespół toczniopodobny	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,8) ^{^^}	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>VISUAL II (Nguyen 2016)</i>	Zapalenie stawów		0 (0,0)	115	1 (0,9) ^{***}	114	0,13 (0,003; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<i>VISUAL II (NCT 01124838*)</i>	Martwica kości zuchwy		0 (0,0)	131	1 (0,8)	130	0,13 (0,003; 6,77)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>VISUAL I (NCT01138657*)</i>	Kamień w moczowodach	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Przewlekła niewydolność nerek		1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>VISUAL I (NCT01138657*)</i>	Przypadkowe przedawkowanie	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku	1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Rozerwanie więzadła	lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Rozerwanie ścięgna		1 (0,8)	119	0 (0,0)	120	7,45 (0,15; 375,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Złamanie nadgarstka		0 (0,0)	119	1 (0,8)	120	0,14 (0,003; 6,88)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
VISUAL II (Nguyen 2016)	Złamanie kości strzałkowej		1 (0,9)**	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Złamanie kości ramiennej		0 (0,0)	115	1 (0,9)***	114	0,13 (0,003; 6,76)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Procedury medyczne i chirurgiczne										
VISUAL I (NCT01138657*)	Poronienie indukowane	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	0 (0,0)	119	1 (0,8)	120	0,14 (0,003; 6,88)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*wynik z uwzględnieniem chorych zrandomizowanych w Japonii

**liczba zdarzeń na 100 pacjentolat wynosiła 1,6

***liczba zdarzeń na 100 pacjentolat wynosiła 1,4

^liczba zdarzeń na 100 pacjentolat wynosiła 2,8

^^według danych przedstawionych w ECT zdarzenie przyczynowo związane z leczeniem

3.9.4. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *VISUAL I* w grupie ADA+BSC i grupie PLC+BSC odnotowano odpowiednio 657 zdarzeń niepożądanych i 430 zdarzeń. Wśród raportowanych zdarzeń w opinii badaczy 161 zdarzeń w grupie ADA+BSC i 55 w grupie PLC+BSC było prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych w badaniu *VISUAL I* najczęściej zgłaszano reakcje w miejscu podania i reakcje alergiczne.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (m.in. neowaskularyzacja, niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości widzenia, zmęczenie, złe samopoczucie czy myśli samobójcze) wystąpiły częściej w badaniu *VISUAL I* w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

W badaniu *VISUAL II* odnotowano 831 zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie stosującej ADA+BSC i 642 zdarzenia niepożądane w grupie kontrolnej. Reakcje w miejscu podania wystąpiły 36 razy w grupie badanej i 16 razy w grupie kontrolnej.

W Tabeli 26 przedstawiono częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* (wynik w postaci liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie).

W badaniu *VISUAL I* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 59,7% chorych w grupie stosującej ADA+BSC i u 50,8% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Dla częstości występowania zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach poszczególnych kategorii nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami. Jedynie zakażenie dróg moczowych, niepokój, parestezja, ból oka i zmniejszona ostrość widzenia występowały znamienne statystycznie częściej u chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

W badaniu *VISUAL II* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 67,2% chorych w grupie stosującej ADA+BSC i u 60,0% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Dla częstości występowania zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach poszczególnych kategorii nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami. Jedynie zakażenie górnych dróg oddechowych, ból stawów, ból kończyn, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej występowały znamienne statystycznie częściej u chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 25.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wynik w postaci liczby zdarzeń)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)
Zdarzenia niepożądane ogółem						
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Zdarzenia niepożądane ogółem	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	657 (1052,4)	111 (62,4)	430 (971,7)	112 (44,3)
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)			831 (879)	115 (94,5)	642 (905)	114 (71,0)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu						
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (1,6)*	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)			2 (2,1)^	115 (94,5)	0 (n/d)	114 (71,0)
Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z lekiem badanym						
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z lekiem badanym**	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	161 (257,9)	111 (62,4)	55 (124,3)	112 (44,3)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia						
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	13 (20,8)	111 (62,4)	5 (11,3)	112 (44,3)
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)			11 (11,6)	115 (94,5)	7 (9,9)	114 (71,0)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Aktywna gruźlica	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)			0 (n/d)	115 (94,5)	0 (n/d)	114 (71,0)
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Gruźlica utajona		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)			3 (3,2)	115 (94,5)	1 (1,4)	114 (71,0)
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Zakażenia oportunistyczne (z wykluczeniem kandydozy jamy istnej i gruźlicy)		0 (n/d)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)			0 (n/d)	115 (94,5)	0 (n/d)	114 (71,0)
Zaburzenia układu immunologicznego						
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Reakcje alergiczne	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	14 (22,4)	111 (62,4)	6 (13,6)	112 (44,3)
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Reakcje alergiczne (w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja)		5 (5,3)	115 (94,5)	8 (11,3)	114 (71,0)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Nowotwory złośliwe	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	2 (3,2) ^{***}	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)			1 (1,1) [#]	115 (94,5)	0 (n/d)	114 (71,0)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat)	N (pacjentolata)
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Toczeń lub reakcja toczniopodobna	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
<i>VISUAL II (Nguyen 2016)</i>			0 (n/d)	115 (94,5)	0 (n/d)	114 (71,0)
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Zaburzenia demielinizacyjne	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
<i>VISUAL II (Nguyen 2016)</i>			0 (n/d)	115 (94,5)	0 (n/d)	114 (71,0)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
<i>VISUAL I (Jaffe 2016)</i>	Reakcje w miejscu podania	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	28 (44,9)	111 (62,4)	7 (15,8)	112 (44,3)
<i>VISUAL II (Nguyen 2016)</i>			36 (38,1)	115 (94,5)	16 (22,6)	114 (71,0)
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

*schyłkowa przewlekła niewydolność nerek w 37. dniu (3. dzień po podaniu leku)

**w ocenie badacza (w czasie oceny związku zdarzeń z leczeniem badacze byli zaślepieni pod kątem leczenia przydzielonego chorym)

***po 1 przypadku rakowiaka przewodu pokarmowego (244. dzień, chorego wyleczono w 251. dniu, podawanie ADA+BSC nie zostało zakłócone) oraz glejaka wielopostaciowego (242. dzień, przerwano podanie ADA+BSC w związku z tym zdarzeniem, ostatnią dawkę ADA+BSC chory otrzymał w 248. dniu)

^1 zgon z powodu 2 zdarzeń: rozwarstwienia aorty i tamponady serca (18 dni od podania ostatniej dawki ADA+BSC)

#1 zdarzenie rak płaskonabłonkowy skóry o nasileniu innym niż ciężkie (210. dzień, chorego wyleczono w 215. dniu, stosowanie ADA+BSC nie zostało przerwane)

Tabela 26.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wynik w postaci liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane (inne niż ciężkie)										
<i>VISUAL I</i> (NCT01138657*)	Zdarzenia niepożądane (inne niż ciężkie) ogółem	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	71 (59,7)	119	61 (50,8)	120	1,43 (0,86; 2,39)	0,09 (-0,04; 0,21)	n/d	NIE
<i>VISUAL II</i> (NCT 01124838*)			88 (67,2)	131	78 (60,0)	130	1,36 (0,82; 2,26)	0,07 (-0,04; 0,19)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia										
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia [^]	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	10 (8,7)	115	7 (6,1)	114	1,46 (0,53; 3,97)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu										
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,9)	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>VISUAL I</i> (NCT01138657*)	Zapalenie oskrzeli	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	7 (5,9)	119	4 (3,3)	120	1,81 (0,52; 6,36)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
	Grypa		1 (0,8)	119	6 (5,0)	120	0,16 (0,02; 1,36)	-0,04 (-0,08; 0,0007)	n/d	NIE
	Zapalenie nosogardzieli		21 (17,6)	119	11 (9,2)	120	2,12 (0,97; 4,63)	0,08 (-0,001; 0,17)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Zakażenie dróg moczowych		6 (5,0)	119	0 (0,0)	120	7,78 (1,54; 39,21)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)	TAK
VISUAL II (Nguyen 2016)	Aktywna gruźlica	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	0 (0,0)	115	0 (0,0)	114	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Choroba demielinizacyjna		0 (0,0)	115	0 (0,0)	114	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Toczeń lub zespół toczniopodobny		0 (0,0)	115	0 (0,0)	114	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
VISUAL II (Nguyen 2016)	Zapalenie nosogardzieli		8 (7,0)	115	16 (14,0)	114	0,46 (0,19; 1,12)	-0,07 (-0,15; 0,01)	n/d	NIE
VISUAL II (NCT01124838*)	Zakażenie dróg moczowych		13 (9,9)	131	11 (8,5)	130	1,19 (0,51; 2,77)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		10 (7,6)	131	3 (2,3)	130	3,50 (0,94; 13,02)	0,05 (0,001; 0,11)	20 (9;1000)	TAK
	Zapalenie zatok		8 (6,1)	131	4 (3,1)	130	2,05 (0,60; 6,98)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
	Grypa		3 (2,3)	131	7 (5,4)	130	0,41 (0,10; 1,63)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
VISUAL II (Nguyen 2016)	Zakażenia oportunistyczne (z wykluczeniem kandydozy jamy ustnej i gruźlicy)		0 (0,0)	115	0 (0,0)	114	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Nowotwory złośliwe	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	1 (0,9)	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
<i>VISUAL I</i> (NCT01138657*)	Niepokój	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	6 (5,0)	119	0 (0,0)	120	7,78 (1,54; 39,21)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)	TAK
	Bezsenna		9 (7,6)	119	8 (6,7)	120	1,15 (0,43; 3,08)	0,01 (-0,06; 0,07)	n/d	NIE
<i>VISUAL II</i> (NCT01124838*)	Bezsenna		9 (6,9)	131	3 (2,3)	130	3,12 (0,83; 11,81)	0,05 (-0,005; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>VISUAL I</i> (NCT01138657*)	Ból głowy	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	13 (10,9)	119	16 (13,3)	120	0,80 (0,37; 1,74)	-0,02 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE
	Parestezja		6 (5,0)	119	0 (0,0)	120	7,78 (1,54; 39,21)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)	TAK
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Ból głowy		17 (14,8)	115	17 (14,9)	114	0,99 (0,48; 2,05)	-0,001 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia oka										
<i>VISUAL I</i> (NCT01138657*)	Torbielowaty obrzęk płamki	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	3 (2,5)	119	6 (5,0)	120	0,49 (0,12; 2,01)	-0,02 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
	Ból oka		9 (7,6)	119	2 (1,7)	120	4,83 (1,02; 22,84)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK
	Zapalenie błony naczyniowej		12 (10,1)	119	8 (6,7)	120	1,57 (0,62; 3,99)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Zmniejszona ostrość widzenia		8 (6,7)	119	2 (1,7)	120	4,25 (0,88; 20,46)	0,05 (0,0001; 0,10)	20 (10; 10000)	TAK
VISUAL II (NCT01124838*)	Ból oka		9 (6,9)	131	6 (4,6)	130	1,52 (0,53; 4,41)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
	Torbielowaty obrzęk płamki		7 (5,3)	131	7 (5,4)	130	0,99 (0,34; 2,91)	-0,0004 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE
	Zapalenie błony naczyniowej		6 (4,6)	131	9 (6,9)	130	0,65 (0,22; 1,87)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
	Zmniejszona ostrość widzenia		6 (4,6)	131	10 (7,7)	130	0,58 (0,20; 1,63)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
	Suche oko		5 (3,8)	131	8 (6,2)	130	0,61 (0,19; 1,90)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
VISUAL II (Nguyen 2016)	Katarakta	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	2 (1,7)	115	6 (5,3)	114	0,32 (0,06; 1,61)	-0,04 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
VISUAL II (NCT01124838*)	Nadciśnienie	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	7 (5,3)	131	5 (3,8)	130	1,41 (0,44; 4,57)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
VISUAL I (NCT01138657*)	Kaszel	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	7 (5,9)	119	4 (3,3)	120	1,81 (0,52; 6,36)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
VISUAL II (NCT01124838*)			11 (8,4)	131	6 (4,6)	130	1,89 (0,68; 5,28)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>VISUAL I</i> (NCT01138657*)	Suchość w ustach	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	6 (5,0)	119	1 (0,8)	120	6,32 (0,75; 53,31)	0,04 (-0,0005; 0,08)	n/d	NIE
	Nudności		6 (5,0)	119	7 (5,8)	120	0,86 (0,28; 2,63)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
<i>VISUAL II</i> (NCT 01124838*)	Biegunka		4 (3,1)	131	9 (6,9)	130	0,42 (0,13; 1,41)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE
	Nudności		4 (3,1)	131	9 (6,9)	130	0,42 (0,13; 1,41)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>VISUAL I</i> (NCT01138657*)	Ból stawów	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	10 (8,4)	119	12 (10,0)	120	0,83 (0,34; 1,99)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
	Ból pleców		9 (7,6)	119	3 (2,5)	120	3,19 (0,84; 12,09)	0,05 (-0,005; 0,11)	n/d	NIE
	Skurcze mięśni		7 (5,9)	119	4 (3,3)	120	1,81 (0,52; 6,36)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)	Ból stawów		27 (23,5)	115	12 (10,5)	114	2,61 (1,25; 5,45)	0,13 (0,03; 0,23)	7 (4; 33)	TAK
<i>VISUAL II</i> (NCT 01124838*)	Ból pleców		10 (7,6)	131	7 (5,4)	130	1,45 (0,54; 3,94)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
	Ból kończyn		10 (7,6)	131	3 (2,3)	130	3,50 (0,94; 13,02)	0,05 (0,001; 0,11)	20 (9; 1000)	TAK
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>VISUAL I</i> (NCT01138657*)	Nadpotliwość	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku	7 (5,9)	119	3 (2,5)	120	2,44 (0,62; 9,66)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej								
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>VISUAL I (NCT01138657*)</i>	Zmęczenie	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	12 (10,1)	119	7 (5,8)	120	1,81 (0,69; 4,77)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
<i>VISUAL II (NCT01124838*)</i>	Zmęczenie		14 (10,7)	131	9 (6,9)	130	1,61 (0,67; 3,86)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
	Ból w miejscu wstrzyknięcia		8 (6,1)	131	9 (6,9)	130	0,87 (0,33; 2,34)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
	Gorączka		6 (4,6)	131	8 (6,2)	130	0,73 (0,25; 2,17)	-0,02 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
<i>VISUAL II (NCT01124838*)</i>	Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	od 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania w fazie przedłużonej	9 (6,9)	131	1 (0,8)	130	9,52 (1,19; 76,23)	0,06 (0,02; 0,11)	16 (9; 50)	TAK
	Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej		8 (6,1)	131	1 (0,8)	130	8,39 (1,03; 68,07)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*wynik z uwzględnieniem chorych zrandomizowanych w Japonii

^w tym w grupie badanej pozytywny wynik testu na gruźlicę (n=4), sarkoidoza płuc (n=2), zapalenie oskrzeli, neutropenia, zapalenie skóry, pogarszająca się migrena i stenoza wątroby (n=1 w każdym ze zdarzeń)

3.9.5. Przeciwciała przeciwko ADA

W dokumencie *ChPL 2017* wskazano, że tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdza się wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *VISUAL I* przeciwciała przeciwko ADA u chorych, u których zastosowano co najmniej 1 dawkę ADA odnotowano w jedynie 3 przypadkach. Zgodnie z danymi wskazanymi na posterze *Vijay 2015* wynik ten jest spójny z częstością występowania przeciwciał obserwowaną w przypadku innych wskazań dla ADA. W badaniu *VISUAL II* przeciwciała stwierdzono w przypadku 6 chorych stosujących ADA.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 27.
Częstość występowania przeciwciał przeciw ADA

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+BSC		PLC+BSC	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>VISUAL I</i> (Jaffe 2016)	Przeciwciała przeciw ADA*	do 52 tyg. lub do ostatniej wizyty	3 (2,7)**	110	n/d	n/d
<i>VISUAL II</i> (Nguyen 2016)			6 (5,2)***	115	n/d	n/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

*według danych wskazanych w dokumencie *ChPL 2017* u chorych na ZBN przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 12 (4,8%) z 249 chorych

** według danych wskazanych w dokumencie *EMA 2016* przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 4 chorych

*** według danych wskazanych w dokumencie *EMA 2016* przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 8 chorych

3.10. Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu (badanie *VISUAL III*)

Badanie *VISUAL III* to trwające, otwarte badanie kliniczne, w którym prowadzona jest długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu u chorych na ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego oraz całej błony naczyniowej). Badanie to stanowi przedłużenie badań *VISUAL I* i *VISUAL II*. Do badania *VISUAL III* włączono chorych, u których odnotowano uprzednio niepowodzenie leczenia oraz chorych, którzy uczestniczyli w badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* aż do czasu ich zakończenia. U wszystkich chorych uczestniczących w badaniu *VISUAL III* stosowano ADA+BSC²⁸, bez względu na rodzaj leczenia otrzymywanego w czasie uczestnictwa w badaniach randomizowanych, podwójnie zaślepionych.

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki zaprezentowane w publikacji *EMA 2016* i abstrakcie konferencyjnym *Suhler 2016* dla długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA+BSC u chorych uczestniczących w badaniu *VISUAL III*.

Ocenę skuteczności prowadzono dla populacji ITT, czyli wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku badanego (N=371 chorych).

Wyniki zaprezentowano w podziale na 2 podgrupy chorych:

- ⊗ chorych z aktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania *VISUAL III* tj. chorych, u których w czasie trwania badania *VISUAL I* lub *VISUAL II* odnotowano niepowodzenie leczenia (N=243 chorych);
- ⊗ chorych, z nieaktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania *VISUAL III* tj. chorych, którzy uczestniczyli w badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* aż do czasu ich zakończenia (chorzy bez niepowodzenia leczenia) (N=128 chorych).

W podgrupie chorych z aktywną postacią ZBN, w badaniu *VISUAL III* ocenę skuteczności rozpoczęto od 8. tygodnia trwania badania. W przypadku chorych z postacią nieaktywną ZBN, ocenę skuteczności rozpoczęto od 0. tygodnia.

²⁸ ADA stosowano w dawce 40 mg, co 2 tygodnie

Dla daty odcięcia danych 31 sierpnia 2015 roku, wyniki przedstawiono dla 174 tygodni okresu obserwacji w przypadku chorych z nieaktywną postacią ZBN oraz 222 tygodni okresu obserwacji dla chorych z postacią aktywną postacią ZBN.

W badaniu VISUAL III oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ niepowodzenie leczenia – czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia oraz częstość występowania niepowodzenia leczenia;
- ⊗ kontrola choroby;
- ⊗ brak nowych aktywnych zmian zapalnych; s
- ⊗ stopień nacieków komórkowych $\leq 0,5$ w obu oczach;
- ⊗ stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$ w obu oczach;
- ⊗ zmiana średniego wyniku BVCA;
- ⊗ zastosowanie układowych kortykosteroidów;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

3.10.1. Niepowodzenie leczenia

3.10.1.1. Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia

W badaniu VISUAL III mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia nie została osiągnięta u chorych z nieaktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania VISUAL III. W przypadku chorych z aktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania VISUAL III mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 12,5 miesiąca. Wśród chorych z aktywną postacią ZBN, uprzednio stosujących ADA, mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła w badaniu VISUAL III 9,7 miesiąca.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 28.
Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				Mediana (zakres [mies.])	N
		Nieaktywna postać ZBN w	do 174 tyg.	n/o (b/d)	128

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				Mediana (zakres [mies.])	N
VISUAL III (EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia	chwili rozpoczęcia badania			
		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 222 tyg.	12,5 (b/d)*	243
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

*wśród chorych uprzednio stosujących ADA mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła w badaniu VISUAL III 9,7 mies.

3.10.1.2. Częstość występowania niepowodzenia leczenia

W czasie 174 tygodni okresu obserwacji, niepowodzenie leczenia ogółem stwierdzono w przypadku 12,5% chorych z nieaktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania VISUAL III. Wśród przyczyny niepowodzenia leczenia w tej podgrupie chorych u 3,9% chorych odnotowano powstanie nowych, aktywnych zmian zapalnych, u 5,5% wystąpienie nacieków komórkowych w komorze przedniej oka, u 0,8% chorych przymglenie ciała szklistego, zaś u 4,7% chorych zmniejszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku. Wystąpienie 1 przyczyny niepowodzenia leczenia stwierdzono w przypadku 10,2% chorych, a 2 przyczyn u 2,3% chorych.

W podgrupie chorych z aktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania VISUAL III, niepowodzenie leczenia w czasie 222 tygodni okresu obserwacji stwierdzono w przypadku 54,3% chorych. Należy zauważyć, że w przypadku 30% chorych z niepowodzeniem leczenia, uprzednio występował okres kontroli choroby. Przyczyną niepowodzenia leczenia było powstanie aktywnych zmian zapalnych u 10,7% chorych, wystąpienie nacieków komórkowych u 17,3% chorych, przymglenie ciała szklistego u 23,0% chorych oraz zmniejszenie ostrości widzenia u 14,8% chorych. U 45,7% chorych odnotowano 1 przyczynę niepowodzenia leczenia, u 5,8% chorych 2 przyczyny niepowodzenia leczenia zaś u 2,9% chorych 3 przyczyny niepowodzenia leczenia.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 29.
Częstość występowania niepowodzenia leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC		
				n (%)	N	
Niepowodzenie leczenia ogółem						
VISUAL III (EMA 2016)	Niepowodzenie leczenia	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 174 tyg.	16 (12,5)	128	
		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 222 tyg.	132 (54,3)*	243	
Niepowodzenie leczenia – analiza pod kątem przyczyny wystąpienia niepowodzenia leczenia						
VISUAL III (EMA 2016)	Niepowodzenie leczenia z powodu powstania nowych aktywnych zmian zapalnych	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 174 tyg.	5 (3,9)	128	
		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 222 tyg.	26 (10,7)	243	
	Niepowodzenie leczenia z powodu wystąpienia nacieków komórkowych	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 174 tyg.	7 (5,5)	128	
		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 222 tyg.	42 (17,3)	243	
	Niepowodzenie leczenia z powodu przymglenia ciała szklistego	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 174 tyg.	1 (0,8)	128	
		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 222 tyg.	56 (23,0)	243	
	Niepowodzenie leczenia z powodu zmniejszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 174 tyg.	6 (4,7)	128	
		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 222 tyg.	36 (14,8)	243	
	Niepowodzenie leczenia – analiza liczby przyczyn niepowodzenia leczenia					
	VISUAL III (EMA 2016)	1 przyczyna	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 174 tyg.	13 (10,2)	128

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				n (%)	N
		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 222 tyg.	111 (45,7)	243
		Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 174 tyg.	3 (2,3)	128
	2 przyczyny	Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 222 tyg.	14 (5,8)	243
		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 222 tyg.	7 (2,9)	243
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

*u 30% chorych niepowodzenie leczenia wystąpiło po okresie kontroli choroby

3.10.2. Kontrola choroby

Do badania *VISUAL III* włączono 25 chorych z aktywną postacią ZBN, u których nie zastosowano kortykosteroidów w ramach leczenia wspomagającego. W przypadku 13 (52,0%) z 25 chorych w 8. tygodniu trwania badania *VISUAL III* osiągnięto kontrolę choroby.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 30.
Częstość występowania kontroli choroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				n (%)	N
<i>VISUAL III</i> (EMA 2016)	Kontrola choroby	Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania i niestosowanie kortykosteroidów w ramach leczenia wspomagającego	8 tyg.	13 (52,0)	25
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.10.3. Brak nowych aktywnych zmian zapalnych w obu oczach

W badaniu *VISUAL III* ocenę skuteczności wykonywano w tygodniu 0., 2., 4., 8., 12., 18. i następnie co 12 tygodni. Z wyjątkiem oceny w 12. tygodniu trwania badania *VISUAL III*, podczas wizyt kontrolnych odsetek chorych, u których nie odnotowano wystąpienia nowych aktywnych zmian zapalnych naczyńki i siatkówki lub zmian zapalnych naczyń siatkówki w obu oczach wynosił $\geq 93\%$, niezależnie od podgrupy chorych (aktywna i nieaktywna postać ZBN).

Do 54. tygodnia, u chorych z nieaktywną postacią ZBN, brak nowych zmian zapalnych wykazano u 126 (98,4%) chorych. W przypadku chorych z aktywną postacią ZBN, do 78. tygodnia brak nowych zmian zapalnych odnotowano u około 96% chorych.

Dane szczegółowe zaprezentowano poniżej.

Tabela 31.
Częstość występowania braku nowych aktywnych zmian zapalnych w obu oczach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				n (%)	N
<i>VISUAL III</i> (Suhler 2016)	Brak nowych aktywnych zmian zapalnych względem wartości początkowych	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	54 tyg.	126 (98,4)	128
<i>VISUAL III</i> (Suhler 2016)	Brak nowych aktywnych zmian zapalnych względem wartości w 8.tyg.	Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	78 tyg.	234 (96,3)	243
<i>VISUAL III</i> (EMA 2016)	Brak nowych* aktywnych zmian zapalnych w obu oczach	Aktywna i nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania (populacja ITT)	Wszystkie wizyty kontrolne poza 12 tyg.**	$\geq 93\%$	371
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

*względem wartości początkowych u chorych z nieaktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania i względem 8 tyg. trwania badania u chorych z postacią aktywną ZBN w chwili rozpoczęcia badania

**w badaniu wizyty kontrolne prowadzono w tygodniu 0., 2., 4., 8., 12., 18. i następnie co 12 tygodni

3.10.4. Stopień nacieków komórkowych $\leq 0,5$ w obu oczach

W chwili rozpoczęcia badania *VISUAL III*, odsetek chorych, u których w obu oczach występował stopień nacieków komórkowych $\leq 0,5$ był wyższy w przypadku chorych z nieaktywną postacią ZBN, niż w przypadku chorych z aktywnym ZBN (odpowiednio 96% i 50%). W czasie 174 tygodni badania *VISUAL III*, w podgrupie chorych z nieaktywną postacią ZBN, odsetek chorych, u których w obu oczach występował stopień nacieków komórkowych $\leq 0,5$ pozostał wysoki (92-100%). W przypadku chorych z aktywną postacią ZBN, od 12 do 222 tygodnia trwania badania *VISUAL III* odnotowano zwiększenie odsetka chorych, u których w obu oczach występował stopień nacieków komórkowych $\leq 0,5$, do wartości powyżej 81%. Do 54. tygodnia, u chorych z nieaktywną postacią ZBN, stopień nacieków komórkowych $\leq 0,5$ wykazano u 126 (98,4%) chorych. W przypadku chorych z aktywną postacią ZBN, do 78. tygodnia stopień nacieków komórkowych $\leq 0,5$ odnotowano u około 91% chorych.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 32.

Częstość występowania stopnia nacieków komórkowych $\leq 0,5$ w obu oczach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				n (%)	N
<i>VISUAL III</i> (Suhler 2016)	Stopień nacieków komórkowych $\leq 0,5$ w obu oczach	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	54 tyg.	126 (98,4)	128
<i>VISUAL III</i> (EMA 2016)			do 174 tyg.	92-100%	128
<i>VISUAL III</i> (Suhler 2016)		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	78 tyg.	221 (90,9)	243

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				n (%)	N
<i>VISUAL III</i> (EMA 2016)			od 12. tyg. do 222 tyg.	>81%	243
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.10.5. Stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$ w obu oczach

W chwili rozpoczęcia badania *VISUAL III*, odsetek chorych, u których w obu oczach występował stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$ był wyższy w przypadku chorych z nieaktywną postacią ZBN, niż w przypadku chorych z aktywnym ZBN (odpowiednio 92,1% i 40,6%). W czasie 174 tygodni badania *VISUAL III*, w podgrupie chorych z nieaktywną postacią ZBN, odsetek chorych, u których w obu oczach występował stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$ pozostał wysoki (80-100%). W przypadku chorych z aktywną postacią ZBN, od 8 do 222 tygodnia trwania badania *VISUAL III* odnotowano zwiększenie odsetka chorych, u których w obu oczach występował stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$, do wartości powyżej 78%. Do 54. tygodnia, u chorych z nieaktywną postacią ZBN, stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$ wykazano u 92% chorych. W przypadku chorych z aktywną postacią ZBN, do 78. tygodnia stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$ odnotowano u około 88% chorych.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 33.

Częstość występowania stopnia przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$ w obu oczach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				n (%)	N
<i>VISUAL III</i> (Suhler 2016)	Stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$ w obu oczach	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	54 tyg.	118 (92,2)	128
<i>VISUAL III</i> (EMA 2016)			do 174 tyg.	80-100%	128
<i>VISUAL III</i> (Suhler 2016)		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	78 tyg.	213 (87,7)	243

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				n (%)	N
<i>VISUAL III</i> (EMA 2016)			od 8. tyg. do 222 tyg.	>78%	243
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.10.6. BCVA

W publikacji *EMA 2016* wskazano, że średnia wartość BCVA u chorych z nieaktywną postacią ZBN pozostała zasadniczo niezmienną w czasie trwania badania *VISUAL III* (brak trendów w kierunku pogorszenia wyniku). W przypadku chorych z aktywną postacią ZBN, po uzyskaniu kontroli zaostrzenia choroby, średnia wartość BCVA wydawała się ulec poprawie (brak wartości liczbowych).

3.10.7. Zastosowanie układowych kortykosteroidów

W abstrakcie konferencyjnym *Suhler 2016* wskazano, że w badaniu *VISUAL III*, średnia dobową dawką kortykosteroidów układowych, obniżyła się z 12,7 do 3,68 ekwiwalentu prednizonu w czasie 1 roku w przypadku chorych z aktywną postacią ZBN oraz pozostała stabilna (1,48 do 1,21 ekwiwalentu) u chorych z postacią nieaktywną ZBN.

Tabela 34.

Średnia dobową dawką kortykosteroidów układowych (ekwiwalent prednizonu)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				Ekwiwalent prednizonu, średnia (SD) [mg/dobę]	N
<i>VISUAL III</i> (<i>Suhler 2016</i>)	Średnia dobową dawką kortykosteroidów układowych (ekwiwalent prednizonu)	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	12 mies.	3,68 (b/d)	128

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				Ekwiwalent prednizonu, średnia (SD) [mg/dobę]	N
<i>VISUAL III</i> (Suhler 2016)	Średnia dobową dawką kortykosteroidów układowych (ekwiwalent prednizonu)	Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	12 mies.	1,21 (b/d)	243
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.10.8. Wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych

W abstrakcie konferencyjnym *Suhler 2016* wskazano, że wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych (577/100 pacjentolat) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (19,6/100 pacjentolat) w badaniu *VISUAL III* był zbliżony do wskaźników w badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II*.

Tabela 35.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				Liczba zdarzeń/100 pacjentolat	N
<i>VISUAL III</i> (Suhler 2016)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania i aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	54 tyg.	19,6	128
<i>VISUAL III</i> (Suhler 2016)	Zdarzenia niepożądane		78 tyg.	557	243
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.11. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przedstawiono na podstawie informacji zawartych w raporcie oceniającym dla produktu leczniczego Humira®, wydanym przez EMA w 2016 roku [29].

Dodatkowo przedstawiono informacje zawarte otrzymanym od Zamawiającego streszczeniu raportu PSUR dla adalimumabu, obejmującego okres zbierania danych od 1 stycznia 2015 roku do 31 grudnia 2015 roku.

Ocena w dokumencie *EMA 2016*:

Do obecnie rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Humira® należą:

- ⊗ ciężkie zakażenia, w tym zapalenie uchyłków jelita i zakażenia oportunistyczne, np. inwazyjne zakażenia grzybicze, zakażenia pasożytnicze, legionelloza i gruźlica;
- ⊗ wznowa zakażenia wirusowego zapalenia wątroby typu B;
- ⊗ zapalenie trzustki;
- ⊗ chłoniak;
- ⊗ chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy;
- ⊗ białaczka;
- ⊗ nowotwór skóry inny niż czerniak;
- ⊗ czerniak;
- ⊗ rak z komórek Merkla;
- ⊗ choroby demielinizacyjne (stwardnienie rozsiane, zespół Guillaina i Barrégo, zapalenie nerwu wzrokowego);
- ⊗ reakcje immunologiczne (toczniopodobne, alergiczne);
- ⊗ sarkoidoza;
- ⊗ zastoinowa niewydolność krążenia;
- ⊗ zawał serca;
- ⊗ udar mózgu;
- ⊗ śródmiąższowa choroba płuc;
- ⊗ zatorowość płucna;
- ⊗ zapalenie naczyń skóry;
- ⊗ zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy;
- ⊗ pogorszenie i powstawanie nowych ognisk łuszczycy;

- ⊗ zaburzenia hematologiczne;
- ⊗ perforacja jelita;
- ⊗ zwężenie jelit w chorobie Leśniowskiego-Crohna;
- ⊗ niewydolność wątroby i inne choroby wątroby;
- ⊗ podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej;
- ⊗ autoimmunologiczne zapalenie wątroby;
- ⊗ błędy medyczne i niewłaściwa administracja.

Do potencjalnych zagrożeń należą:

- ⊗ inne nowotwory (z wyjątkiem chłoniaka, chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego, białaczki, nowotworu skóry innego niż czerniak oraz czerniaka);
- ⊗ zapalenie naczyń (w wyjątkiem zapalenia naczyń skóry);
- ⊗ postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia;
- ⊗ zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii;
- ⊗ stwardnienie zanikowe boczne;
- ⊗ gruczolakorak jelita grubego u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- ⊗ zakażenia u niemowląt narażonych na adalimumab w łonie matki;
- ⊗ błędy medyczne związane z fiolką pediatryczną;
- ⊗ stosowanie leku poza wskazaniem.

Według EMA, brakuje wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa dla populacji chorych z osłabionym układem immunologicznym (z powodu współistniejących chorób, czy zażywanych leków), długotrwałego leczenia chorych z chorobą Leśniowskiego-Cohna lub chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wieku od 6. do 18. r.ż. oraz kobiet w ciąży lub karmiących. Brakuje również informacji dotyczących remisji / zaprzestania leczenia / ponownego leczenia osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, a także leczenia epizodów łuszczycy, choroby Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, a także danych długoterminowych z zakresu bezpieczeństwa dla dorosłych chorych na zapalenie błony naczyniowej oka oraz trądzik odwrócony (ropień mnogi pach).

Ze względu na istniejące/potencjalne zagrożenia, producent leku umieścił odpowiednie informacje w ChPL leku Humira®, informując m.in. o konieczności informowania lekarzy i chorych o ryzyku wystąpienia poważnych zakażeń związanych ze stosowaniem leku. Ponadto, lekarze powinni otrzymać odpowiednie materiały edukacyjne, natomiast chorzy – Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Na podstawie dostępnych danych oceniono stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Humira® w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na kortykosteroidy, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub gdy leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe, **jako korzystny**.

Ocena w raporcie PSUR od Zamawiającego (okres raportowania od 1 stycznia 2015 roku do 31 grudnia 2015 roku):

W omawianym raporcie skumulowana szacunkowa ekspozycja na ADA w interwencyjnych badaniach klinicznych wynosiła 33 200 pacjentolat. Światowa ekspozycja na ADA po wprowadzeniu leku do obrotu jest szacowana na 716 631 pacjentolat w raportowanym okresie, a od pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ekspozycja jest szacowana na 4,1 miliona pacjentolat.

W raporcie wskazano, że nowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa podtrzymują zidentyfikowane korzyści ze stosowania ADA w zarejestrowanych wskazaniach.

W karcie informacyjnej adalimumabu zawarto informację o możliwości przerwania stosowania ADA u chorych, u których nastąpi rozwój zaburzeń demielinizacyjnych. Ponadto zamieszczono informację o znanym związku między występowaniem ZBN pośredniej części błony naczyniowej i występowaniem zaburzeń demielinizacyjnych.

W raporcie PSUR wskazano, że w zarejestrowanych wskazaniach stosunek korzyści do zagrożeń dla ADA pozostaje korzystny.

3.12. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®*;
- ⊗ *CHMP 2016*;
- ⊗ dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- ⊗ dane ze strony internetowej WHO UMC;
- ⊗ *EMA 2016*;
- ⊗ *EPAR 2016*;
- ⊗ *FDA 2017*;
- ⊗ komunikat *URPLWMI PB 2008*;
- ⊗ 17 komunikatów PRAC.

3.12.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono 17 dokumentów wydanych przez PRAC odnoszących się do adalimumabu. Wśród zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych informacje o możliwym nasileniu objawów zapalenia skórno-mięśniowego oraz uzupełnienia wynikające z odnotowanych przypadków pominięcia dawki leku na skutek nieprawidłowego działania urządzeń służących do wstrzykiwania zostały zgodnie z zaleceniem Komitetu zamieszczone w ulotce zawierającej informacje dotyczące produktu leczniczego Humira®.

PRAC 2016a i PRAC 2016b

W dokumentach wskazano na zidentyfikowanie przypadków występowania kłębuszkowego zapalenia nerek podczas stosowania adalimumabu. W wyniku oceny dostępnych danych dla produktu Humira® stwierdzono brak wystarczających dowodów wskazujących na bezpośredni związek między stosowaniem adalimumabu a występowaniem kłębuszkowego zapalenia nerek. Nie zalecono podejmowania dodatkowych czynności związanych z w/w zgłoszeniem (w tym konieczności aktualizacji ChPL).

PRAC 2016c i PRAC 2016d

W dokumentach *PRAC 2016c* i *PRAC 2016d* wskazano na potrzebę wykonania wnikliwej zbiorczej analizy przypadków wystąpienia ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej (Zespół Sweet'a) u chorych stosujących adalimumab. Odnotowano 5 przypadków ustąpienia objawów

zespółu Sweet'a po zaprzestaniu podawania adalimumabu oraz jeden przypadek nawrotu objawów po wznowieniu terapii. W związku z powyższym komitet zalecił, aby podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w ciągu 90 dni szczegółowy przegląd wszystkich raportowanych przypadków ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej związanych ze stosowaniem ADA. W raporcie powinien zostać uwzględniony przegląd przypadków odnotowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, przypadków z badań klinicznych oraz dostępnych danych literaturowych, a także w miarę możliwości dane dotyczące skutków zaprzestania oraz wznowienia terapii. Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić analizę możliwych związków przyczynowo-skutkowych oraz zaproponować prawdopodobny mechanizm w/w oddziaływania. Podmiot odpowiedzialny powinien także rozważyć potrzebę skorygowania informacji dotyczących produktu oraz złożyć odpowiednią propozycję zmiany w ChPL Humira®.

PRAC 2016e i PRAC 2015a

W dokumentach *PRAC 2016e* i *PRAC 2015a* komitet ocenił dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny w związku ze zgłoszeniem przypadków wystąpienia niedokrwistości autoimmunohemolitycznej oraz niedokrwistości hemolitycznej. Ze względu na brak wystarczających dowodów wskazujących na bezpośredni związek między stosowaniem adalimumabu a występowaniem niedokrwistości autoimmunohemolitycznej nie wymaga się podejmowania dodatkowych czynności przez podmiot odpowiedzialny, jednakże zalecane jest dalsze monitorowanie bezpieczeństwa w odniesieniu do w/w zgłoszenia.

PRAC 2015a, PRAC 2015b, PRAC 2015c

W dokumentach PRAC z 2015 roku wskazano na możliwość występowania drgawek w trakcie stosowania adalimumabu. Na podstawie analizy przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny danych literaturowych oraz danych pochodzących z badań klinicznych oraz zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu komitet stwierdził brak wystarczających dowodów wskazujących na bezpośredni związek między stosowaniem adalimumabu a występowaniem zdarzenia. W związku z tym nie jest wymagane podejmowanie dodatkowych czynności przez podmiot odpowiedzialny.

PRAC 2014 i PRAC 2013a

W dokumentach oceniono przedstawione przez podmiot odpowiedzialny odpowiedzi w sprawie zgłoszonych przypadków pominięcia dawki leku z uwagi na nieprawidłowe działanie

urządzeń służących do wstrzykiwania. Nieprawidłowość działania urządzeń służących do wstrzykiwania występowała ogółem bardzo rzadko (0,05% – 0,1% zgłoszeń). Komitet zwrócił uwagę, że podmiot odpowiedzialny podjął skuteczne próby poprawienia funkcjonowania urządzenia, a także dysponuje odpowiednią procedurą rozpatrywania tego typu zgłoszeń, jednakże zalecił przedstawienie wyjaśnień odnośnie szczegółowej procedury wymiany wadliwie funkcjonującego urządzenia. W szczególności wskazano, iż należy przedstawić w treści ulotki produktu leczniczego szczegółowe wyjaśnienie roli wskaźnika umieszczonego na urządzeniu, który służy do określenia wielkości przyjętej dawki i w przypadku niewłaściwego działania urządzenia pozwoli użytkownikowi zdecydować o ewentualnej konieczności ponownego podania leku. W związku z powyższym Komitet zalecił, aby podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w ciągu 60 dni odpowiednią propozycję zmiany w ulotce zawierającej informacje dotyczące produktu leczniczego, uwzględniającej postępowanie w przypadku stwierdzonej wadliwości urządzenia oraz wyjaśnienie w jaki sposób ta informacja zostanie przekazana użytkownikom. Dodatkowo Komitet zalecił uwzględnienie w/w zgłoszenia w kolejnym dokumencie PBRER/PSUR wraz z informacją dotyczącą częstości jego występowania w przeliczeniu na wielkość sprzedaży.

PRAC 2013b i PRAC 2013c

W dokumentach Komisja oceniła dostępne dane dotyczące odnotowanych przypadków występowania glejaka oraz innych nowotworów mózgu u chorych poddawanych leczeniu adalimumabem. Ze względu na rzadkie występowanie tych chorób w populacji ogólnej Komisja podkreśliła trudność oceny tego zdarzenia w populacji wyodrębnionej na podstawie badań klinicznych czy rejestrów chorych. Jednocześnie zaznaczono, że szacunkowo częstość występowania przypadków glejaka oraz nowotworów mózgu u chorych stosujących adalimumab nie jest większa niż w populacji ogólnej. Dodatkowo nie jest prawdopodobne oddziaływanie adalimumabu na mózg ze względu na rozmiar cząsteczki leku, uniemożliwiający jej przekroczenie bariery krew-mózg. W związku z brakiem dostatecznych dowodów wskazujących na bezpośredni związek wystąpienia nowotworów mózgu ze stosowaniem adalimumabu zalecono podmiotowi odpowiedzialnemu dalsze monitorowanie bezpieczeństwa i odniesienie się do w/w zgłoszenia w kolejnym dokumencie PBRER/PSUR.

PRAC 2013d

W dokumencie wskazano na występowanie przypadków zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS, ang. *immune reconstitution inflammatory syndrome*) związanego ze stosowaniem adalimumabu. Komitet wskazał na mechanizm związany z supresją odpowiedzi

immunologicznej występującą w odpowiedzi na zaprzestanie przyjmowania inhibitorów TNF-alfa i podkreślił konieczność prowadzenia dalszego postępowania wyjaśniającego przypadki występowania zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej oraz określenia czasu, w jakim po odstawieniu adalimumabu pojawiają się pierwsze objawy IRIS. Komitet zalecił uwzględnienie w/w zgłoszenia w kolejnym dokumencie PBRER/PSUR wraz z przeglądem odnotowanych przypadków występowania IRIS podczas leczenia adalimumabem.

PRAC 2013e

W dokumencie PRAC z 2013 wskazano na zidentyfikowanie przypadków występowania wrzodów związanych ze stosowaniem adalimumabu. Zwrócono uwagę na wspólne cechy odnotowanych zdarzeń jak również na fakt, że zgłaszane w przeszłości przez chorych stosujących adalimumab zaburzenia procesu gojenia mogą mieć wpływ na stan chorych z wrzodami. Komitet zalecił, aby podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w ramach następnego okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa przegląd dotyczący przypadków spontanicznie występującej lub nasilającej się choroby wrzodowej u chorych stosujących adalimumab.

PRAC 2013f, PRAC 2012a i PRAC 2012b

W dokumencie PRAC z 2013 i 2012 roku oceniono dane dotyczące występowania zapalenia skórno-mięśniowego w trakcie stosowania adalimumabu. W związku z faktem odnotowania przypadków występowania zapalenia skórno-mięśniowego przed rozpoczęciem terapii adalimumabem stwierdzono brak wystarczających dowodów wskazujących, że bezpośrednim powodem występowania zdarzenia było stosowanie adalimumabu. Jednocześnie wskazano na możliwy wpływ adalimumabu na nasilenie objawów istniejącego zapalenia skórno-mięśniowego. Komitet zalecił by podmiot odpowiedzialny złożył w ciągu 60 dni raport dotyczący przypadków pogorszenia objawów zapalenia skórno-mięśniowego, w celu zebrania dowodów jednoznacznie oceniających potencjalny wpływ adalimumabu na występowanie nowych przypadków zapalenia skórno-mięśniowego.

3.12.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentów EPAR 2016 oraz CHMP 2016

W dokumencie EPAR wskazano, że badaniach dla leku Humira® najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem adalimumabu (obserwowanymi u więcej niż 1 chorego na 10) były: zakażenia nosa i gardła, zatok i górnych dróg oddechowych, reakcje w

miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, swędzenie, krwawienie, ból lub opuchlizna), ból głowy i ból mięśni i kości. Humira® i inne leki z tej klasy mogą również wpływać na zdolność układu odpornościowego do zwalczania zakażeń i nowotworów. U pacjentów stosujących lek Humira® wystąpiły przypadki poważnych zakażeń i nowotworów krwi. Inne rzadkie poważne działania niepożądane (obserwowane u między 1 a 10 000 i 1 a 1 000 pacjentów) obejmowały niezdolność szpiku kostnego do wytwarzania krwinek, choroby nerwów, toczeń i choroby toczniopodobne (gdy układ odpornościowy atakuje własne tkanki pacjenta, co powoduje zapalenie i uszkodzenie organów) oraz zespół Stevensa-Johnsona (poważna choroba skóry). Adalimumabu nie należy stosować u chorych z czynną gruźlicą, innymi ciężkimi zakażeniami lub umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca. W celu zapewnienia możliwie najbezpieczniejszego stosowania adalimumabu podmiot odpowiedzialny opracował plan zarządzania ryzykiem i przedstawił w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce informacje dotyczące bezpieczeństwa, w tym odpowiednie środki ostrożności obowiązujące personel medyczny i chorych. Ponadto firma wprowadzająca lek do obrotu jest zobowiązana dostarczyć pakiety informacyjne lekarzom.

CHMP uznał, że korzyści ze stosowania adalimumabu przewyższają ryzyko i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu.

3.12.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2017

W dokumencie FDA wydanym w 2017 roku wskazano na zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń prowadzących do zgonu lub hospitalizacji w czasie stosowania adalimumabu. Do zakażeń tych zaliczono gruźlicę, posocznicę bakteryjną, inwazyjne zakażenie grzybicze oraz zakażenia wywołane innymi patogenami oportunistycznymi. Stosowanie adalimumabu należy przerwać, jeśli u chorego w czasie leczenia dojdzie do rozwoju ciężkiego zakażenia lub posocznicy. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, należy wykonać badanie na obecność utajonej gruźlicy – jeśli wynik badania jest dodatni, należy wdrożyć leczenie przeciwgruźlicze. W czasie leczenia należy monitorować wszystkich chorych w kierunku objawów gruźlicy.

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA z 2017 roku zamieszczono informacje, że stosowanie adalimumabu u chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej zdarzeń niepożądanych.

Ciężkie zakażenia

U chorych stosujących adalimumab występuje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń dotyczących różnych układów narządów, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub zgonu. U chorych stosujących leki TNF-alfa odnotowano zakażenia oportunistyczne (często o charakterze wieloogniskowym), wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy, pasożyty oraz inne oportunistyczne patogeny wywołujące m.in. aspergiliozę, kandydozę, histoplazmozę, listeriozę, pneumocytosę czy gruźlicę.

Leczenia adalimumabem nie należy rozpoczynać u chorych z aktywnym zakażeniem, w tym zakażeniem o charakterze miejscowym. Chorzy w wieku powyżej 65 r.ż. oraz z innymi schorzeniami towarzyszącymi lub chorzy przyjmujący jednocześnie leki immunosupresyjne (np. kortykosteroidy czy metotreksat) są narażeni w większym stopniu na zakażenia. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem należy ocenić potencjalne korzyści oraz ryzyko stosowania adalimumabu u chorych m.in. z trwałymi lub nawracającymi zakażeniami, z występującymi oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie, z predyspozycjami lub zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń, narażonych na gruźlicę, przebywających na terenach endemicznego występowania gruźlicy lub grzybic.

W przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia lub posocznicy należy przerwać stosowanie adalimumabu. Jeśli w trakcie terapii u chorego wystąpi nowe zakażenie należy wykonać niezbędne badania i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze.

Gruźlica

U chorych otrzymujących adalimumab raportowano o przypadkach gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę, również u chorych otrzymujących w przeszłości leczenie przeciwgruźlicze. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej). Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia adalimumabem wszystkich chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia obecności zarówno czynnej, jak i utajonej gruźlicy. Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród chorych leczonych adalimumabem, wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. W celu oceny zasadności rozpoczynania terapii przeciwgruźliczej wskazane jest konsultowanie indywidualnych przypadków z odpowiednim specjalistą.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

U chorych ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym innym niż skutecznie leczone nowotwory skóry (z wyjątkiem czerniaka) należy ostrożnie rozważyć rozpoczęcie stosowania

leków TNF-alfa lub kontynuację stosowania u chorych ze zdiagnozowanymi innymi nowotworami.

W kontrolowanej części badań klinicznych leków anty-TNF, w tym adalimumabu zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych u chorych otrzymujących terapię anty-TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. W trakcie kontrolowanej części 39 międzynarodowych badań klinicznych przeprowadzonych dla adalimumabu wśród m.in. chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, chorobę Leśniowskiego-Crohna, łuszczycę, ropnie mnogie pach oraz ZBN, podstawnokomórkowe oraz kolczystokomórkowe nowotwory skóry (inne niż czerniak) obserwowano wśród 7973 chorych otrzymujących adalimumab z częstością wynoszącą 0,7 (95% CI: 0,48; 1,03) na 100 pacjentolat w porównaniu z 0,7 (95%CI: 0,41; 1,17) na 100 pacjentolat wśród 4848 chorych otrzymujących placebo (mediana czasu trwania leczenia 4 miesiące). W międzynarodowych kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych dla adalimumabu w leczeniu dorosłych chorych m.in. na ZBN, poza chłoniakiem i nowotworami skóry innymi niż czerniak najczęściej występowały rak piersi, jelita grubego, prostaty, płuc oraz czerniak. Częstość występowania nowotworów nie różniła się w znaczący sposób wśród uczestników badań klinicznych i w populacji ogólnej.

Nowotwory skóry inne niż czerniak występowały wśród chorych leczonych adalimumabem z częstością 0,8 (95% CI: 0,52; 1,09) na 100 pacjentolat w porównaniu do 0,2 (95% CI: 0,10; 0,59) na 100 pacjentolat w grupie kontrolnej. Wszystkich chorych, a w szczególności chorych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub chorych z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA (ang. *Psoralen Ultra-Violet A* – fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów), należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia adalimumabem. W kontrolowanej części 39 przeprowadzonych dla adalimumabu badań klinicznych częstość występowania chłoniaków u dorosłych chorych (w tym na ZBN) otrzymujących leki anty-TNF była większa w porównaniu do grupy kontrolnej (2 i 1 przypadek odpowiednio w grupie 7973 chorych otrzymujących adalimumab oraz 4848 chorych z grupy kontrolnej). Na podstawie badań klinicznych kontrolowanych i niekontrolowanych, gdzie mediana czasu leczenia chorych wynosiła około 0,7 lat (24605 chorych, 40215 pacjentolat) częstość występowania chłoniaka w grupie otrzymującej adalimumab wynosiła odpowiednio 0,11 na 100 pacjentolat, co stanowi wartość około trzykrotnie wyższą niż w populacji ogólnej. Jednakże należy podkreślić, że uczestnicy badania leczenia na różne choroby o podłożu zapalnym, przyjmujący długotrwałe leki immunosupresyjne stanowią grupę zwiększonego ryzyka w porównaniu do populacji ogólnej. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u chorych

leczonych lekami anti-TNF. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych lekiem anti-TNF.

Reakcje nadwrażliwości

W związku z przyjmowaniem adalimumabu obserwowano przypadki anafilaksji oraz obrzęku naczynioruchowego. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie adalimumabu i rozpocząć właściwe leczenie. W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości (w tym wysypki, pokrzywki, reakcji anafilaktycznej oraz innych alergicznych objawów polekowych).

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U przewlekłych nosicieli HBV²⁹, otrzymujących leki anti-TNF, w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Większość odnotowanych przypadków występowała u chorych jednocześnie przyjmujących inne leki wpływające na układ immunologiczny, które mogły przyczynić się do wystąpienia reaktywacji HBV. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, u chorych należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U chorych z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się ostrożność w podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia adalimumabem. Nie istnieją dane dotyczące bezpieczeństwa oraz skuteczności zapobiegania reaktywacji HBV podczas jednoczesnego stosowania leków TNF-alfa oraz przeciwwirusowych. Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia adalimumabem, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. U chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV należy przerwać leczenie adalimumabem i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego. Bezpieczeństwo wznowienia terapii lekami anti-TNF po wystąpieniu reaktywacji HBV nie zostało zbadane, dlatego też przy podejmowaniu decyzji o wznowieniu leczenia adalimumabem u takich chorych należy zachować szczególną ostrożność, wdrażając szczegółowe monitorowanie stanu zdrowia chorych.

Zaburzenia neurologiczne

²⁹ ang. *hepatitis B virus* – wirus zapalenia wątroby typu B

Stosowanie leków-anty TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozсіяnego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie adalimumabu u chorych z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. W przypadku wystąpienia zaburzeń demielinizacyjnych w trakcie leczenia należy przerwać leczenie adalimumabem. Związek pomiędzy występowaniem zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego a zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka nie jest znany.

Reakcje hematologiczne

Odnotowano rzadkie przypadki pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem leków anty-TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim chorym stosującym adalimumab należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na dyskrację krwi lub zakażenia (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia adalimumabem u chorych z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Równoczesne podawanie anakinry oraz anty-TNF

Brakuje wystarczających informacji dotyczących jednoczesnego stosowania adalimumabu innych leków biologicznych, w tym u chorych na ZBN. Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi (np. anakinra i abatacept) lub innymi lekami anty-TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zastoinowa niewydolność serca

Zgłaszano występowanie nowych przypadków lub nasilenie istniejącej zastoinowej niewydolności serca, a w badaniach klinicznych odnotowano wzrost częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych z zastoinową niewydolnością serca stosujących leki anty-TNF. Nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca zaobserwowano także u

chorych przyjmujących adalimumab. Należy zachować ostrożność oraz prowadzić dokładne monitorowanie u chorych z niewydolnością serca, którym podawany jest adalimumab.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie adalimumabem może powodować powstawanie autoprzeciwciał i rzadko wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Jeśli po leczeniu adalimumabem u chorego wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny należy przerwać leczenie.

Szczepienia

Chorzy leczeni adalimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych

Analizowano dane dla 464 chorych na ZBN uczestniczących w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz ich przedłużeniach. Bezpieczeństwo stosowania adalimumabu u chorych na ZBN było porównywalne z profilem bezpieczeństwa chorych leczonych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS).

W badaniach klinicznych dla produktu leczniczego Humira® najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była reakcja związana z wlewem, która wystąpiła u 20% chorych leczonych adalimumabem w porównaniu do 14% wśród otrzymujących placebo. Większość przypadków określono jako łagodną i niepowodującą przerwania terapii. Z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wśród chorych z RZS leczenie przerwało 7% chorych przyjmujących adalimumab w porównaniu do 4 % chorych otrzymujących placebo. Zdarzenia niepożądane będące powodem przerwania leczenia u chorych z RZS obejmowały zaostrzenie objawów choroby (0,7%), wysypkę (0,3%) oraz zapalenie płuc (0,3%).

W kontrolowanej części badań klinicznych wśród chorych otrzymujących adalimumab (7973) lub placebo (4848) odnotowano występowanie ciężkich zakażeń (w tym: m.in. zapalenie płuc, zakaźne zapalenie stawów, zakażenia pooperacyjne, zapalenie tkanki łącznej zapalenie uchyłków i odmiedniczkowe zapalenie nerek) z częstością odpowiednio 4,3/100 pacjentolat vs 2,9/100 pacjentolat. Z grupy 24605 chorych przyjmujących adalimumab w ramach badań kontrolowanych oraz nie-kontrolowanych częstość wystąpienia aktywnej gruźlicy wynosiła 0,20/100 pacjentolat, a ciężkich zakażeń oportunistycznych 0,05/100 pacjentolat, przy czym część zdarzeń zakończyła się zgonem chorego.

Raportowano przypadki ciężkich zaburzeń pracy wątroby u chorych stosujących leki anty-TNF. W kontrolowanej części badań dotyczących ZBN z ekspozycją 165,4 pacjentolat oraz 119,8 pacjentolat odpowiednio dla grup leczonych adalimumabem lub placebo co najmniej 3-krotny wzrost poziomu enzymów wątrobowych powyżej normy odnotowano u jednakowego odsetka chorych z grupy leczonej adalimumabem i z grupy kontrolnej (2,4%).

Obecność przeciwciał przeciw adalimumabowi stwierdzono u 12 z 249 (4,8%) chorych leczonych z powodu ZBN. Ze względu na ograniczoną metodykę oznaczenie możliwe było tylko u około 23% chorych, u których stężenie adalimumabu w osoczu nie przekraczało 2 µg/ml. W tej grupie odsetek chorych z przeciwciałami przeciwko adalimumabowi wyniósł 21,1%. Stosując test pozwalający oznaczyć miano przeciwciał u wszystkich chorych otrzymujących adalimumab pozytywny wynik otrzymano u 99 z 149 (39,8%) chorych. Nie stwierdzono związku pomiędzy powstawaniem przeciwciał a skutecznością czy bezpieczeństwem adalimumabu.

Inne zdarzenia niepożądane, które odnotowano u co najmniej 5% chorych z RZS w grupach leczonych adalimumabem lub placebo odpowiednio obejmowały m.in.: zakażenia górnych dróg oddechowych 17% vs 13%, zapalenie zatok 11% vs 7%, objawy grypopodobne 7% vs 6%, nudności 9% vs 8%, ból brzucha 7% vs 4%, nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych 8% vs 7%, ból głowy 12% vs 8%, wysypka 12% vs 6%, zranienie 10% vs 8%, reakcja w miejscu podania (bez występowania rumienia, swędzenia, krwawienia, bólu lub obrzęku) 8% vs 1%, zakażenia dróg moczowych 8% vs 5%, nadciśnienie 5% vs 3%.

3.12.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.12.4.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Zakażenia

Chorzy otrzymujący leki anty-TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwoju zakażeń. Chorych należy poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Humira®. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne. Leczenia adalimumabem nie wolno rozpoczynać u chorych z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. Chorych, u których w czasie leczenia wystąpi nowe zakażenie, należy poddać dokładnym badaniom

kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u chorego wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie adalimumabu należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając użycie adalimumabu u chorych z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Ciężkie zakażenia

U chorych otrzymujących adalimumab zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*. Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U chorych otrzymujących adalimumab informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej). Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem wszystkich chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i utajonej gruźlicy. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia adalimumabem. W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród chorych leczonych adalimumabem, wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych chorych wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania adalimumabu ponownie rozwinęła się gruźlica.

Chorych należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia adalimumabem lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U chorych otrzymujących adalimumab obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u chorych otrzymujących leki anty-TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U chorych, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie adalimumabu.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U przewlekłych nosicieli HBV, otrzymujących leki anty-TNF, w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, u chorych należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U chorych z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia adalimumabem, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. U chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV należy przerwać leczenie adalimumabem i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie leków-anty TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie adalimumabu u chorych z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira® oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu rzadko obserwowano w badaniach klinicznych, a inne niż ciężkie reakcje alergiczne obserwowano niezbyt często. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie adalimumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków anti-TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka, u chorych otrzymujących anti-TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Jednak przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u chorych leczonych lekami anti-TNF. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych lekiem anti-TNF. Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania adalimumabu wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelita. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem.

Nie przeprowadzono badań z udziałem chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub chorych, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego, dlatego należy zachować szczególną ostrożność, rozważając zastosowanie adalimumabu u tych chorych.

Wszystkich chorych, a w szczególności chorych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub chorych z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia adalimumabem. U chorych leczonych lekami anti-TNF, w tym adalimumabem, odnotowano również informacje o czerniaku i raku z komórek Merkla. W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego leku anti-TNF, u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u chorych leczonych infliksymabem w porównaniu do grupy kontrolnej. Wszyscy chorzy byli nałogowymi palaczami. Należy, zatem zachować ostrożność podczas

stosowania jakiegokolwiek leku anti-TNF u chorych na POChP oraz u nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinienia się dysplazji lub raka jelita grubego.

Reakcje hematologiczne

Odnotowano rzadkie przypadki pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem leków anti-TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim chorym stosującym adalimumab należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladeść). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia adalimumabem u chorych z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Chorzy leczeni adalimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego leku anti-TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U chorych otrzymujących adalimumab informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność, stosując adalimumab u chorych z łagodną niewydolnością serca – klasa I/II wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Adalimumab jest przeciwwskazany w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. Należy przerwać leczenie adalimumabem u chorych, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie adalimumabem może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo, jaki może być wpływ długookresowego leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu adalimumabem u chorego wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA

(ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy) jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia.

Równoczesne podawanie biologicznych DMARD³⁰ lub anty-TNF

Ciężkie zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym lekiem anty-TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi lekami anty-TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą.

Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARD (np. anakinra i abatacept) lub innymi lekami anty-TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zabiegi chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u chorych leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Chorego, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia adalimumabem, należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie.

Stosowanie u chorych w podeszłym wieku

Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych adalimumabem chorych powyżej 65 r.ż. (3,6%) była większa niż u chorych poniżej 65 r.ż. (1,4%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia chorych w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

3.12.4.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Produkt leczniczy Humira® badano u 9 506 chorych w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez co najmniej 60 miesięcy. W badaniach tych uczestniczyli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńcze

³⁰ ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* – niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby o podłożu reumatycznym

idiopatyczne zapalenie stawów oraz chorzy na osiową spondyloartropatię, łuszczycowe zapalenie stawów, chorobę Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, łuszczycę, chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych oraz chorzy z zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 chorych otrzymujących adalimumab oraz 3 801 chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla chorych przyjmujących adalimumab i 5,4% dla chorych z grup kontrolnych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe. Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych produktu Humira®. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak Humira®, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem produktu Humira®, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym). Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki toczenia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W tabeli poniżej, działania niepożądane uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania w następujący sposób: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach.

Profil bezpieczeństwa u chorych z ZBN oka leczonych produktem Humira® co drugi tydzień był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu Humira®.

Tabela 36.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem

Adalimumab		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki) (ICD-10 ³¹ : J00-J06) [^]	Bardzo często
	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów	Często
	zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków ¹⁾	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny	Często
	chłoniak*, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak*	Niezbyt często
	białaczka ¹⁾	Rzadko
	chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy ¹⁾ , rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry) ¹⁾	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość (ICD-10: D72)	Bardzo często
	leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	Często
	samoistna plamica małopłytkowa	Niezbyt często
	pancytopenia	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)	Często
	sarkoidoza ¹⁾ , zapalenie naczyń	Niezbyt często
	anafilaksja ¹⁾	Rzadko
	zwiększenie stężenia lipidów (ICD-10: E75)	Bardzo często

³¹ ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

Adalimumab		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie	Często
Zaburzenia psychiczne	zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność	Często
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy (ICD-10: G44)	Bardzo często
	parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	Często
	udar mózgu ¹⁾ , drżenia mięśniowe, neuropatia	Niezbyt często
	stwardnienie rozlane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo) ¹⁾	Rzadko
Zaburzenia w obrębie oka	pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka	Często
	podwójne widzenie	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy	Często
	głuchota, szumy uszne	Niezbyt często
Zaburzenia serca	tachykardia	Często
	zawał mięśnia sercowego ¹⁾ , zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	Niezbyt często
	zatrzymanie akcji serca	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak	Często
	tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	astma, duszność, kaszel	Często
	zator tętnicy płucnej ¹⁾ , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy ¹⁾	Niezbyt często
	zwłóknienie płuc ¹⁾	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha (ICD-10: R10), nudności i wymioty (ICD-10: R11)	Bardzo często
	krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)	Często
	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	Niezbyt często
	perforacja jelita ¹⁾	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ICD-10: R74)	Bardzo często
	zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny	Niezbyt często
	zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B1, autoimmunologiczne zapalenie wątroby ¹⁾	Rzadko
	niewydolność wątroby ¹⁾	Częstość nieznaną
	wysypka (w tym złuszczająca się wysypka) (ICD-10: R74)	Bardzo często

Adalimumab		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycza krostkowa dłoni i stóp) ¹⁾ , pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie ¹⁾ , świąd	Często
	poty nocne, blizna	Niezbyt często
	rumień wielopostaciowy ¹⁾ , zespół Stevensa-Johnsona ¹⁾ , obrzęk naczynioruchowy ¹⁾ , zapalenie naczyń skóry ¹⁾	Rzadko
	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego ¹⁾	Częstość nieznaną
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe (ICD-10: M00-M99)	Bardzo często
	skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	Często
	rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy	Niezbyt często
	zespół toczniopodobny ¹⁾	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek, krwiomocz	Często
	oddawanie moczu w nocy	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia) (ICD-10: T80)	Bardzo często
	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka ¹⁾	Często
	zapalenie	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	zaburzenia gojenia	Często

* w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

¹⁾ w tym dane z doniesień spontanicznych

^kody ICD-10 podano dla zdarzeń występujących bardzo często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* [2] oraz *Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych* [14]

3.12.4.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, u 12,9% chorych leczonych adalimumabem wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk) w porównaniu do 7,2% chorych otrzymujących placebo lub czynną

substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania produktu leczniczego.

Zakażenia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, współczynnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjentorok u chorych leczonych adalimumabem oraz 1,46 na pacjentorok u chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość chorych kontynuowała stosowanie adalimumabu po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u chorych leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjentorok u chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych adalimumabu u dorosłych i dzieci, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydioidomykoza, zakażenie *Pneumocystis*, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i mogła być wyrazem zaostrzenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych dla adalimumabu trwających, co najmniej 12 tygodni m.in. u chorych na umiarkowane lub ciężkie czynne RZS, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycę, ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, ZBN, chorobę Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, obserwowany współczynnik występowania (95% CI) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 pacjentolat u 5 291 chorych leczonych adalimumabem w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 pacjentolat u 3 444 chorych z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u chorych leczonych adalimumabem oraz 3,8 miesiąca u chorych z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% CI) nowotworów skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0; 13,0)

na 1000 pacjentolat u chorych leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 pacjentolat u chorych z grup kontrolnych. Z tych nowotworów skóry, współczynniki występowania (95% CI) nowotworów płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 pacjentolat u chorych leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacjentolat u chorych z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% CI) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 pacjentolat u chorych leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacjentolat u chorych z grup kontrolnych.

Rozpatrując łącznie części tych badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6 427 chorych i ponad 26 439 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i nowotwory skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik występowania nowotworów skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjentolat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjentolat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003 do grudnia 2010, głównie u chorych na RZS, zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosił około 2,7 na 1000 pacjentolat. Zgłaszane współczynniki występowania nowotworów skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1000 pacjentolat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu informowano o rzadkich przypadkach chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu Humira® (dawka początkowa 80 mg w tygodniu 0., a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, dawka 40 mg co drugi tydzień) u chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka, leczonych przez okres do 80 tygodni, z medianą ekspozycji wynoszącą 166,5 dni i 105,0 dni, odpowiednio u chorych leczonych adalimumabem i u chorych otrzymujących leczenie kontrolne, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 2,4% chorych leczonych produktem Humira® i 2,4% chorych otrzymujących leczenie kontrolne. W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach chorzy ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej nie wykazywali objawów podmiotowych, a w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednak po

wprowadzeniu leku do obrotu u chorych otrzymujących adalimumab odnotowano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, w tym autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

3.12.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu URPLWMIpB 2008

W komunikacie wydanym przez URPLWMIpB w 2008 roku dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu Humira® poinformowano o odnotowaniu 3 przypadków wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego w okresie od wprowadzenia leku do obrotu tj. w latach 2002-2008. Wysoki stopień zjadliwości tego nowotworu implikuje niekorzystne rokowanie. Dwóch z 3 chorych przyjmowało jednocześnie azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z powodu współistniejącej choroby zapalnej jelit, jednakże nie można wykluczyć potencjalnego związku wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego ze stosowaniem adalimumabu. W przypadku wystąpienia u chorych leczonych adalimumabem objawów chłoniaków oraz/lub hepatosplenomegalii z lub bez uogólnionego powiększenia obwodowych węzłów chłonnych lub istotnej limfocytozy w krwi obwodowej należy brać pod uwagę rozpoznanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. Zgodnie z zapowiedzią zawartą w treści komunikatu stosowne ostrzeżenie w celu minimalizacji potencjalnego ryzyka zostało zamieszczone w ChPL oraz ulotce dla chorego.

3.12.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania adalimumabu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do marca 2017 roku.

Tabela 37.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	12 060
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	6 360
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 991
Zaburzenia układu immunologicznego	1 362
Zaburzenia endokrynologiczne	256
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 373
Zaburzenia psychiczne	1 544
Zaburzenia układu nerwowego	5 443
Zaburzenia w obrębie oka	1 417
Zaburzenia ucha i błędnika	470
Zaburzenia serca	2 537
Zaburzenia naczyniowe	2 097
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4 717
Zaburzenia żołądka i jelit	6 536
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 241
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5 528
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6 627
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 371
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	639
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	630
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	254
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	11 041
Badania diagnostyczne	4 706
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3 420
Uwarunkowania społeczne	395
Procedury medyczne i chirurgiczne	2 233
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	257

Łącznie odnotowano 86 505 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących adalimumab najczęściej występowały zdarzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz zaburzenia żołądka i jelit, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy).

3.12.7. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

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

W *bazie WHO UMC* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 38.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	64362
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	12061
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	5493
Zaburzenia układu immunologicznego	5099
Zaburzenia endokrynologiczne	835
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7479
Zaburzenia psychiczne	12664
Zaburzenia układu nerwowego	38998
Zaburzenia w obrębie oka	8069
Zaburzenia ucha i błędnika	2839
Zaburzenia serca	7599
Zaburzenia naczyniowe	9180
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	30193
Zaburzenia żołądka i jelit	54368
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3165
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	50179
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	53798
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	6010
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1880
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4244
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	643
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	161763
Badania diagnostyczne	24553
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	51180

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Uwarunkowania społeczne	1647
Procedury medyczne i chirurgiczne	9055
Kwestie związane z produktem	10628

U chorych leczonych adalimumabem najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: **zakażenia i zarażenia pasożytnicze, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach i zaburzenia związane z produktem.**

4. Ograniczenia

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

- ⊗ część wyników badania *VISUAL I* i badania *VISUAL II* nie została opublikowana w formie pełnotekstowych publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące m.in. z dokumentów *EMA 2016*, *ChPL 2017* czy z bazy The U.S. National Institutes of Health;
- ⊗ w badaniu *VISUAL I* uczestniczyli chorzy z aktywną postacią nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) mimo trwającego ≥ 2 tygodnie leczenia podawanym doustnie prednizonem (10-60 mg/dobę) lub jego ekwiwalentem. Do badania włączano jedynie chorych, u których udokumentowano odpowiednią wcześniejszą odpowiedź kliniczną na leczenie kortykosteroidami podawanymi doustnie (ekwiwalent prednizonu w dawce do 1 mg/kg/dobę), zaś wcześniejsza niewystarczająca odpowiedź kliniczna na leczenie kortykosteroidami w wysokich dawkach stanowiła kryterium wykluczenia chorych z badania;
- ⊗ dane dotyczące zastosowania przez chorych uczestniczących w badaniach włączonych do analizy leków immunomodulujących w trakcie trwania badania są ograniczone. W ramach analizy przedstawiono wszystkie dostępne dane dotyczące częstości stosowania przez chorych leków immunomodulujących w chwili rozpoczęcia badania;
- ⊗ z uwagi na małą liczebność podgrup i eksploracyjny charakter analizy w podgrupach wyniki dotyczące skuteczności leczenia przedstawione w podziale uwzględniającym stosowanie leków immunosupresyjnych na początku badania, a także wyjściowe rozpoznanie są obciążone niepewnością;
- ⊗ dla części punktów końcowych w odnalezionych publikacjach do badań włączonych do analizy nie przedstawiono danych umożliwiających samodzielne określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami, istotność ta została określona w oparciu o p-wartość podaną w badaniu lub dane zostały przedstawione w analizie jedynie poglądowo (dotyczy np. oceny bezpieczeństwa np. liczba zdarzeń/100pacjentolat);
- ⊗ nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych;

- ⊕ odnotowano drobne rozbieżności między niektórymi danymi przedstawionymi w pełnotekstowych publikacjach a danymi zamieszczonymi w dokumentach *EMA 2016* lub *FDA 2017* bądź dokumentach od Zamawiającego, wyjaśnienie rozbieżności jest utrudnione;
- ⊕ w niniejszym raporcie dodatkowo uwzględniono wyniki skuteczności terapii ADA+BSC z badania *VISUAL III*, przedstawione w publikacji *EMA 2016* i abstrakcie konferencyjnym *Suhler 2016*. Badanie *VISUAL III* stanowi przedłużenie badań *VISUAL I* i *VISUAL II*. Badanie *VISUAL III* jest badaniem niezakończonym. W przeszukiwanych głównych bazach informacji medycznej nie odnaleziono opublikowanej pełnotekstowej publikacji do tego badania, w związku z czym wyniki przedstawione z odnalezionych publikacji należy traktować z ostrożnością;
- ⊕ niniejszy raport dotyczy m.in. chorych, u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych. Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w tej populacji chorych. Należy jednak podkreślić, że w opinii CHMP przedstawionej w publikacji *EMA 2016*, mimo braku dowodów z badań klinicznych, nie ma przesłanek wskazujących na odmienną skuteczność czy bezpieczeństwo produktu leczniczego Humira® w populacji chorych, u których zastosowanie leków steroidowych nie jest właściwe. Dlatego też CHMP uznał za zasadne rozszerzenie wskazania dla produktu leczniczego Humira® o tą populację chorych.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią chorzy na nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, tylnej lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych.

Odnalezione dowody naukowe umożliwiły porównanie bezpośrednio opiniowanej technologii medycznej względem leków immunosupresyjnych w warunkach badania klinicznego (2 randomizowane badania kliniczne *VISUAL I* oraz *VISUAL II*). Zgodnie z kryteriami włączenia

włączono do analizy publikacje zawierające dodatkowe dane do badań włączonych do analizy tj. abstrakty konferencyjne (*Brezin 2016, Brezin 2015, Sheppard 2015, Brezin 2016*), dokumenty *EMA 2016, FDA 2017* i *ChPL 2017*, wyniki zamieszczone w rejestrze The U.S. National Institutes of Health tj. *NCT01138657* i *NCT01124838*, wyniki zamieszczone w rejestrze EU Clinical Trials Register tj. *ECT 2009-016095-68* i *ECT 2009-016008-22* oraz otrzymane od Zamawiającego postery konferencyjne *Nguyen 2015* i *Vijay 2015*. Analizę uzupełniono dodatkową oceną bezpieczeństwa dla opiniowanej technologii medycznej.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono także po 1 rekordzie w każdym z rejestrów, dotyczącym nieopublikowanego, jednoramiennego, otwartego badania *VISUAL III*, stanowiącego fazę przedłużoną badań *VISUAL I* i *VISUAL II*. W głównych bazach informacji medycznej nie odnaleziono żadnej publikacji przedstawiającej dane z badania *VISUAL III*. We włączonym do analizy dokumencie *EMA 2016* i abstrakcie konferencyjnym *Suhler 2016* przedstawiono jednak dane dotyczące metodyki i wstępne dane z badania *VISUAL III*, dlatego też zdecydowano o dodatkowym zamieszczeniu tych danych w niniejszym raporcie w osobnym rozdziale.

Skuteczność

W badaniach *VISUAL I* oraz *VISUAL II* jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia, który oceniano odpowiednio od 6. lub od 2. tygodnia leczenia do ostatniej wizyty (maksymalnie do 80. tygodnia). Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia jest istotnym punktem końcowym w ocenie skuteczności leczenia, gdyż niepowodzenie terapii wiąże się z zaostrzeniem choroby, utratą kontroli nad stanem zapalnym i nasileniem objawów charakterystycznych dla stanu zapalnego błony naczyniowej oka, które mogą prowadzić do trwałej utraty wzroku. Złożony charakter oceny niepowodzenia leczenia, który uwzględniał zmiany występujące zarówno w części przedniej jak i tylnej oka, umożliwił przeprowadzenie wieloaspektowej oceny skuteczności leczenia adalimumabem. W badaniu analizowano także zmianę jakości życia, której ocenę prowadzoną za pomocą kwestionariusza funkcji wzrokowych (VFQ). Miało to na celu ocenę wpływu upośledzenia widzenia i innych objawów związanych z narządem wzroku na domeny związane z ogólnym stanem zdrowia np. na stan emocjonalny chorego czy funkcjonowanie społeczne i weryfikację czy wpływ terapii adalimumabem wiąże się z poprawą czy pogorszeniem jakości życia chorych.

Drugorzędowe punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy oceniane były w sposób hierarchiczny. W pierwszej kolejności oceniana była istotność statystyczna różnic między

grupami dla punktów końcowych, dotyczących zmiany stopienia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka, przymglenia ciała szklistego, zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, a następnie czas do wystąpienia obrzęku płamki w badaniu OCT oraz zmiana centralnej grubość siatkówki i jakość życia.

Wyniki uzyskane w badaniach *VISUAL I* oraz *VISUAL II* pozwalają na wnioskowanie, iż **stosowanie adalimumabu** u chorych z populacji docelowej **umożliwia uzyskanie wczesnej oraz trwałej kontroli choroby po zaprzestaniu stosowania kortykosteroidów**. U leczonych adalimumabem chorych z aktywnym oraz nieaktywnym ZBN **ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia uległo zmniejszeniu, a czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia został w sposób istotny statystycznie wydłużony**.

W badaniu *VISUAL I* mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia ogółem (populacja ITT) wynosiła 5,6 miesięcy w grupie stosującej adalimumab oraz 3 miesiące w grupie kontrolnej. Przedstawione w publikacji *Jaffe 2016* krzywe czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia rozdzieliły się na wczesnym etapie badania i tendencja ta utrzymywała się w czasie trwania badania (w 20. tygodniu różnica w częstości występowania niepowodzenia leczenia między grupą badaną a kontrolną wynosiła około 28%). Przedstawiona w badaniu wartość parametru HR i przedział ufności wskazują, iż prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia było o 50% większe u chorych w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy badanej, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

W badaniu *VISUAL II* prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia także było mniejsze u chorych w grupie ADA+BSC (HR=0,57; 95% CI: 0,39; 0,84). Mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 8,3 miesięcy w grupie kontrolnej. W grupie badanej mediana ta była niemożliwa do oszacowania, ponieważ u ponad 50% chorych stosujących ADA+BSC nie odnotowano niepowodzenia leczenia. Tak jak w przypadku badania *VISUAL I* przedstawione dla obu grup krzywe czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia rozdzieliły się na wczesnym etapie badania i tendencja ta utrzymywała się w czasie trwania badania.

Wyniki analizy wrażliwości w obu badaniach są spójne z wyniki analizy dla populacji ITT. W przypadku analizy w podgrupach w badaniu *VISUAL I* istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia w grupie badanej niż w kontrolnej wykazano w przypadku chorych, u których występowało idiopatyczne ZBN oraz chorych, którzy nie stosowali terapii immunomodulującej w chwili rozpoczęcia badania. Wyniki analizy w podgrupach w badaniu *VISUAL II* wskazują, iż istotnej statystycznie różnicy między grupami

dla czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia nie wykazano jedynie u chorych, którzy nie stosowali terapii immunomodulującej w chwili rozpoczęcia badania.

Z uwagi na małą liczebność podgrup i eksploracyjny charakter analizy w podgrupach otrzymane wyniki są obciążone niepewnością.

Częstość występowania niepowodzenia leczenia ogółem była w obu analizowanych badaniach wyższa w grupie PLC+BSC niż w grupie badanej, a różnice między grupami były istotne statystycznie. Niska wartość parametru NNT w przypadku obu wyników wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W badaniach *VISUAL I* oraz *VISUAL II* niepowodzenie leczenia stwierdzano w przypadku wystąpienia u chorego co najmniej jednego ze zdefiniowanych objawów. Najczęściej diagnozowano wystąpienie pojedynczego objawu będącego przyczyną niepowodzenia leczenia. W większości przypadków nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania określonej liczby zdefiniowanych objawów będących przyczyną niepowodzenia leczenia pomiędzy grupą chorych leczonych adalimumabem a grupą kontrolną. Jedynie w przypadku chorych na aktywne ZBN niepowodzenie leczenia związane z jednoczesnym wystąpieniem 3 objawów odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie badanej.

W badaniu *VISUAL I* u chorych z **aktywnym ZBN** odnotowano **istotne statystycznie różnice na korzyść adalimumabu** w porównaniu z grupą stosującą PLC+BSC w zakresie **zmiany stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka, stopnia przymglenia ciała szklistego, najlepszej skorygowanej ostrości wzroku oraz zmiany centralnej grubości siatkówki**. Istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy stosującej ADA) wykazano w badaniu *VISUAL I* w przypadku zmniejszenia wyniku BCVA o 5-9 liter (oko lewe, oba okresy obserwacji) oraz zwiększenia wyniku BCVA o co najmniej 5 liter (oko prawe i lewe, do 80 tygodni okresu obserwacji). Mediana czasu do wystąpienia obrzęku plamki widocznego w badaniu OCT wynosiła 11,1 miesiąca w grupie stosującej ADA+BSC oraz 6,2 miesiąca w grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia obrzęku plamki było większe u chorych w grupie kontrolnej niż w grupie badanej. Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie, za wyjątkiem podgrupy chorych bez obrzęku plamki, otworu w plamce żółtej oraz odwarstwienia siatkówki w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu (statystycznie istotne w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszenie ryzyka wystąpienia obrzęku plamki o 67%). W badaniu *VISUAL I* odnotowano istotną statystycznie różnicę między

grupami na korzyść ADA+BSC dla średniej zmiany centralnej grubości siatkówki względem wartości początkowych.

W badaniu *VISUAL II* w grupie chorych z nieaktywnym ZBN leczonych adalimumabem w porównaniu z grupą kontrolną nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic w ocenie punktów końcowych dotyczących zmiany stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka, stopnia przymglenia ciała szklistego, najlepszej skorygowanej ostrości wzroku oraz centralnej grubości siatkówki. Należy jednak zauważyć, że w badaniu *VISUAL II* średni stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka i stopień przymglenia ciała szklistego w czasie trwania badania był niższy w grupie stosującej adalimumab niż w grupie kontrolnej. Średnia zmiana logarytmu najmniejszego kąta rozdzielności BCVA względem wartości początkowych w oku prawym i oku lewym także była mniejsza w przypadku chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. W badaniu *VISUAL II* oszacowanie mediany czasu do wystąpienia obrzęku plamki u chorych bez obrzęku plamki na początku badania było niemożliwe gdyż w badaniu wystąpiła zbyt mała liczba zdarzeń. Ryzyko wystąpienia obrzęku plamki u chorych bez obrzęku plamki na początku badania było o 25% mniejsze w grupie ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie. Procentowa średnie pogorszenie centralnej grubości siatkówki względem wartości początkowych w badaniu *VISUAL II* było większe w grupie kontrolnej niż w grupie badanej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie zarówno w przypadku wyniku ogółem jak i wyniku dla poszczególnych oczu.

W badaniu *VISUAL I* wykazano, że u chorych z **aktywną postacią ZBN zastosowanie terapii adalimumabem wpływa na istotną poprawę funkcji wzrokowych**. W przypadku wyniku ogółem różnica między grupami była istotna statystycznie zarówno w przypadku oceny do 80 tyg. jak i analizy długookresowej. Dla poszczególnych domen kwestionariusza różnicy istotnej statystycznie nie wykazano tylko dla widzenia z dalekiej odległości. Należy jednak zauważyć, że zmiana średniego wyniku była korzystniejsza u chorych w grupie badanej. U chorych na nieaktywne ZBN w badaniu *VISUAL II* zarówno dla wyniku ogółem jak i dla większości domen kwestionariusza nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej wykazano w przypadku domeny widzenia ogółem oraz zdrowia psychicznego. Należy jednak zauważyć, że dla wyniku ogółem oraz widzenia z dalekiej odległości i bólu gałki ocznej, średnia zmiana wyniku była większa w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. Pozwala to wnioskować o **pozytywnym wpływie adalimumabu na związaną z jakością życia poprawę funkcji wzrokowych**.

W badaniu *VISUAL I* **wyciszenie komórek zapalnych** tj. brak aktywnych zmian zapalnych, stopień nacieku komórek w komorze przedniej oka $\leq 0,5$ oraz stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$ odnotowano u większego odsetka chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. **Brak stanu zapalnego** tj. brak aktywnych zmian zapalnych, stopień nacieku komórek w komorze przedniej oka wynoszący 0 oraz stopień przymglenia ciała szklistego wynoszący 0 także występował częściej u chorych w grupie stosującej ADA+BSC niż grupie kontrolnej. Dla oceny w 52. tygodniu wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami.

W badaniu *VISUAL I* na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP oceniano nieobecność w pracy związaną z ZBN. W grupie chorych stosujących adalimumab odnotowano istotnie większą redukcję nieobecności w pracy w porównaniu do chorych w grupie kontrolnej.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo stosowania adalimumabu oceniano od czasu podania chorym 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania *VISUAL III* (faza przedłużona). Dla wyników przedstawionych w postaci liczby zdarzeń i liczby zdarzeń/ 100 pacjentolat niemożliwe było obliczenie parametrów OR i RD i określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami. W tym przypadku przedstawiono wyniki jedynie poglądowo.

W badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* odnotowano wystąpienie po 1 przypadku zgonu w grupie stosującej ADA+BSC. Nie odnotowano wystąpienia zgonu w grupach kontrolnych. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

U chorych na aktywne ZBN odnotowano większą liczbę zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem oraz wystąpienie większej liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Występowanie reakcji alergicznych w badaniu *VISUAL I* (4 zdarzenia u grupie badanej i 1 zdarzenie w grupie kontrolnej) zostało zakwalifikowane do kategorii działań niepożądanych.

W badaniu *VISUAL I* **ciężkie zdarzenia niepożądane** ogółem wystąpiły u 13,4% chorych w grupie stosującej ADA+BSC i u 4,2% chorych w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Dla częstości występowania żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach poszczególnych kategorii nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami. W badaniu *VISUAL II* ciężkie

zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 6,1% chorych w grupie stosującej ADA+BSC i u 7,7% chorych w grupie kontrolnej (brak istotnej statystycznie różnicy między grupami). Dla częstości występowania żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach poszczególnych kategorii nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W badaniu *VISUAL I* w grupie ADA+BSC i PLC+BSC odnotowano odpowiednio 657 **zdarzenia niepożądane** i 430 zdarzenia (w tym odpowiednio 161 i 55 zdarzeń było w opinii badacza prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem). W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych w badaniu *VISUAL I* najczęściej zgłaszano reakcje w miejscu podania i reakcje alergiczne. W badaniu *VISUAL II* odnotowano 831 zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie stosującej ADA+BSC i 642 zdarzenia niepożądane w grupie kontrolnej. Reakcje w miejscu podania wystąpiły 36 razy w grupie badanej i 16 razy w grupie kontrolnej.

W badaniu *VISUAL I* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 59,7% chorych w grupie stosującej ADA+BSC i u 50,8% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Dla częstości występowania zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach poszczególnych kategorii nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami. Jedynie zakażenie dróg moczowych, niepokój, parestezja, ból oka i zmniejszona ostrość widzenia występowały znamienne statystycznie częściej u chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

W badaniu *VISUAL II* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 67,2% chorych w grupie stosującej ADA+BSC i u 60,0% chorych w grupie kontrolnej. Dla częstości występowania zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach poszczególnych kategorii nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami. Jedynie zakażenie górnych dróg oddechowych, ból stawów, ból kończyn, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej występowały znamienne statystycznie częściej u chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

W badaniu *VISUAL I* **przeciwciała przeciwko ADA** u chorych, u których zastosowano co najmniej 1 dawkę ADA odnotowano w 3 przypadkach. W badaniu *VISUAL II* przeciwciała stwierdzono w przypadku 6 chorych stosujących ADA. W dokumencie *ChPL 2017* wskazano, że nie stwierdza się wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ADA+BSC (badanie VISUAL III)

Badanie VISUAL III to trwające, otwarte badanie kliniczne, stanowiące przedłużenie badań VISUAL I i VISUAL II. Do badania VISUAL III włączono chorych, u których odnotowano uprzednio niepowodzenie leczenia oraz chorych, którzy uczestniczyli w badaniach VISUAL I i VISUAL II aż do czasu ich zakończenia. U wszystkich chorych uczestniczących w badaniu VISUAL III stosowano ADA+BSC, bez względu na rodzaj leczenia otrzymywanego w czasie uczestnictwa w badaniu randomizowanym, podwójnie zaślepionym. W publikacji EMA 2016 i abstrakcie konferencyjnym Suhlert 2016 przedstawiono wyniki dla długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA+BSC u chorych uczestniczących w badaniu VISUAL III. Wyniki zaprezentowano dla daty odcięcia danych 31 sierpnia 2015 roku.

Dla daty odcięcia danych 31 sierpnia 2015 roku wstępne wyniki badania VISUAL III przedstawione w publikacji EMA 2016 wskazują, iż 40 (72,7%) z 55 chorych z kontrolowanym ZBN i 83 (48,5%) z 171 chorych z aktywną postacią ZBN nie wymagało zastosowania kortykosteroidów miejscowych lub układowych w czasie trwania badania.

W badaniu VISUAL III mediana czasu do wystąpienia **niepowodzenia leczenia** nie została osiągnięta u chorych z nieaktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania VISUAL III. W czasie 174 tygodni okresu obserwacji, niepowodzenie leczenia ogółem stwierdzono w przypadku 16 (12,5%) z 128 chorych z nieaktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania VISUAL III. Wśród przyczyny niepowodzenia leczenia w tej podgrupie chorych u 3,9% chorych odnotowano powstanie nowych, aktywnych zmian zapalnych, u 5,5% wystąpienie nacieków komórkowych w komorze przedniej oka, u 0,8% chorych przymglenie ciała szklistego, zaś u 4,7% chorych zmniejszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku.

W przypadku chorych z aktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania VISUAL III mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 12,5 miesiąca. Wśród chorych z aktywną postacią ZBN, uprzednio stosujących ADA, mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła w badaniu VISUAL III 9,7 miesiąca. Niepowodzenie leczenia w czasie 222 tygodni okresu obserwacji stwierdzono w przypadku 132 (54,3%) z 243 chorych. Przyczyną niepowodzenia leczenia było powstanie aktywnych zmian zapalnych u 10,7% chorych, wystąpienie nacieków komórkowych u 17,3% chorych, przymglenie ciała szklistego u 23,0% chorych oraz zmniejszenie ostrości widzenia u 14,8% chorych.

W czasie 174 tygodni badania VISUAL III, w podgrupie chorych z nieaktywną postacią ZBN, odsetek chorych, u których w obu oczach występował **stopień nacieków komórkowych $\leq 0,5$**

był wysoki (92-100%). W przypadku chorych z aktywną postacią ZBN, od 12 do 222 tygodnia trwania badania *VISUAL III* odnotowano zwiększenie odsetka chorych, u których w obu oczach występował stopień nacieków komórkowych $\leq 0,5$, do wartości powyżej 81%. W podgrupie chorych z nieaktywną postacią ZBN, odsetek chorych, u których w obu oczach występował **stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$** był wysoki (80-100%). W przypadku chorych z aktywną postacią ZBN, od 8 do 222 tygodnia trwania badania odnotowano zwiększenie odsetka chorych, u których w obu oczach występował stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$, do wartości powyżej 78%.

W badaniu *VISUAL III* ocenę skuteczności wykonywano w tygodniu 0., 2., 4., 8., 12., 18. i następnie co 12 tygodni. Z wyjątkiem oceny w 12. tygodniu trwania badania *VISUAL III*, dla pozostałych wizyt kontrolnych odsetek chorych, u których **nie odnotowano wystąpienia nowych aktywnych zmian zapalnych naczyńki i siatkówki** lub zmian zapalnych naczyń siatkówki w obu oczach wynosił $\geq 93\%$, niezależnie od podgrupy chorych (aktywna i nieaktywna postać ZBN).

W przypadku 13 (52,0%) z 25 chorych z aktywną postacią ZBN, u których nie zastosowano kortykosteroidów w ramach leczenia wspomagającego, w 8. tygodniu trwania badania *VISUAL III* osiągnięto **kontrolę choroby**.

Wyniki badania *VISUAL III* wskazują, że długoterminowe stosowanie terapii ADA pozwala zmniejszyć stan zapalny i obniżyć dawkę stosowanych kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej, a profil bezpieczeństwa jest spójny z profilem przedstawionym w badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* oraz profilem dla innych wskazań ADA.

Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka

W dokumentach włączonych do **dodatkowej oceny bezpieczeństwa** analizowanej interwencji wskazano na następujące zidentyfikowane zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Humira®: zakażenia (w tym gruźlica i zakażenia oportunistyczne), zaburzenia neurologiczne, choroby demielinizacyjne, nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne, reakcje hematologiczne, zastoinowa niewydolność serca, reakcje autoimmunizacyjne. Ponadto wskazano na następujące zidentyfikowane zagrożenia potencjalnie związane ze stosowaniem produktu leczniczego Humira®: zapalenie naczyń, inne nowotwory niż chłoniak, stwardnienie zanikowe boczne, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii.

W dokumencie EPAR wskazano, że badaniach dla leku Humira® najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem adalimumabu (obserwowanymi u więcej niż 1 chorego na 10) były: zakażenia nosa i gardła, zatok i górnych dróg oddechowych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, swędzenie, krwawienie, ból lub opuchlizna), ból głowy i ból mięśni i kości. Humira® i inne leki z tej klasy mogą również wpływać na zdolność układu odpornościowego do zwalczania zakażeń i nowotworów. U pacjentów stosujących lek Humira® wystąpiły przypadki poważnych zakażeń i nowotworów krwi. Inne rzadkie poważne działania niepożądane (obserwowane u między 1 a 10 000 i 1 a 1 000 pacjentów) obejmowały niezdolność szpiku kostnego do wytwarzania krwinek, choroby nerwów, toczeń i choroby toczniopodobne (gdy układ odpornościowy atakuje własne tkanki pacjenta, co powoduje zapalenie i uszkodzenie organów) oraz zespół Stevensa-Johnsona (poważna choroba skóry).

W raporcie PSUR wskazano, że nowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa podtrzymują zidentyfikowane korzyści ze stosowania ADA w zarejestrowanych wskazaniach, a stosunek korzyści do zagrożeń dla ADA pozostaje korzystny. Również CHMP uznał, że korzyści ze stosowania adalimumabu przewyższają ryzyko.

Wnioski końcowe

Obecnie chorzy na ZBN mają ograniczone możliwości leczenia. Żaden z leków biologicznych nie jest leczeniem refundowanym w populacji docelowej w Polsce. Dodatkowo (oprócz adalimumabu) żaden z nich nie posiada wskazania w analizowanej populacji chorych.

Zastosowanie adalimumabu u chorych na ZBN (części pośredniej, tylnej lub całej błony naczyniowej) wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzenia choroby oraz trwałego upośledzenia widzenia u chorych, u których wymagane jest zmniejszenie dawki lub całkowite zaprzestanie stosowania kortykosteroidów. Adalimumab nie tylko powoduje znaczne wydłużenie czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (tj. powstania nowych aktywnych zmian zapalnych, pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, zwiększenia stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka lub przymglenia ciała szklistego), ale również ogranicza występowanie zagrażających utracie wzroku objawów stanu zapalnego błony naczyniowej.

Należy także podkreślić, że wyniki uzyskane przez chorych w badaniach *VISUAL I* oraz *VISUAL II* stanowią potwierdzenie dotychczasowych, pochodzących z niekontrolowanych badań klinicznych, wyników skuteczności adalimumabu w leczeniu ZBN [31].

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Humira® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną metodę leczenia chorych na nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, tylnej lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych.

6. Dyskusja

Obecnie u chorych na zapalenie błony naczyniowej (ZBN) głównie stosowane są kortykosteroidy i/lub leki immunosupresyjne. Zgodnie z opinią przedstawioną w dokumencie EMA 2016 produkt leczniczy Humira® powinien być stosowany w ramach II linii leczenia, jako środek ograniczający stosowanie kortykosteroidów. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów jest bowiem ograniczone z uwagi na występowanie działań niepożądanych. Zgodnie z wnioskowaniem przeprowadzonym *Analizie problemu decyzyjnego*, uznano, iż w analizowanej populacji chorych, leki immunosupresyjne (BSC) są komparatorem dla leku Humira® (adalimumab), zalecanym przez wytyczne kliniczne. [REDACTED]

[REDACTED] Mimo iż celem wdrożenia terapii adalimumabem jest ograniczenie stosowania kortykosteroidów, jako drugi komparator w analizie, zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, wskazano kontynuację leczenia kortykosteroidowego.

W ramach analizy klinicznej poszukiwano badań umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu względem wybranych komparatorów. Ocenę względem BSC, utożsamianego z leczeniem immunosupresyjnym, wykonano na podstawie 2 badań randomizowanych III fazy: *VISUAL I* i *VISUAL II*. W badaniu *VISUAL I* uczestniczyli dorośli chorzy na nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), aktywne mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie prednizonu w dawce wynoszącej od 10 do 60 mg/dobę lub jego ekwiwalentu. W badaniu *VISUAL II* uczestniczyli natomiast dorośli chorzy na nieaktywne, steroidozależne nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), wymagający stosowania prednizonu w dawce wynoszącej od 10

do 35 mg/dobę. W dokumencie *EMA 2016* wskazano, że zastosowanie w badaniu *VISUAL I* wysokiej dawki stosowanego doustnie prednizonu, w celu uzyskania wczesnej kontroli nad stanem zapalnym, a także zastosowanie w obu badaniach redukcji początkowej dawki kortykosteroidów (stosowanych doustnie i miejscowo) oraz zastosowanie wspomagającego leczenia immunosupresyjnego jest zgodne z ogólnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia ZBN. W badaniu *VISUAL I* dawki kortykosteroidów redukowano w krótkim czasie, jednak przedstawiony schemat redukcji dawki kortykosteroidów uznano za możliwy do zaakceptowania w kontekście prowadzonego badania klinicznego. Jednocześnie zostało podkreślone, że ogólna ekspozycja na kortykosteroidy była podobna w grupie badanej i kontrolnej, mimo wystąpienia różnicy dotyczącej czasu jej trwania [29].

W raporcie uwzględniono także wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Suhler 2016* i publikacji *EMA 2016* dla jednoramiennego, otwartego badania *VISUAL III*, stanowiącego fazę przedłużoną badań *VISUAL I* i *VISUAL II*. Do badania *VISUAL III* włączono uczestniczących w badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* chorych, którzy ukończyli badanie w 80. tygodniu oraz chorych, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia. Badanie *VISUAL III* jest badaniem otwartym w ramach, którego wszyscy chorzy stosowali ADA+BSC. Jego celem jest długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności i bezpieczeństwa mają wagę krytyczną, ponieważ odnoszą się one do jakości życia związanej z funkcjonowaniem narządu wzroku a także są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa (pomiar efektywności leczenia, m.in. czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia czy stopień przymglenia ciała szklistego, częstość występowania działań niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych) ocenianej interwencji w populacji docelowej. Jakość wyników oceniono jako wysoką (ocena na podstawie danych opublikowanych) lub średnią (ocena na podstawie nieopublikowanych danych od Zamawiającego). W przypadku jednoramiennego badania *VISUAL III*, jakość danych uznano za bardzo niską. Szczegółowa ocena znajduje się w podrozdziale 3.7.3.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona jest na podstawie jakości badań. Wyniki analizy oparte zostały na badaniach randomizowanych, podwójnie zaślepionych, ze stosunkowo liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Populacja przedstawiona w badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* odpowiada populacji we wniosku refundacyjnym. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy należy ocenić jako wysoką (badania podwójnie zaślepione, wiarygodne, ocenione na 5 z 5 możliwych punktów w skali Jadad).

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono jedynie randomizowane badania kliniczne oraz jednoramienne badanie dla analizy długookresowej. Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną adalimumabu, spełniających kryteria włączenia do analizy. Warto jednak wspomnieć, że w ramach analizy wykonano uzupełniającą ocenę bezpieczeństwa dla adalimumabu podstawie dokumentu *ChPL Humira®*, *EPAR 2016*, dokumentu *FDA 2017*, komunikatów PRAC, komunikatu URPLWMiPB oraz danych z baz zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Przedstawiono także ocenę stosunku korzyści do ryzyka na podstawie danych zawartych w publikacji *EMA 2016* i otrzymanym od Zamawiającego streszczeniu do raportu PSUR dla adalimumabu. Badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną (dane bez uwzględnienia chorych zrandomizowanych w Japonii), a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie do polskiej praktyki klinicznej. Należy podkreślić fakt, iż w badaniach włączonych do analizy analizowano szeroką populację chorych, odpowiadającą prawdopodobnie rzeczywistej populacji chorych. W badaniach tych uczestniczyli bowiem zarówno chorzy, u których rozpoznano ZBN występujące jako samodzielna jednostka chorobowa, jak i chorzy u których ZBN towarzyszyło występowaniu chorób układowych m.in. sarkoidozie czy chorobie Behçeta.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono przeglądów systematycznych, w którym analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w populacji docelowej, zatem niemożliwe jest odniesienie wyników niniejszego przeglądu systematycznego do innych tego typu dokumentów.

W rejestrach badań klinicznych odnaleziono trzy trwające badania (*VISUAL I*, *VISUAL II* i *VISUAL III*) dotyczące zastosowania adalimumabu w populacji docelowej. Badania *VISUAL I* i *VISUAL II* zostały uwzględnione w niniejszej analizie, jednak dla badania *VISUAL III* nie opublikowano do tej pory pełnotekstowej publikacji. Odnaleziono także informację o rozpoczęciu badania obserwacyjnego, którego celem jest długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ADA u chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej). Nie odnaleziono innych niezakończonych lub zakończonych i nieopublikowanych badań oceniających analizowaną interwencję w populacji docelowej, spełniających kryteria włączenia.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej należy do grupy chorób zagrażających utratą wzroku. ZBN charakteryzuje się wewnątrzgałkowym stanem zapalnym występującym jako pojedyncza jednostka chorobowa lub jako objaw towarzyszący przebiegowi chorób układowych. Szacuje się, że ZBN jest przyczyną 10-15% przypadków utraty wzroku w krajach

zachodnich. Kortykosteroidy stanowią obecnie podstawę leczenia ZBN. Ich długotrwałe stosowanie jest jednak ograniczone z uwagi na występowanie miejscowych i układowych działań niepożądanych [31]. Chorzy na nieinfekcyjne ZBN są zatem narażeni na wystąpienie powikłań w przypadku niekontrolowanego stanu zapalnego lub na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w przypadku przewlekłej terapii steroidowej. Wśród leków immunosupresyjnych u chorych na ZBN może aktualnie zastosowana być m.in. cyklosporyna, jednak jej podawanie jest ograniczone z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa. W związku z powyższym u chorych na ZBN istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia skutecznej metody leczenia, umożliwiającej jednoczesne zmniejszenie dawki kortykosteroidów [10, 29]. Umożliwienie chorym zmniejszenia dawki kortykosteroidów przy jednoczesnym utrzymaniu choroby w fazie nieaktywnej jest kluczowe w analizowanej populacji chorych. Oporność na terapię steroidową lub stroidozależność dotyczą niemałej grupy chorych na ZBN.

Nieinfekcyjne zapalenie części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej jest chorobą autoimmunologiczną, a czynnik martwicy nowotworów alfa odgrywa kluczową rolę w jej patogenezie [21]. Mechanizm działania adalimumabu polega na swoistym wiązaniu się z czynnikiem TNF oraz neutralizacji biologicznej czynności TNF przez blokowanie jego interakcji z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki [2].

Celem leczenia ZBN jest wyciszenie aktywnego stanu zapalnego w oku, zapobieganie nawrotom choroby oraz zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych związanych z długoterminowym stosowaniem leków steroidowych [32]. W badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu stosowanego jako środka wyciszającego stan zapalny, zapobiegającego nawrotowi stanu zapalnego oraz umożliwiającego zmniejszenie dawki kortykosteroidów u chorych na nieinfekcyjne ZBN. Przedstawione w niniejszym raporcie wyniki wskazują, iż adalimumab istotnie statystycznie obniża ryzyko wystąpienia zaostrzenia stanu zapalnego błony naczyniowej oka i zmniejszenia ostrości widzenia. Objawy manifestujące obecność zapalenia odcinka tylnego błony naczyniowej tj. zamglenie ciała szklistego i zmiany siatkówki są ściśle związane z ryzykiem utraty wzroku. W badaniu *VISUAL I* w grupie stosującej PLC+BSC zamglenie ciała szklistego było najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia zaś w grupie badanej – najrzadszą. Niepowodzenie leczenia z powodu nowych aktywnych zmian naczyniówki i siatkówki także występowały częściej u chorych w grupie kontrolnej niż u chorych stosujących adalimumab. Stosowanie adalimumabu wyraźnie redukuje występowanie zaostrzeń choroby, zmniejsza nasilenie objawów zapalnych, a tym samym ogranicza ryzyko utraty wzroku spowodowanego


ZBN. W badaniu *VISUAL I* wykazano istotną statystycznie różnicę między ADA a grupą kontrolną dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz większości drugorzędowych punktów końcowych. Obserwowana różnica w medianie czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia jest według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2016* [29] istotna klinicznie choć umiarkowana. W opinii CHMP podkreślono, że, mimo iż całkowita różnica w częstości występowania niepowodzenia leczenia u chorych na aktywne i nieaktywne ZBN wynosiła odpowiednio 24% i 15,8% (umiarkowany wpływ ADA), to w badaniach uczestniczyli chorzy z trudną do leczenia postacią ZBN, punkt końcowy niepowodzenia leczenia był niezwykle złożony (4 kryteria, wysoka czułość oceny), a do stwierdzenia niepowodzenia leczenia wystarczyło spełnienie 1 kryterium w 1 oku. Ponadto w dokumencie *EMA 2016* wskazano, że w dawki kortykosteroidów zredukowano w krótkim czasie, jednak przedstawiony schemat redukcji dawki kortykosteroidów uznano za możliwy do zaakceptowania w kontekście prowadzonego badania klinicznego. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Mesquida 2014* [13] schemat redukcji dawki nie odbiegał w badaniach od zalecanego w praktyce klinicznej. U chorych na nieaktywną postać ZBN także wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Wyniki analizy w podgrupach sugerują skuteczność leczenia adalimumabu u chorych z różnym rozpoznaniem podstawowym. Otrzymane wyniki wskazują również na korzystny wpływ ADA w zakresie podtrzymania wyciszenia komórek stanu zapalnego po zakończeniu terapii steroidowej oraz zapobiegania nawrotom choroby (mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 8 miesięcy w grupie kontrolnej i powyżej 18 miesięcy u chorych stosujących ADA). Wniosek ten potwierdzają dodatkowo wstępne wyniki trwającego badania *VISUAL III* zgodnie, z którymi u włączonych do badania chorych z niepowodzeniem leczenia odnotowano następnie długi okres kontroli choroby z medianą czasu do wystąpienia kolejnego zaostrzenia choroby wynoszącą 12,5 miesiąca.




Podsumowując, adalimumab stanowi skutecznie działającą opcję terapeutyczną u chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych. Wykazuje on korzystny wpływ w zakresie szybkiej kontroli stanu zapalnego, ograniczenia nawrotów choroby oraz możliwości redukcji dawki i czasu stosowania kortykosteroidów, a także odgraniczenia wpływu choroby na

pogorszenie ostrości widzenia. Co ważne produkt leczniczy Humira® poprawia także jakość życia chorych, ponieważ chory może wykonywać zastrzyki podskórne samodzielnie w domu, bez konieczności odbywania wizyt w ośrodku zdrowia. Zmniejsza on także częstość nieobecności w pracy w związku z chorobą, co przekłada się na zmniejszenie kosztów pośrednich.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Humira® jest spójny z określonym uprzednio dla innych wskazań. Ponadto, wśród chorych na ZBN, powszechne jest jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych w celu kontroli stanu zapalnego, co może być związane z ryzykiem wystąpienia skumulowanego efektu immunosupresyjnego. Dodatkowo, chorzy na ZBN, szczególnie części pośredniej, opisywani są w literaturze jako narażeni na ryzyko rozwoju chorób demielinizacyjnych. Zważając na powyższe, dokonano aktualizacji Planu Zarządzania Ryzykiem oraz ChPL produktu leczniczego Humira®, w których uwzględniono rozszerzoną wersję ostrzeżenia dotyczącego występowania objawów neurologicznych z dalszymi zaleceniami dotyczącymi zaburzeń demielinizacyjnych.

W dokumencie *EMA 2016* wskazano, że zaproponowane wskazanie rejestracyjne dla ADA jest właściwe, gdyż lek wykazuje potwierdzoną skuteczność w II linii leczenia chorych na ZBN (terapia pozwalająca na zmniejszenie dawki kortykosteroidów). Takie umiejscowienie ADA w schemacie terapeutycznym jest także właściwe pod względem profilu bezpieczeństwa ADA. Zasadność wyboru wskazania dla adalimumabu potwierdzają także opinie panelu ekspertów EMA. W dokumencie *EMA 2016* wskazano również, że w opinii CHMP mimo braku dowodów z badań klinicznych, nie ma przesłanek wskazujących na odmienną skuteczność czy bezpieczeństwo produktu leczniczego Humira® w populacji chorych, u których zastosowanie leków steroidowych nie jest właściwe. Dlatego też CHMP uznał za zasadne rozszerzenie wskazania dla produktu leczniczego Humira® o tę populację chorych [29].

Mimo iż w niniejszej analizie nie odnaleziono badań umożliwiających wykonanie porównania ocenianej interwencji względem kontynuacji leczenia steroidowego w analizowanej populacji docelowej, nie powinno to stanowić ograniczenia analizy. 



 Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne przedstawione w *Analizie problemu decyzyjnego*, wskazują bowiem na zasadność zastosowania w analizowanej populacji chorych kolejnej linii leczenia tj. leków immunosupresyjnych lub leków biologicznych. Długotrwałe stosowanie leków steroidowych

jest niewskazane z uwagi na liczne działania niepożądane związane z tą terapią. W analizie wykonano porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu względem BSC, utożsamianego z leczeniem immunosupresyjnym, czyli terapią zalecaną przez wytyczne kliniczne w analizowanej populacji chorych.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 39

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
A Multicenter Open-Label Study of the Long-term Safety and Efficacy of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects With Non-infectious Intermediate-, Posterior-, or Pan-uveitis	NCT01148225	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Jednoramiennie, otwarte	Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu u chorych na ZBN (część pośrednia, odcinek tylny, cała błona naczyniowa), którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu <i>VISUAL I</i> oraz <i>VISUAL II</i> *	Listopad 2010	Marzec 2018
A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab as Maintenance Therapy in Subjects Requiring High Dose Corticosteroids for Active Non-infectious Intermediate-, Posterior-, or Pan-uveitis	NCT01138657	Badanie zakończone	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z PLC u chorych na aktywne ZBN (badanie <i>VISUAL I</i>)	Sierpień 2010	Sierpień 2014

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects With Inactive Non-infectious Intermediate, Posterior, or Pan-Uveitis	NCT01124838	Badanie zakończone	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Randomizowane, podwójnie zaślepienie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z PLC u chorych na nieaktywne ZBN (badanie <i>VISUAL II</i>)	Sierpień 2010	Maj 2015
HUMIRA® Special Investigation (Long-term Treatment in Patients With Non-infectious Intermediate-, Posterior-, or Pan-uveitis)	NCT02916017 ³²	Badanie w fazie rekrutacji chorych	AbbVie	Prospektywne, obserwacyjne	Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ADA u chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej). ADA stosowany w ramach codziennej praktyki w Japonii.	Grudzień 2016	Maj 2020

EU Clinical Trials Register

³²potencjalnie badanie mogłoby spełniać kryteria włączenia, należy jednak podkreślić, że w bazie nie przedstawiono dokładnych danych na temat dawkowania ADA stosowanego w badaniu i uczestnictwa w badaniu chorych z populacji docelowej (chorzy, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych). Należy także zauważyć, że badanie dotyczy populacji chorych z Japonii.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Inactive Non-infectious Intermediate-, Posterior-, or Pan-uveitis	2009-016008-22	Badanie zakończone	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z PLC u chorych na nieaktywne ZBN (badanie <i>VISUAL II</i>)	Sierpień 2010	Maj 2015
A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab as Maintenance Therapy in Subjects Requiring High Dose Corticosteroids for Active Non-infectious Intermediate-, Posterior-, or Pan-uveitis	2009-016095-68	Badanie zakończone	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z PLC u chorych na aktywne ZBN (badanie <i>VISUAL I</i>)	Sierpień 2010	Sierpień 2014
A Multicenter Open-Label Study of the Long-term Safety and Efficacy of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects With Non-infectious Intermediate-, Posterior-, or Pan-uveitis	2009-016196-29	Badanie trwające.	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Jednoramienne, otwarte	Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu u chorych na ZBN (część pośrednia, odcinek tylny, cała błona naczyniowa), którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu <i>VISUAL I</i> oraz <i>VISUAL II</i> *	Lipiec 2010	b/d

Data ostatniego wyszukiwania: 24.04.2017 r.

*w badaniach *VISUAL I* i *VISUAL II* stosowano dawkę początkową 80 mg, a następnie 40 mg co 2 tygodnie

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 40.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]**
#1	(uveitis OR uveitides OR panuveitis OR "inflammation of the uvea" OR "uvea inflammation" OR "pars planitis" OR cyclitis)	33 776	802	20 739
#2	(D2E7 OR Humira OR adalimumab OR trudexa OR LU200134)	5 853	1 475	14 391
#3	#1 AND #2	269	49	562
#4	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	12 699 080	n/d	13 279 474
#5	#3 AND #4	189	49*	468

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (36), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews – 10, Other Reviews – 1, Technology Assessments – 2)

**tn dodatkowo dla #2 oraz pt dodatkowo dla #4

Data wyszukiwania: 18.04.2017 r.

Tabela 41.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]**
#1	(uveitis OR uveitides OR panuveitis OR "inflammation of the uvea" OR "uvea inflammation" OR "pars planitis" OR cyclitis)	33 776	802	20 322
#2	(steroid OR steroids OR corticosteroid OR corticosteroids OR cyclosteroids OR steroidal OR glucocorticoid OR glucocorticoids OR glucorticoid OR glucorticoids OR glucocorticoidsteroid OR glucocorticosteroid OR glucocortoid OR glycocorticoid OR glycocorticosteroid)	1 068 495	38 620	433 613
#3	(prednison OR prednisone OR Dehydrocortisone OR "delta-Cortisone" OR Rectodelt OR Sterapred OR Ultracorten OR Winpred OR "Apo-Prednisone" OR Cortan OR Cortancyl OR Panafcort OR Cutason OR Decortin* OR Dacortin OR Decortisyl OR Deltasone OR Encortone OR Encorton OR Enkortolon OR Kortancyl OR "Liquid Pred" OR Meticorten OR Orasone OR Panasol OR Prednidib OR Predniment OR Pronison* OR Sone OR ancortone OR biocortone OR colisone OR cortidelt OR cortiprex OR dacorten OR decortancyl OR dekortin OR delitison OR "dellacort a" OR "delta cortelan" OR "delta cortisone" OR "delta dome" OR "delta e" OR "delta prenovis" OR "Predni Tablinen" OR "delta-dome" OR "deltacorten" OR deltacortene OR deltacortisone OR deltacortone OR deltison OR deltisona OR drazone OR enkorton OR fernisone OR hostacortin OR insone OR lodotra OR meprison OR metacortandracin OR meticortine OR nisona OR "nsc 10023" OR nsc10023 OR orisane OR paracort OR pehacort OR precort OR precortal OR "prednicen-m" OR prednicorm OR prednicot OR prednitone OR pronizone OR pulmison OR rayos OR servisone OR steerometz OR urtilone)	186 732	7 500	41 078
#4	(Methylprednisolone OR Metipred OR Urbason OR Medrol OR "adlone-40" OR "adlone-80" OR "dep medalone 80" OR depmedalone OR "deproject-80" OR depopred OR esametone OR firmacort OR "med-jec-40" OR medixon OR mednin OR "medralone 80" OR medrate OR medrone OR meprednisolone OR meprelon OR mesopren OR methacort OR methylcotel* OR "methylpred dp" OR methylsterolone OR metidrol OR metrisone OR metycortin OR metypred OR metypresol OR neomedrone OR "nsc 19987" OR nsc19987 OR prednol OR solomet OR "solu decortin")	24 015	3 983	23 562
#5	(Prednisolon OR prednisolone OR Predate OR Predonine OR "Di-Adreson-F" OR "Di Adreson F" OR DiAdresonF OR adelcort OR antisolon OR antisolone OR aprednison* OR benisolon* OR berisolon* OR caberdelta OR capsoid OR "co hydeltra" OR codelcortone OR compresolon OR cortadelton* OR cortalone OR cortelinter OR cortisolone OR cotolone OR dacortin OR dacrotin OR decaprednil OR "decortin h" OR decortril OR "dehydro cortex" OR "dehydro hydrocortison" OR "dehydro hydrocortisone" OR dehydrocortex OR dehydrocortisol* OR dehydrohydrocortison* OR delcortol OR "delta 1 hydrocortisone" OR "delta cortef" OR "delta cortril" OR "delta ef cortelan" OR "delta f" OR "delta hycortol" OR "delta hydrocortison" OR "delta hydrocortisone" OR "delta ophticor" OR "delta stab" OR "delta-cortef" OR "delta1 dehydrocortisol" OR "delta1	263 337	5 463	35 215

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]**
	<p>dexame OR dexamecortin OR dexameson* OR dexametason* OR dexamethazone OR dexamethazon* OR dexamethonium OR dexamonozon OR dexan* OR dexano OR dexapot OR dexascheroson OR dexascherozon* OR dexason* dexinoral OR dexionil OR dexmethsone OR dexona OR dexone OR dextelan OR dextrason OR dezone OR dibasona OR esacortene OR "ex s1" OR exadion* OR firmalone OR "fluormethyl prednisolone" OR fluormethylprednisolon* OR fluormone OR fluorocort OR fluorodelta OR fluoromethylprednisolone OR fortecortin OR gammacorten* OR grosodexon* OR hexadecadiol OR hexadiol OR isnacort OR "isopto dex" OR "isopto maxidex" OR "isopto-dex" OR "isopto-maxidex" OR isoptodex OR isoptomaxidex OR "lokalison f" OR loverine OR luxazone OR marvidione OR mediamethasone OR megacortin OR mephameson* OR metasolon* OR "methazon ion" OR "methazone ion" OR methazonion* OR "metisone lafi" OR mexasone OR "mk 125" OR mk125 OR mymethasone OR neoforderx OR neoforder OR nisomethasone OR novocort OR "nsc 34521" OR nsc34521 OR "oftan-dexa" OR optocorten OR optocortinol OR oradexan OR orgadrone OR ozurdex OR pidexon OR policort OR posurdex OR "predni f tablinen" OR "predni-f" OR prodexon* OR sanamethasone OR santenson OR santeson OR sawasone OR solurex OR poloven OR sterasone OR thilodexine OR triamcimetil OR vexamet OR visumetazone OR visumethazone)</p>			
#7	<p>(Triamcinolon* OR Volon OR Aristocort OR acetocot OR adcortyl OR aristodan OR azmacor OR celeste OR "cl 19823" OR cl19823 OR clinacort OR clinalog OR delphicort OR fluoxyprednisolone OR fluoxyprednisolone OR "ken-jec 40" OR kenacort OR korticoid OR ledercort OR omcilon OR polcortolon OR "rp 8357" OR rp8357 OR simacort OR stercort OR "tac 3" OR triacortyl OR "triam-a" OR "triam-forte" OR triamcort OR triamcot OR "triamonide 40" OR triamsicort OR triancinolon OR "u-tri-lone")</p>	11 157	2 275	9 532
#8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	2 730 259	52 281	541 371
#9	<p>(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask*)</p>	12 682 998	n/d	12 900 676
#10	#1 AND #8 AND #9	4 167	395	2 746

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (320), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 75 (Cochrane Reviews – 69, Other Reviews – 2, Technology Assessments – 2, Economic Evaluations – 1, Cochrane Groups – 1)

**tn dodatkowo dla #2, #3, #4, #5, #6, #7 oraz pt dodatkowo dla #9

Data wyszukiwania: 24.04.2017 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 42.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	(adalimumab OR Humira) AND uveitis	3
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	(adalimumab OR Humira)	1 550
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(adalimumab OR Humira)	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(adalimumab OR Humira)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	(adalimumab OR Humira)	153
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(adalimumab OR Humira) AND uveitis	21
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(adalimumab OR Humira) AND uveitis	13
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	adalimumab	0
	Humira	1

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

Data wyszukiwania: 24.04.2017 r.

7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.4.1. Badanie VISUAL I

VISUAL I (Jaffe 2016 [31]), EMA 2016 [29], ab. konf. Vijay 2015 [36], NCT01138657 [23])
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z grupami równoległymi, badanie III fazy</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych włączonych do badania w okresie od 10 sierpnia 2010 roku do 29 sierpnia 2014 roku, randomizowano (randomizacja blokowa, o wielkości bloków 4) w stosunku 1:1 do grup otrzymujących adalimumab lub placebo. Randomizację sekwencyjną przeprowadzono z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej. Stratyfikację prowadzono względem stosowania leków immunosupresyjnych na początku badania (nie przeprowadzono stratyfikacji w zależności od miejsca badania, ze względu na spodziewaną niską liczbę chorych w danym ośrodku);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: badanie było zaślepienie dla uczestników, opiekunów, badaczy, osób oceniających wyniki badania (Zespół ds. podaży i gospodarki lekami nie podlegał zaślepieniu). Adalimumab (40 mg/0,8 ml) oraz placebo w ampułkostrzykawce o poj. 1 ml, w postaci identycznie przygotowanego i wyglądającego roztworu niezawierającego substancji konserwujących podawano podskórnym (s.c., łac. <i>subcutaneous</i>). W razie nagłego wypadku, wymagającego uzyskania dostępu do informacji podlegających zaślepieniu, zastosowano interaktywny system odpowiedzi głosowych oraz interaktywny system internetowy;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania wykluczono 6 (2,7%) z 223 zrandomizowanych chorych z powodu braku wystarczających danych wyników dot. skuteczności oraz niespełnienia kryteriów GCP przez 2 ośrodki badawcze, z pozostałej grupy 217 chorych <u>utracono łącznie 25 (11,5%) chorych</u>, w tym 18 (16,4%) chorych z grupy 110 chorych otrzymujących adalimumab oraz 7 (6,5%) z 107 chorych z grupy kontrolnej. W grupie badanej chorych utracono z powodu zdarzeń niepożądanych (n=10), utraty z okresu obserwacji (n=4), wycofania zgody na udział w badaniu (n=2), utraty skuteczności (n=1) i innych powodów (n=5). W grupie kontrolnej chorych utracono z powodu zdarzeń niepożądanych (n=3), utraty skuteczności (n=2) i innych powodów (n=3).</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ populacja ITT – ocena skuteczności (wszyscy włączeni do badania chorzy, poddani randomizacji, za wyjątkiem chorych, dla których dane dot. skuteczności były niekompletne oraz/lub pochodziły z ośrodków, w których występowały niezgodności z zakresu GCP); ⊗ populacja ITT zmodyfikowana – analiza wrażliwości (wszyscy poddani randomizacji chorzy spoza Japonii); ⊗ populacja, dla której przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: AbbVie Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: 67 (18 krajów w tym m.in. Australia, Izrael, Japonia, kraje Ameryki Północnej, Ameryki Łacińskiej oraz Europy);</p> <p>Okres obserwacji: do momentu wystąpienia 138 przypadków niepowodzenia leczenia*, maksymalnie leczenie stosowano przez 80 tyg.³³;</p> <p>Analiza statystyczna: p <0,05**;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA

³³ następnie chorzy mogli uczestniczyć w badaniu otwartym VISUAL-III (badanie długoterminowe)

VISUAL I (Jaffe 2016 [31]), EMA 2016 [29], ab. konf. Vijay 2015 [36], NCT01138657 [23])

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 . r.ż.;
- ⊗ rozpoznana aktywna*** postać nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) mimo trwającego ≥ 2 tygodnie leczenia podawanym doustnie prednizonem (10-60 mg/dobę) lub jego ekwiwalentem;
- ⊗ doustne stosowanie prednizonu lub ekwiwalentu przez co najmniej 2 tygodnie przed wizytą kwalifikacyjną w dawce 10-60 mg/dobę oraz stosowanie stałej dawki w okresie od wizyty kwalifikacyjnej do wizyty początkowej;
- ⊗ udokumentowana odpowiednia wcześniejsza odpowiedź kliniczna na leczenie kortykosteroidami podawanymi doustnie (ekwiwalent prednizonu w dawce do 1 mg/kg/dobę);
- ⊗ brak zakażenia gruźlicą (postać aktywna lub utajona) tj. negatywny wynik próby tuberkulinowej (test PPD³⁴ lub test IGRA³⁵);
- ⊗ dobry ogólny stan zdrowia oraz możliwość samodzielnego wykonywania iniekcji s.c.;
- ⊗ stosowane skutecznych metod antykoncepcyjnych w czasie trwania badania i przez 150 dni od podania ostatniej dawki badanego leku.

Kryteria wykluczenia (m.in.):

- ⊗ izolowane zapalenie przedniej części błony naczyniowej;
- ⊗ wcześniejsza niewystarczająca odpowiedź kliniczna na leczenie kortykosteroidami w wysokich dawkach;
- ⊗ udokumentowana diagnoza lub podejrzenie występowania zakaźnego zapalenia błony naczyniowej, w tym m.in. zakaźne ZBN spowodowane wirusem gruźlicy, cytomegalowirusem, ludzkim wirusem T-limfotropowym typu 1, chorobą Whipple'a, wirusem półpaśca, boreliozą, toksoplazmozą, wirusem opryszczki zwykłej, zespół domniemanej histoplazmozy ocznej;
- ⊗ zespoły maskujące lub choroidopatia pelzająca;
- ⊗ przeciwwskazanie do stosowania kropli rozszerzających źrenice;
- ⊗ zmętnienie rogówki lub soczewki, uniemożliwiające obrazowanie dna oka lub które z wysokim prawdopodobieństwem wymagać będzie operacji usunięcia zaćmy w trakcie trwania badania;
- ⊗ ciśnienie wewnątrzgałkowe wynoszące ≥ 25 mmHg oraz stosowanie co najmniej dwóch leków przeciwjaskrowych lub jaskrowe uszkodzenie nerwu wzrokowego;
- ⊗ BCVA w trakcie wizyty początkowej w co najmniej jednym oku wynosząca < 20 liter;
- ⊗ objawy ZBN części pośredniej lub całej błony naczyniowej o oznakach zapalenia części pośredniej (np. występowanie zagęszczenia o typie „kuli śnieżnych” czy „zasp śniegu”), lub symptomy i/lub wynik badania rezonansu magnetycznego (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*) wskazujące na rozwój chorób demielinizacyjnych (np. stwardnienia rozsianego) u chorych z ZBN części pośredniej lub zapaleniem całej błony naczyniowej (badanie MRI mózgu należy wykonać na 90 dni przed pierwszą wizytą w badaniu u wszystkich chorych na ZBN części pośredniej lub całej błony naczyniowej o oznakach zapalenia części pośredniej);
- ⊗ stosowanie w przeszłości leków anti-TNF-alfa lub jakichkolwiek leków biologicznych (za wyjątkiem iniekcji doszkliskowej w terapii anti-VEGF³⁶), wywierających potencjalny wpływ na leczenie nieinfekcyjnego ZBN;
- ⊗ stosowanie więcej niż jednego leku immunosupresyjnego (z wyjątkiem kortykosteroidów) w czasie wizyty początkowej;
- ⊗ stosowanie terapii immunosupresyjnej innej niż dozwolona w badaniu;
- ⊗ zwiększenie dawki dopuszczalnego wspomagającego leczenia jednym lekiem immunosupresyjnym w ciągu 28 dni poprzedzających wizytę początkową lub stosowanie w czasie wizyty początkowej leku immunosupresyjnego w dawce przekraczającej dopuszczalny zakres#;
- ⊗ stosowanie chlorambucylu (także w przeszłości);
- ⊗ stosowanie leku Retisert® (implant doszkliskowy zawierający kortykosteroidy) w ciągu 3 lat poprzedzających wizytę początkową lub – w przypadku wystąpienia powikłań związanych z jego stosowaniem – usunięcie implantu Retisert® w okresie 90 dni przed wizytą początkową;
- ⊗ stosowanie kortykosteroidów w podaniu doszkliskowym (ang. *intraocular*) lub okołogałkowym (ang. *periocular*) w ciągu 30 dni przed wizytą początkową;

³⁴ ang. *purified protein derivative* – oczyszczona pochodna białkowa; test skórny stosowany do ustalenia, czy dana osoba choruje na gruźlicę

³⁵ ang. *interferon- γ release assays* – test wydzielania interferonu gamma

³⁶ ang. *vascular endothelial growth factor* – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

VISUAL I (Jaffe 2016 [31]), EMA 2016 [29], ab. konf. Vijay 2015 [36], NCT01138657 [23])

- ⊗ proliferacyjna lub ciężka nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa lub klinicznie istotny obrzęk plamki występujący w przebiegu retinopatii cukrzycowej;
- ⊗ wysiękowa lub neowaskularyzacyjna postać zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem;
- ⊗ nieprawidłowości w przestrzeni szkliskowo-siatkówkowej (np. trakcji szkliskowo-plamkowej lub błony nasiatkówkowej) mogące powodować niezależne od procesu zapalnego uszkodzenie struktur plamki żółtej;
- ⊗ ciężka postać przymglenia ciała szklistego uniemożliwiającego obrazowanie dna oka podczas wizyty początkowej;
- ⊗ stosowanie leku Ozurdex® (implant zawierający deksametazon) w ciągu 6 miesięcy poprzedzających wizytę początkową;
- ⊗ stosowanie doszkliskowej terapii anti-VEGF w ciągu 45 dni poprzedzających wizytę początkową (produkty: Lucentis® (ranibizumab) lub Avastin® (bewacizumab) lub stosowanie leku VEGF Trap® lub Eylea® (aflibercept) w ciągu 60 dni poprzedzających wizytę początkową;
- ⊗ stosowanie doszkliskowe metotreksatu w ciągu 90 dni poprzedzających wizytę początkową;
- ⊗ stosowanie układowych leków z grupy inhibitorów anhidrazy węglanowej w ciągu 1 tygodnia przed wizytą kwalifikacyjną;
- ⊗ ZBN objawiające się jedynie w postaci obrzęku plamki żółtej;
- ⊗ zapalenie twardówki w wywiadzie;
- ⊗ nietolerancja wysokich dawek doustnych kortykosteroidów (ekwiwalent prednizonu podawanego doustnie 1 mg/kg/dobę lub 60-80 mg/dobę);
- ⊗ stosowanie cyklofosfamid w ciągu 30 dni poprzedzających wizytę początkową;
- ⊗ stosowanie w przeszłości leków biologicznych o udowodnionym lub potencjalnym wpływie na wywoływanie PML (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy* – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa);
- ⊗ choroby demielinizacyjne w wywiadzie (w tym zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu wzrokowego) lub objawy neurologiczne sugerujące chorobę demielinizacyjną;
- ⊗ chronicznie nawracające infekcje;
- ⊗ planowany zabieg chirurgiczny oka w czasie 80 tygodni od rozpoczęcia badania;
- ⊗ układowa choroba zapalna wymagająca podania kortykosteroidów lub niedozwolonych leków immunosupresyjnych;
- ⊗ niewydolność serca o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia;
- ⊗ nadwrażliwość na adalimumab.

Dane demograficzne

Parametr		ADA+BSC	PLC+BSC
Liczba chorych		110	107
Mężczyźni, n (%)		51 (46,4)	42 (39,3)
Rasa ^{##} , n (%)	Biała	88 (80,0)	86 (80,4)
	Czarna	11 (10,0)	12 (11,2)
	Azjatycka	4 (3,6)	2 (1,9)
	Inna	7 (6,4)	7 (6,5)
Wiek ^{##} [lata]	Średnia (SD)	42,7 (15,6)	42,6 (14,2)
	Zakres	(18,0; 81,0)	(18,0; 79,0)
Wzrost, mediana, (zakres) [cm]		170,0 (150; 191)	b/d
Masa ciała, mediana, (zakres) [kg]		80,0 (47; 174)	b/d
Czas trwania choroby ^{##} , [miesiące]	Średnia (SD)	40,2 (51,2)	51,0 (72,2)
	Mediana, (zakres)	19 (1,5; 305,9)	24 (1,2; 554,9)
Czas od ostatniego zaostrzenia choroby, średnia (SD) [miesiące]		10 (17)	10 (15)
Czas trwania zaostrzenia choroby przed rozpoczęciem badania, średnia (SD) [dni]		69 (94)	72 (84)

VISUAL I (Jaffe 2016 [31]), EMA 2016 [29], ab. konf. Vijay 2015 [36], NCT01138657 [23])			
Dawka prednizonu stosowana w trakcie ostatniego zaostrzenia choroby [mg]	Średnia (SD)	12 (18)	10 (15)
	Mediana (zakres)	5 (0; 80)	0 (0; 60)
Rozpoznanie, n (%)	Idiopatyczne ZBN	36 (32,7)	45 (42,1)
	Choroidopatia typu birdshot	24 (21,8)	20 (18,7)
	Zespół Vogta-Koyanagi-Harady	11 (10,0)	14 (13,1)
	Sarkoidoza	10 (9,1)	8 (7,5)
	Choroba Behçet	12 (10,9)	4 (3,7)
	Wielogniskowe zapalenie błony naczyniowej lub całej naczyniówki	8 (7,3)	3 (2,8)
	Inne	9 (8,2)	13 (12,1)
Rodzaj ZBN ^{###} , n (%)	Cała błona naczyniowa	50 (45,5)	47 (43,9)
	Odcinek tylny	36 (32,7)	37 (34,6)
	Część pośrednia	24 (21,8)	23 (21,5)
Liczba zaostrzeń choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy ^{###} , n (%)	1	18 (16,4)	19 (17,8)
	2	54 (49,1)	46 (43,0)
	≥3	38 (34,5)	42 (39,3)
Leczenie immunosupresyjne stosowane w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	Dowolny ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny	34 (30,9)	33 (30,8)
	Azatiopryna	4 (3,6)	4 (3,7)
	Cyklosporyna	10 (9,1)	3 (2,8)
	Metotreksat	9 (8,2)	12 (11,2)
	Mykofenolan mofetylu lub ekwiwalent	11 (10,0)	14 (13,1)
	Takrolimus	0 (0,0)	0 (0,0)
Umiejscowienie zmiany chorobowej ^{###} , n (%)	W obu oczach	98 (89,1)	99 (92,5)
	W lewym oku	5 (4,5)	5 (4,7)
	W prawym oku	7 (6,4)	3 (2,8)
Zmiany zapalne naczyniówki i siatkówki ogółem, n (%)		52 (47,3)	b/d
Naczyniowe zmiany zapalne siatkówki ogółem, n (%)		53 (48,2)	b/d
Aktywne zmiany naczyniówki i siatkówki, n (%)	W lewym oku	44 (40,0)	44 (41,1)
	W prawym oku	46 (41,8)	40 (37,4)
Aktywne zmiany zapalne naczyniówki i siatkówki i/lub naczyniowe zmiany zapalne siatkówki, n (%)	W lewym oku	45 (40,9)	40 (37,4)
	W prawym oku	39 (35,5)	35 (32,7)
Stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka, średnia (SD)	W lewym oku	0,65 (0,88)	0,61 (0,76)
	W prawym oku	0,65 (0,84)	0,66 (0,88)

VISUAL I (Jaffe 2016 [31]), EMA 2016 [29], ab. konf. Vijay 2015 [36], NCT01138657 [23])			
Stopień przymglenia ciała szklistego, średnia (SD)	W lewym oku	1,08 (0,92)	0,95 (0,77)
	W prawym oku	1,00 (0,83)	1,05 (0,86)
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku, logarytm kąta rozdzielczości (SD)	W lewym oku	0,24 (0,36)	0,23 (0,29)
	W prawym oku	0,22 (0,28)	0,24 (0,30)
Rozpoznanie obrzęku płamki w badaniu OCT, n (%)	W lewym oku [◊]	32 (31,4)	40 (40,8)
	W prawym oku ^{◊◊}	37/105 (35,2)	40/101 (39,6)
	Dane utracone (prawe i lewe oko)	13 (11,8)	15 (14,0)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: adalimumab s.c. w dawce 80 mg w czasie wizyty początkowej, a następnie w dawce 40 mg co dwa tygodnie począwszy od 1. tygodnia badania;</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo s.c. w czasie wizyty początkowej, a następnie co dwa tygodnie począwszy od 1. tygodnia;</p> <p>Leczenie wspomagające^{###}: prednizon doustnie w dawce 60 mg/dobę w tygodniu 0., następnie rozpoczęta w tygodniu 2. obowiązkowa redukcja przyjmowanej dawki zgodnie z ustalonym schematem (redukcja dawki o 10 mg/tydzień w tygodniach od 2. do 5., a następnie mniejsze tempo redukcji) do momentu całkowitego zaprzestania stosowania prednizonu w tygodniu 15[^]. Chorzy mogli stosować zdefiniowane, stałe dawki jednego leku immunosupresyjnego oraz/lub miejscowo działającego leku steroidowego. Chorzy stosujący <u>kortykosteroidy działające miejscowo</u> w chwili rozpoczęcia badania obowiązkowo zmniejszali dawkę tego leku w czasie od 1. do 9. tygodnia badania.</p> <p><u>Stosowanie doustnych kortykosteroidów</u> po rozpoczęciu badania odpowiednio w grupie ADA+BSC (n=111) vs PLC+BSC (n=112):</p> <ul style="list-style-type: none"> ◉ dawka: <ul style="list-style-type: none"> • w tygodniu 0. [mg/dzień]: średnia (SD): 58,2 (3,4) vs 58,1 (5,1); mediana (zakres): 60 (51; 60) vs 60,0 (17; 60); • w tygodniu 15. [mg/dzień]: średnia (SD): 0,06 (0,2) vs 0,05 (0,1); mediana (zakres): 0 (0; 2,1) vs 0 (0; 0,4); • całkowita przyjęta dawka [mg]: średnia (SD): 2048 (357) vs 2032 (335); mediana (zakres): 2229 (420; 2281) vs 2180 (420; 2054); ◉ czas stosowania [dni]: <ul style="list-style-type: none"> • średnia (SD): 84 (30,4) vs 77 (30,0); mediana (zakres): 105 (7; 119) vs 86 (7; 108). <p><u>Stosowanie miejscowych kortykosteroidów (krople do oczu)</u> po rozpoczęciu badania odpowiednio w grupie ADA+BSC (n=30) vs PLC+BSC (n=37):</p> <ul style="list-style-type: none"> ◉ liczba przyjętych dawek: <ul style="list-style-type: none"> • średnia (SD): 93,9 (113,1) vs 83,5 (94,6); mediana (zakres): 67 (7; 513) vs 50 (7; 505); ◉ czas stosowania: <ul style="list-style-type: none"> • średnia (SD): 31 (23,6) vs 27 (17,4); mediana (zakres): 28 (7; 120) vs 27 (7; 92). <p>Adalimumab lub placebo podawane było przez personel medyczny lub po przeszkoleniu samodzielnie przez chorego (chory zapisywał pomiary w dzienniku). Zaplanowane wizyty kontrolne obejmowały wizytę początkową oraz wizyty w tygodniach 1., 3., 6., 8. oraz następnie co około 4 tygodnie do momentu wystąpienia niepowodzenia leczenia lub ukończenia 80 tygodni terapii. Zakończenie badania założono w momencie odnotowania zdefiniowanej liczby przypadków wystąpienia niepowodzenia leczenia w co najmniej jednym oku.</p> <p><u>Czas trwania leczenia [dni]</u> wynosił w grupach ADA+BSC (n=111) vs PLC+BSC (n=112) odpowiednio: średnia (SD): 205 (176) vs 144 (139); mediana (zakres): 133 (14; 570) vs 91 (14; 567).</p> <p><u>Liczba przyjętych dawek leku</u> wynosiła w grupach ADA+BSC (n=111) vs PLC+BSC (n=112) odpowiednio: średnia (SD): 15,9 (12,5) vs 11,7 (9,9); mediana (zakres): 11 (2; 43) vs 8 (2; 42).</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			

VISUAL I (Jaffe 2016 [31]), EMA 2016 [29], ab. konf. Vijay 2015 [36], NCT01138657 [23])

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ niepowodzenie leczenia – czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz częstość występowania niepowodzenia leczenia;
- ⊗ stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka;
- ⊗ stopień przymglenia ciała szklistego;
- ⊗ najlepsza skorygowana ostrość wzroku (w tym średnia zmiana wyniku oraz częstość występowania zmiany wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku);
- ⊗ czas do wystąpienia obrzęku siatkówki;
- ⊗ zmiana centralnej grubości siatkówki;
- ⊗ zmiana wyniku kwestionariusza funkcji wzrokowych;
- ⊗ częstość występowania kontroli choroby;
- ⊗ nieobecność w pracy związana z chorobą (kwestionariusz WPAI-SHP);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (zgon, zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie), działania niepożądane, przeciwciała przeciwko ADA).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ wyniki skuteczności dla populacji chorych z uwzględnieniem podgrupy chorych zrandomizowanych w Japonii (dotyczy m.in. danych z bazy *National Institutes of Health i EU Clinical Trials Register*);
- ⊗ częstość zmiany wyniku BCVA – wyniki w innych okresach obserwacji niż 16. i 80. tydzień;
- ⊗ kontrola choroby w 1., 4., 6., 8 i 36. tygodniu badania (uwzględniono wyniki dla tygodnia 16. i 52.);
- ⊗ wyniki dotyczące skuteczności, dla których na podstawie dostępnych danych nie było możliwe określenie istotności statystycznej dla różnicy między grupami (brak danych umożliwiających samodzielne wykonanie obliczeń lub brak p-wartości);
- ⊗ profil bezpieczeństwa przedstawiony w dokumencie *EMA 2016* (dane przedstawiono łącznie dla badań *VISUAL I i VISUAL II* (analiza kontrolowana PLC) oraz *VISUAL III* (skumulowana analiza bezpieczeństwa ADA z 3 badań klinicznych).

*pierwotnie przyjęto iż badanie zostanie zakończone po wystąpieniu 138 przypadków niepowodzenia leczenia, ostatecznie niepowodzenie leczenia odnotowano u 144 chorych (niepowodzenie terapii u kolejnych 6 chorych wykazano w trakcie procesu zamykania badania (ang. *roll out*))

**analiza hierarchiczna dla drugorzędowych punktów końcowych oznaczała przeprowadzenie analizy dwustronnej (ang. *2-sided test*) tylko, jeśli dla punktu znajdującego się wyżej w hierarchii wystąpiła istotność statystyczna

***aktywna choroba definiowana jako obecność w co najmniej jednym oku przynajmniej jednego z następujących objawów: aktywne zmiany zapalne naczyńki i siatkówki lub naczyń siatkówki, stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka wg kryteriów SUN $\geq 2+$ oraz/lub ocena stopnia przymglenia ciała szklistego wg kryteriów NEI/SUN $\geq 2+$, mimo trwającego ≥ 2 tygodnie przed kwalifikacją do badania leczenia podawanym doustnie prednizonem (dawka 10-60 mg/dobę) lub jego ekwiwalentem

#dopuszczalny zakres dawek stosowanych wspomagająco leków immunosupresyjnych: metotreksat ≤ 25 mg/tydzień, cyklosporyna ≤ 4 mg/kg/dobę, mykofenolan mofetylu ≤ 2 g/dobę lub ekwiwalent np. w postaci kwasu mykofenolowego w dawce zatwierdzonej przez Monitora Medycznego, azatiopryna ≤ 175 mg/dobę, takrolimus (forma doustna) ≤ 8 mg/dobę

##p-wartość dla różnicy między grupami: p=0,97 (wiek), p=0,20 (czas trwania choroby), p=0,95 (rasa), p=0,96 (rodzaj ZBN), p=0,66 (liczba zaostrzeń choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy), p=0,46 (umiejscowienie zmiany chorobowej)

###leczenie stosowane przed i/lub w trakcie badania charakteryzowano w następujący sposób:

- uprzednie leczenie: dowolny lek stosowany przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, którego stosowanie nie wymaga przerywania przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku: prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, triamcynolon, metotreksat, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, omeprazol, deksametazon, betametazon, kwas foliowy, lekovit CA, azatiopryna. Wszyscy chorzy stosowali minimum 1 z wymienionych leków;
- uprzednie leczenie związane z ZBN: dowolny lek na ZBN, którego stosowanie zostało zaprzestane przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, (zgodnie z protokołem badania) np. układowe leki immunomodulujące stosowane w leczeniu ZBN. Prawie wszyscy chorzy stosowali uprzednio co najmniej 1 kortykosteroid w celu leczenia ZBN;
- leczenie wspomagające: dowolny lek (za wyjątkiem początkowych dawek miejscowych kortykosteroidów, których stosowanie stopniowo ograniczono), którego stosowanie zostało rozpoczęte przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku i kontynuowane w trakcie badania

lub dowolny lek, którego stosowanie zostało rozpoczęte przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, ale nie później niż 14 dni po ostatniej przyjętej dawce badanego leku (najczęściej prednizon, prednizolon)

^w trakcie badania wystąpiły przypadki zastosowania niedozwolonych kortykosteroidów o działaniu układowym; w tym w grupach ADA+BSC (n=110) vs PLC+BSC (n=107) odpowiednio prednizolon u 20 (18,2%) vs 15 (14,0%) chorych i prednizon odpowiednio u 15 (13,6%) vs 25 (23,4%) chorych

◇dane dla N=102 chorych w grupie badanej i N=98 chorych w grupie kontrolnej

◇◇dane dla N=105 chorych w grupie badanej i N=101 chorych w grupie kontrolnej

7.4.2. Badanie VISUAL II

VISUAL II (Nguyen 2016 [32], NCT 01124838 [24], EMA 2016 [29])	
METODYKA	
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z grupami równoległymi, faza III	
<p>Opis metody randomizacji: tak, chorych włączonych do badania w okresie od 10 sierpnia 2010 roku do 14 maja 2015 roku, randomizowano (randomizacja blokowa, o wielkości bloków 4) w stosunku 1:1 do grup otrzymujących adalimumab lub placebo. Randomizację sekwencyjną przeprowadzono z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej. Stratyfikację prowadzono względem stosowania leków immunosupresyjnych na początku badania (nie przeprowadzono stratyfikacji w zależności od miejsca badania, ze względu na spodziewaną niską liczbę chorych w danym ośrodku);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: badanie było zaślepienie dla uczestników, opiekunów, badaczy, osób oceniających wyniki badania (Zespół ds. podaży i gospodarki lekami nie podlegał zaślepieniu). Adalimumab (40 mg/0,8 ml) oraz placebo w postaci przygotowanego w ampułkostrzykawce o poj. 1 ml identycznie wyglądającego sterylnego, niezawierającego substancji konserwujących roztworu do wstrzykiwań podawano podskórnym w ten sam sposób. W razie nagłego wypadku, wymagającego uzyskania dostępu do informacji podlegających zaślepieniu, zastosowano interaktywny system odpowiedzi głosowych oraz interaktywny system internetowy;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z 229 randomizowanych uczestników badania wykluczono 3 (1,3%) chorych z powodu braku wystarczających danych wyników dot. skuteczności (1 chory) lub niespełnienia kryteriów GCP przez ośrodek badawczy (2 chorych). Z pozostałej grupy 226 chorych utracono z badania łącznie 30 chorych (13,3%), w tym w grupie stosującej adalimumab utracono łącznie 14 (12,2%) ze 115 chorych: 10 (8,7%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (1,7%) z innych powodów. W grupie kontrolnej utracono łącznie 16³⁷ (14,0%) ze 114 chorych: 7 (6,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 3 (2,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (2,6%) z powodu utraty skuteczności i 3 (2,6%) z innych powodów;</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ populacja ITT – ocena skuteczności (wszyscy włączeni do badania chorzy, poddani randomizacji, za wyjątkiem chorych, dla których dane dot. skuteczności były niekompletne oraz/lub pochodziły z ośrodków, w których występowały niezgodności z zakresu dobrej praktyki klinicznej); ⊗ populacja ITT zmodyfikowane – analiza wrażliwości (wszyscy poddani randomizacji chorzy, spoza Japonii); ⊗ populacja, dla której przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: AbbVie;</p> <p>Liczba ośrodków: 62 (21 krajów: Australia, Stany Zjednoczone, Kanada, Ameryka Łacińska, Europa, Izrael)*;</p> <p>Okres obserwacji: do momentu wystąpienia 106 przypadków niepowodzenia leczenia, maksymalnie 80 tygodni³⁸ - mediana (IQR) okresu obserwacji wynosiła 155 (77; 357) dni w grupie kontrolnej oraz 245 (119; 564) dni w grupie badanej;</p> <p>Analiza statystyczna: p <0,05**;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥18 r.ż.; ⊗ nieaktywna postać nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) – brak aktywnego stanu zapalnego przez co najmniej 28 dni przed 	

³⁷ u części chorych wystąpił więcej niż 1 powód przerwania udziału w badaniu

³⁸ następnie chorzy mogli uczestniczyć w badaniu otwartym VISUAL III (analiza długoterminowa)

VISUAL II (Nguyen 2016 [32], NCT 01124838 [24], EMA 2016 [29])

rozpoczęciem badania, wymagająca w celu kontroli stałego podawania doustnych kortykosteroidów (prednizon w dawce 10-35 mg/dobę) oraz spełnienie (w ocenie badacza w czasie kwalifikacji oraz wizyty początkowej) dla obu oczu poniższych kryteriów:

- brak aktywnych zmian zapalnych naczyniówki i siatkówki i/lub naczyń siatkówki;
- stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka wg kryteriów SUN $\leq 0,5+$;
- stopień przymglenia ciała szklistego wg kryteriów NEI/SUN $\leq 0,5+$;
- stosowanie prednizonu doustnie w dawce 10-35 mg/dobę (lub ekwiwalent) w trakcie wizyty początkowej, dodatkowo dawka nie mogła być zwiększana w ciągu 28 dni, ani zmniejszana w ciągu 14 dni poprzedzających wizytę początkową;
- udokumentowane wystąpienie w trakcie 18 miesięcy poprzedzających wizytę kwalifikacyjną co najmniej jednego zaostrzenia choroby, które wystąpiło do 28 dni po zmniejszeniu dawki kortykosteroidów stosowanych doustnie;
- brak zakażenia gruźlicą (postać aktywna lub utajona) tj. negatywny wynik próby tuberkulinowej (testu PPD lub testu IGRA);
- dobry ogólny stan zdrowia oraz możliwość samodzielnego wykonywania iniekcji s.c.;
- stosowanie skutecznych metod antykoncepcji lub faza menopauzalna od co najmniej 1 roku.

Kryteria wykluczenia (m.in.):

- zapalenie przedniej części błony naczyniowej oka;
- udokumentowana diagnoza lub podejrzenie występowania zakaźnego zapalenia błony naczyniowej, w tym m.in. zakaźne ZBN spowodowane wirusem gruźlicy, cytomegalowirusem, ludzkim wirusem T-limfotropowym typu 1, chorobą Whipple'a, wirusem półpaśca, boreliozą, toksoplazmozą, wirusem opryszczki zwykłej, zespół domniemanej histoplazmozy ocznej;
- zespoły maskujące lub choroidopatia pelzająca;
- przeciwwskazanie do stosowania kropli rozszerzających źrenice,
- zmętnienie rogówki lub soczewki, uniemożliwiające obrazowanie dna oka lub które z wysokim prawdopodobieństwem wymagać będzie operacji usunięcia zaćmy w trakcie trwania badania;
- ciśnienie wewnątrzgałkowe wynoszące ≥ 25 mmHg oraz stosowanie co najmniej dwóch leków przeciwjaskrowych lub jaskrowe uszkodzenie nerwu wzrokowego;
- BCVA w co najmniej jednym oku < 20 liter (wczesna faza leczenia retinopatii cukrzycowej) w trakcie wizyty początkowej;
- objawy ZBN części pośredniej lub całej błony naczyniowej o oznakach zapalenia części pośredniej (np. występowanie zagęszczeń o typie „kuli śnieżnych” czy „zasp śniegu”), u których symptomy i/lub wynik MRI wskazują na rozwój chorób demielinizacyjnych np. stwardnienia rozsianego (badanie MRI mózgu należy wykonać na 90 dni przed pierwszą wizytą w badaniu u wszystkich chorych na ZBN części pośredniej lub całej błony naczyniowej o oznakach zapalenia części pośredniej);
- stosowanie w przeszłości leków anti-TNF-alfa lub jakichkolwiek leków biologicznych (za wyjątkiem iniekcji doszkliskowej w terapii anti-VEGF), wywierających potencjalny wpływ na leczenie nieinfekcyjnego ZBN;
- stosowanie więcej niż jednego leku immunosupresyjnego (z wyjątkiem kortykosteroidów) w czasie 28 dni przed wizytą początkową;
- stosowanie metotreksatu, cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu (lub ekwiwalentu), azatiopryny lub takrolimusu w czasie 28 dni poprzedzających udział w badaniu lub stosowanie w tym okresie leków immunosupresyjnych innych niż wymienione;
- zmiana dawkowania dopuszczalnego wspomaganego leczenia jednym lekiem immunosupresyjnym w ciągu 28 dni poprzedzających wizytę początkową lub stosowanie w czasie wizyty początkowej leku immunosupresyjnego w dawce przekraczającej dopuszczalny zakres***;
- stosowanie chlorambucylu (także w przeszłości);
- stosowanie leku Retisert® (implant doszkliskowy zawierający kortykosteroidy) w ciągu 3 lat poprzedzających wizytę początkową lub – w przypadku wystąpienia powikłań związanych z jego stosowaniem – usunięcie implantu Retisert® w okresie 90 dni przed wizytą początkową;
- stosowanie kortykosteroidów w podaniu wewnątrzgałkowym lub około gałkowym w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania;
- proliferacyjna lub ciężka nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa lub klinicznie istotny obrzęk plamki występujący w przebiegu retinopatii cukrzycowej;
- wysiękowa lub neowaskularyzacyjna postać zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem;
- nieprawidłowości w przestrzeni szkliskowo-siatkówkowej (np. trakcji szkliskowo-plamkowej lub błony nasiatkówkowej) mogące powodować niezależne od procesu zapalnego uszkodzenie struktur plamki żółtej;
- ciężka postać przymglenia ciała szklistego uniemożliwiającego obrazowanie dna oka podczas wizyty początkowej;
- torbielowaty obrzęk plamki, jeśli zmiany w siatkówce nie są utrzymujące się, szczytkowe i stałe wg kryteriów SUN (utrzymujące się tzn. trwające > 3 miesiące);

VISUAL II (Nguyen 2016 [32], NCT 01124838 [24], EMA 2016 [29])

- ⊗ stosowanie leku Ozurdex® (implant zawierający deksametazon) w ciągu 6 miesięcy poprzedzających wizytę początkową;
- ⊗ stosowanie doszkliskowej terapii anti-VEGF w ciągu 45 dni przed wizytą początkową (produkty: Lucentis® (ranibizumab) or Avastin® (bewacizumab) lub stosowanie leku VEGF Trap® lub Eylea® (aflibercept) w ciągu 60 dni poprzedzających wizytę początkową;
- ⊗ stosowanie doszkliskowe metotreksatu w ciągu 90 dni miesięcy poprzedzających wizytę początkową;
- ⊗ stosowanie systemowych leków z grupy inhibitorów anhidrazy węglanowej w ciągu 1 tygodnia przed wizytą kwalifikacyjną;
- ⊗ zapalenie twardówki w wywiadzie;
- ⊗ stosowanie cyklofosfamid w ciągu 30 dni przed wizytą początkową;
- ⊗ stosowanie w przeszłości leków biologicznych o udowodnionym lub potencjalnym wpływie na wywoływanie PML;
- ⊗ choroby demielinizacyjne w wywiadzie (w tym zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu wzrokowego) lub objawy neurologiczne sugerujące chorobę demielinizacyjną;
- ⊗ chronicznie nawracające infekcje;
- ⊗ planowany zabieg chirurgiczny oka w czasie 80 tygodni od rozpoczęcia badania;
- ⊗ układowa choroba zapalna wymagająca podania kortykosteroidów lub niedozwolonych leków immunosupresyjnych;
- ⊗ niewydolność serca o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia;
- ⊗ nadwrażliwość na adalimumab.

Dane demograficzne

Parametr		ADA+BSC	PLC+BSC
Liczba chorych		115	111
Mężczyźni, n (%)		49 (42,6)	39 (35,1)
Rasa, n (%)	Biała	96 (83,5)	93 (83,8)
	Czarna lub Afroamerykanie	6 (5,2)	8 (7,2)
	Azjatycka	3 (2,6)	3 (2,7)
	Inna	9 (7,8)	5 (4,5)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	42,9 (12,9)	42,2 (14,0)
	Zakres	(18,0; 75,0)	(20,0; 79,0)
Czas trwania choroby [miesiące]	Średnia (SD)	59,5 (64,5)	62,9 (67,7)
	Mediana (zakres)	35 (2; 381)	39 (4; 394)
Czas od ostatniego zaostrzenia choroby, średnia (SD) [miesiące]		6 (4)	5 (4)
Czas trwania zaostrzenia choroby przed rozpoczęciem badania, średnia (SD) [dni]		n/d	n/d
Dawka prednizonu stosowana w trakcie ostatniego zaostrzenia choroby [mg]	Średnia (SD)	6 (4)	5 (4)
	Mediana (zakres)	5 (0; 80)	5 (0; 60)
Rozpoznanie, n (%)	Idiopatyczne ZBN	29 (25,2)	40 (36,0)
	Choroidopatia typu birdshot	15 (13,0)	15 (13,5)
	Zespół Vogta-Koyanagi-Harady	26 (22,6)	25 (22,5)
	Sarkoidoza	18 (15,7)	14 (12,6)
	Choroba Behçeta	10 (8,7)	6 (5,4)
	Wielogniskowe tylne zapalenia błony	5 (4,3)	2 (1,8)

VISUAL II (Nguyen 2016 [32], NCT 01124838 [24], EMA 2016 [29])			
	naczyniowej i całej naczyniówki		
	Inne	12 (10,4)	9 (8,1)
Rodzaj ZBN, n (%)	Cała błona naczyniowa	57 (49,6)	46 (41,4)
	Odcinek tylny	39 (33,9)	34 (30,6)
	Część pośrednia	17 (14,8)	30 (27,0)
	Część pośrednia / odcinek tylny	2 (1,7)	1 (0,9)
Oko objęte stanem zapalnym, n (%)	Oko lewe	2 (1,7)	3 (2,7)
	Oko prawe	1 (0,9)	4 (3,6)
	Oko lewe i oko prawe	112 (97,4)	104 (93,7)
Liczba zaostrzeń choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)	1	48 (41,7)	46 (41,4)
	2	43 (37,4)	40 (36,0)
	≥3	24 (20,9)	25 (22,5)
Leczenie immunosupresyjne stosowane w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	Dowolny ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny	54 (47,0)	53 (47,7)
	Azatiopryna	3 (2,6)	11 (9,9)
	Cyklosporyna	15 (13,0)	11 (9,9)
	Metotreksat	19 (16,5)	14 (12,6)
	Mykofenolan mofetylu lub ekwiwalent	17 (14,8)	17 (15,3)
Stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka, średnia (SD)	W lewym oku	0,10 (0,20)	0,10 (0,20)
	W prawym oku	0,11 (0,21)	0,10 (0,20)
Stopień przymglenia ciała szklanego, średnia (SD)	W lewym oku	0,16 (0,24)	0,14 (0,23)
	W prawym oku	0,14 (0,22)	0,15 (0,23)
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku, logarytm kąta rozdzielczości (SD)	W lewym oku	0,14 (0,26)	0,16 (0,29)
	W prawym oku	0,12 (0,22)	0,15 (0,27)
Rozpoznanie obrzęku płamki w badaniu OCT, n (%)	W lewym oku [◇]	14 (12,4)	8 (7,5)
	W prawym oku ^{◇◇}	16 (14,3)	7 (6,5)
	Dane utracone (prawe i lewe oko)	3 (2,6)	7 (6,3)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: adalimumab s.c. w dawce 80 mg w czasie wizyty początkowej, a następnie w dawce 40 mg co dwa tygodnie począwszy od 1. tygodnia;</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo s.c. w czasie wizyty początkowej, a następnie co dwa tygodnie począwszy od 1. tygodnia;</p> <p>Leczenie wspomagające^{##}: prednizon doustnie w dawce 10-35 mg/dobę w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, następnie rozpoczęta w tygodniu 2. obowiązkowa redukcja przyjmowanej dawki zgodnie z ustalonym schematem do momentu całkowitego zaprzestania dawkowania (5 mg/tydzień w tygodniu 2-5, następnie</p>			

VISUAL II (Nguyen 2016 [32], NCT 01124838 [24], EMA 2016 [29])

mniejsze tempo redukcji). Zależnie od stosowanej wyjściowo dawki kortykosteroidów całkowite zaprzestanie stosowania następowało pomiędzy 13. tygodniem (10 mg prednizonu/dobę) a 19. tygodniem (35 mg prednizonu/dobę). W przypadku stosowania dawki o wielkości niezdefiniowanej w schemacie redukcję prowadzono zgodnie ze schematem postępowania określonym dla najbliższej zdefiniowanej dawki wyższej niż rzeczywista.

Chorzy mogli stosować zdefiniowane, stałe dawki jednego leku immunosupresyjnego oraz/lub miejscowo działającego leku steroidowego

Redukcja dawki kortykosteroidów stosowanych miejscowo rozpoczęta w 1. tygodniu trwania badania polegała na zmniejszaniu liczby podawanych choremu kropli leku wg zaplanowanego schematu, uwzględniającego dawkę wyjściową. Wszyscy chorzy zaprzestali stosowania miejscowych kortykosteroidów przed upływem 9. tygodnia leczenia^{###}.

Stosowanie doustnych kortykosteroidów po rozpoczęciu badania odpowiednio w grupie ADA+BSC (n=115) vs PLC+BSC (n=114):

- ⊗ dawka:
 - ⊗ w tygodniu 0. [mg/dzień]: średnia (SD): 15,3 (7,4) vs 16,2 (7,3); mediana (zakres): 12,5 (0; 35) vs 13,9 (0; 35);
 - ⊗ w tygodniu 19. [mg/dzień]: średnia (SD): 0,0 (0,08) vs 0,0 (0,12); mediana (zakres): 0,0 (0; 0,1) vs 0,0 (0; 1,0);
 - ⊗ całkowita przyjęta dawka [mg]: średnia (SD): 630 (299) vs 621 (284); mediana (zakres): 483 (228; 1575) vs 528 (45; 1540);
- ⊗ czas stosowania [dni]:
 - ⊗ średnia (SD): 93 (24,2) vs 86 (30,2); mediana (zakres): 91 (13; 134) vs 91 (3; 147).

Stosowanie miejscowych kortykosteroidów (krople do oczu) po rozpoczęciu badania odpowiednio w grupie ADA+BSC (n=20) vs PLC+BSC (n=24):

- ⊗ liczba przyjętych dawek:
 - ⊗ średnia (SD): 75 (114,6) vs 46 (33,3); mediana (zakres): 33 (7; 506) vs 42 (5; 147);
- ⊗ czas stosowania:
 - ⊗ średnia (SD): 28 (27,7) vs 21 (9,6); mediana (zakres): 18 (7; 113) vs 21 (5; 42).

Zaplanowane wizyty kontrolne obejmowały wizytę początkową oraz wizyty co drugi tydzień aż do tygodnia 8., a następnie co około 4 tygodnie (zamiast wizyty w 28. tygodniu, zaplanowano wizytę w tygodniu 27.) do momentu wystąpienia niepowodzenia leczenia lub ukończenia 80 tygodni terapii.

Wszystkim chorym, u których stwierdzone zostanie niepowodzenie leczenia w tygodniu 2. lub w trakcie kolejnych wizyt, a także chorym, którzy ukończą badanie bez odnotowanego niepowodzenia leczenia umożliwiono włączenie do badania otwartego, pod warunkiem spełnienia kryteriów włączenia do badania i uczestnictwa danego ośrodka w tym badaniu.

Czas trwania leczenia [dni] wynosił w grupach ADA+BSC (n=115) vs PLC+BSC (n=114) odpowiednio: średnia (SD): 300,2 (198,9) vs 227,4 (184,1); mediana (zakres): 245 (14; 576) vs 155 (14; 591).

Liczba przyjętych dawek leku wynosiła w grupach ADA+BSC (n=115) vs PLC+BSC (n=114) odpowiednio: średnia (SD): 22,7 (14,1) vs 17,6 (13,0); mediana (zakres): 19 (2; 42) vs 12 (2; 42).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ niepowodzenie leczenia – czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz częstość występowania niepowodzenia leczenia;
- ⊗ stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka;
- ⊗ stopień przymglenia ciała szklistego;
- ⊗ najlepsza skorygowana ostrość wzroku (w tym średnia zmiana wyniku oraz częstość występowania zmiany wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku);
- ⊗ czas do wystąpienia obrzęku plamki;
- ⊗ zmiana centralnej grubości siatkówki;
- ⊗ zmiana wyniku kwestionariusza funkcji wzrokowych;
- ⊗ częstość występowania kontroli choroby;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (zgon, zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie), przeciwciała przeciwko ADA).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ wyniki skuteczności dla populacji chorych z uwzględnieniem podgrupy chorych zrandomizowanych w Japonii (dotyczy m.in. danych z bazy *National Institutes of Health* i *EU Clinical Trials Register*) – jeśli dostępne były wyniki dla chorych bez podgrupy chorych zrandomizowanych w Japonii;
- ⊗ *EMA 2016*: częstość występowania zmian w wyniku BCVA w tygodniu innym niż 20. i 80;

VISUAL II (Nguyen 2016 [32], NCT 01124838 [24], EMA 2016 [29])

- ⊗ kontrola choroby w 0, 8, 16 i 40. tygodniu badania (uwzględniono wyniki dla tygodnia 20. i 52.);
- ⊗ wyniki dotyczące skuteczności, dla których na podstawie dostępnych danych nie było możliwe określenie istotności statystycznej dla różnicy między grupami (brak danych umożliwiających samodzielne wykonanie obliczeń lub brak p-wartości);
- ⊗ profil bezpieczeństwa przedstawiony w dokumencie EMA 2016 (dane przedstawiono łącznie dla badań VISUAL I i VISUAL II (analiza kontrolowana PLC) oraz VISUAL III (skumulowana analiza bezpieczeństwa ADA z 3 badań klinicznych).

*dodatkowo w badaniu uczestniczyło 10 ośrodków zlokalizowanych w Japonii, randomizację 32 chorych przeprowadzono tam oddzielnie, bez zastosowania procesu stratyfikacji ze względu na wyjściowe stosowanie leków immunosupresyjnych

**analiza hierarchiczna dla drugorzędowych punktów końcowych oznaczała przeprowadzenie analizy dwustronnej tylko jeśli dla punktu znajdującego się wyżej w hierarchii wystąpiła istotność statystyczna

***dopuszczalny zakres dawek stosowanych wspomagająco leków immunosupresyjnych: metotreksat ≤25 mg/tydzień, cyklosporyna ≤4 mg/kg/dobę, mykofenolan mofetylu ≤2 g/dobę lub ekwiwalent np. w postaci kwasu mykofenolowego w dawce zatwierdzonej przez Monitora Medycznego, azatiopryna ≤175 mg/dobę, takrolimus (forma doustna) ≤8 mg/dobę

#dotyczy chorych bez rozpoznania jedynie otworu w plamce i/lub odwarstwiającej się siatkówki

##leczenie stosowane przed i/lub w trakcie badania charakteryzowano w następujący sposób:

- uprzednie leczenie: dowolny lek stosowany przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, którego stosowanie nie wymaga przerywania przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku: prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, triamcynolon, metotreksat, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, omeprazol, deksametazon, betametazon, kwas foliowy, lekovit CA, azatiopryna. Wszyscy chorzy stosowali minimum 1 z wymienionych leków;
- uprzednie leczenie związane z ZBN: dowolny lek na ZBN, którego stosowanie zostało zaprzestane przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, (zgodnie z protokołem badania) np. układowe leki immunomodulujące stosowane w leczeniu ZBN. Prawie wszyscy chorzy stosowali uprzednio co najmniej 1 kortykosteroid w celu leczenia ZBN;
- leczenie wspomagające: dowolny lek (za wyjątkiem początkowych dawek miejscowych kortykosteroidów, których stosowanie stopniowo ograniczono), którego stosowanie zostało rozpoczęte przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku i kontynuowane w trakcie badania lub dowolny lek, którego stosowanie zostało rozpoczęte przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, ale nie później niż 14 dni po ostatniej przyjętej dawce badanego leku (najczęściej prednizon, prednizolon)

###w trakcie badania wystąpiły przypadki zastosowania niedozwolonych kortykosteroidów o działaniu układowym; w tym w grupach ADA+BSC (n=115) vs PLC+BSC (n=111) odpowiednio prednizolon u 14 (12,2%) vs 15 (13,5%) chorych i prednizon odpowiednio u 17 (14,8%) vs 20 (18,0%) chorych dane dla N=113 chorych w grupie badanej i N=107 chorych w grupie kontrolnej

∞dane dla N=112 chorych w grupie badanej i N=108 chorych w grupie kontrolnej

7.4.3. Badanie VISUAL III

VISUAL III (EMA 2016 [29], abstrakt konferencyjny Suhler 2016 [35], protokół do badania otrzymany od Zamawiającego [22])	
METODYKA	
<p>Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: badanie VISUAL III stanowi przedłużenie badań VISUAL I i VISUAL II. Do badania tego włączono spełniających kryteria włączenia chorych, u których odnotowano uprzednio niepowodzenie leczenia oraz chorych, którzy uczestniczyli w badaniach VISUAL I i VISUAL II aż do czasu ich zakończenia. Pierwszego chorego włączono do badania w listopadzie 2010;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak informacji czy chorych włączano kolejno; brak możliwości dokonania pełnej oceny ze względu na brak pełnej publikacji do badania);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: dla daty odcięcia danych 31 sierpnia 2015 r. z badania utracono łącznie 113 (30,5%) z 371 chorych. Najczęstszą przyczyną przerwania udziału w badaniu były zdarzenia niepożądane. Wśród chorych włączonych do badania z nieaktywną postacią ZBN żaden chory nie przerwał udziału w badaniu z powodu braku skuteczności. Wśród 243 chorych z aktywnym ZBN w chwili rozpoczęcia badania, 27 (12,4%) chorych utracono z badania z powodu utraty skuteczności leczenia;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: AbbVie;</p> <p>Liczba ośrodków: do 102 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Europie, Izraelu, Australii, Ameryce Łacińskiej i Japonii;</p> <p>Okres obserwacji: dla daty odcięcia danych 31 sierpnia 2015 rok, okres obserwacji wynosił 174 tygodnie dla chorych z nieaktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania oraz 222 tygodnie dla chorych z postacią aktywną. U chorych z aktywną postacią ZBN analizę skuteczności rozpoczęto od 8. tygodnia trwania badania;</p> <p>Analiza statystyczna: opisowa. Stratyfikacja wyników pod względem postaci choroby w chwili rozpoczęcia badania (postać aktywna vs nieaktywna ZBN);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek \geq 18 r.ż.; ⊗ nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej); ⊗ uczestnictwo w badaniu VISUAL I lub VISUAL II i wykazanie niepowodzenia leczenia (tzn. chorzy z aktywną postacią ZBN) bądź udział w badaniu do czasu jego zakończenia (nieaktywna postać ZBN). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ przedwczesne zakończenie udziału w badaniu VISUAL I lub VISUAL II z powodu innego niż niepowodzenie leczenia; ⊗ zmętnienie soczewki lub rogówki wykluczające badania dna oka lub prawdopodobnie wymagające operacji usunięcia zaćmy w czasie trwania badania; ⊗ ciśnienie wewnątrzgałkowe \geq 25 mmHg i stosowanie \geq 2 leków na jaskrę bądź udowodnione uszkodzenie nerwu wzrokowego w przebiegu jaskry; ⊗ retinopatia cukrzycowa proliferacyjna lub o ciężkim nasileniu; ⊗ istotne klinicznie DME; ⊗ neowaskularna lub wysiękowa postać AMD; ⊗ nieprawidłowy interfejs witreoretinalny z możliwością strukturalnego uszkodzenia plamki niezależnie od procesu zapalnego; ⊗ układowa choroba zapalna wymagająca podania leków niedozwolonych w czasie trwania badania. 	
Dane demograficzne	
Parametr	ADA+BSC

VISUAL III (EMA 2016 [29], abstrakt konferencyjny Suhler 2016 [35], protokół do badania otrzymany od Zamawiającego [22])		
Liczba chorych (populacja ITT) ³⁹		371
Aktywna postać ZBN, n (%)		243 (65,5)
Nieaktywna postać ZBN, n (%)		128 (34,5)
Stopień nacieków komórkowych ≤0,5 w obu oczach, n (%)	Aktywne ZBN	122 (50,2)
	Nieaktywne ZBN	123 (96,1)
Stopień przymglenia ciała szklistego ≤0,5 w obu oczach, n (%)	Aktywne ZBN	99 (40,7)
	Nieaktywne ZBN	118 (92,2)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ADA w dawce 40 mg, podawany podskórnie, co 2 tyg. Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu otrzymali ADA, niezależnie od leczenia stosowanego w czasie fazy podwójnie zaślepionej w badaniach z randomizacją.</p> <p>Mediana (zakres) ekspozycji na ADA wynosiła 68,1 (1,6; 243,4) tygodnie. 335 chorych stosowało ADA > 48 tyg. a 38 chorych >192 tyg.</p> <p>U chorych z aktywną postacią ZBN leczenie wspomagające z zastosowaniem kortykosteroidów (doustnych lub miejscowych) i/lub leków immunosupresyjnych stosowano, gdy było to konieczne w celu kontroli stanu zapalnego. U chorych z nieaktywną postacią ZBN dozwolone było kontynuowanie, odstawienie lub zmniejszenie dawki stosowanych leków wspomagających (kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne).</p> <p>Średnia dawka kortykosteroidów w chwili rozpoczęcia badania była wyższa wśród chorych z aktywnym ZBN w porównaniu do chorych z postacią nieaktywną. Ogółem układowe lub miejscowe kortykosteroidy po 12 miesiącach trwania badania nie były podawane u 40 (72,7) z 55 chorych z kontrolowanym ZBN oraz u 83 (48,5) z 171 chorych z aktywnym ZBN.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niepowodzenie leczenia; ⊗ kontrola choroby; ⊗ brak nowych aktywnych zmian zapalnych; ⊗ stopień nacieków komórkowych ≤0,5; ⊗ stopień przymglenia ciała szklistego ≤0,5; ⊗ średnia wartość BCVA; ⊗ zastosowanie układowych kortykosteroidów; ⊗ profil bezpieczeństwa (wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ profil bezpieczeństwa przedstawiony w dokumencie <i>EMA 2016</i> (dane przedstawiono łącznie dla badań <i>VISUAL I</i> i <i>VISUAL II</i> (analiza kontrolowana PLC) oraz <i>VISUAL III</i> (skumulowana analiza bezpieczeństwa ADA z 3 badań klinicznych)). 		

³⁹ wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku

7.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 43.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

<i>Badanie</i>	<i>Powód wykluczenia</i>	<i>Komentarz</i>
<i>Adan 2013 [60]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Arida 2011 [61]</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla ADA stosowanego zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL.
<i>Balevic 2016 [62]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Barry 2014 [63]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Benitah 2011 [64]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Bhatt 2016 [65]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Borras-Blasco 2015 [66]</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla ADA stosowanego zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL.
<i>Cordero-Coma 2013a [67]</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla ADA stosowanego zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL.
<i>Cunningham 2012 [68]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Elewaut 2009 [69]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Everklioglu 2011 [70]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Feurer 2015 [71]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Fraser-Bell 2008 [72]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Gartlehner 2008 [73]</i>	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie włączono badań dla ADA.
<i>Hatemi 2015 [74]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Heiligenhaus 2016 [75]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu włączono badania, w których ADA stosowano u chorych poniżej 18 roku życia.
<i>Hemmati 2010 [76]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Horneff 2007 [77]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Hoy 2017 [78]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.

<i>Imrie 2007</i> [79]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Jamilloux 2014</i> [80]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Jap 2008</i> [81]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Khan 2017</i> [82]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Kheir 2016</i> [83]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Larson 2011</i> [84]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Le Thi Huong 2007</i> [85]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Lee 2014</i> [86]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Levy-Clarke 2014</i> [87]	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla ADA stosowanego zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL.
<i>Lin 2008</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Maleki 2016</i> [89]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Merida 2015</i> [90]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Mesquida 2014</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Neri 2010</i> [92]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Neri 2011</i> [93]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Ozer 2010</i> [94]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Pasadhika 2014</i> [95]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Pleyer 2014</i> [96]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Rifkin 2013</i> [97]	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla ADA stosowanego zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL.
<i>Rosenbaum 2011</i> [98]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Saadoun 2013</i> [99]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Sanchez-Cano 2013</i> [100]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Schwartzman 2015</i> [101]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.

<i>Schwartzman 2016 [102]</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Servat 2012 [103]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Wu 2015a [104]</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach przeglądu oceniano częstość występowania ZBN u chorych stosujących anti-TNF.
<i>Yeh 2007 [105]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Zannin 2008 [106]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Zierhut 2007 [107]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.

Tabela 44.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

<i>Badanie</i>	<i>Powód wykluczenia</i>	<i>Komentarz</i>
<i>Arcinue 2015 [108]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy na ZBN (część pośrednia, tylna i cała błona naczyniowa) stanowili poniżej 50% ogólnej populacji chorych w badaniu. Wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych.
<i>Bawazeer 2010 [109]</i>	Niewłaściwa interwencja	ADA stosowano w dawce 40 mg (bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg).
<i>Brezin 2016a [110]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badań <i>VIASUAL I</i> i <i>VISUAL II</i> . W abstrakcie przedstawiono dane, które są już uwzględnione z innych źródeł. Ponadto w abstrakcie przedstawiono zintegrowane dane (z podgrupą chorych zrandomizowanych w Japonii). Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniano dane przedstawione dla głównej populacji (bez podgrupy chorych z Japonii), jeśli tylko były one dostępne. Abstrakty konferencyjne uwzględniano tylko, jeśli zawierały dodatkowe (nieprzedstawione w innych źródłach) dane do badań włączonych do analizy.
<i>Calleja 2012 [111]</i>	Niewłaściwa interwencja	ADA stosowano w dawce 40 mg (bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg).
<i>Callejas-Rubio 2008 [112]</i>	Niewłaściwa metodyka	List do wydawcy.
<i>Calvo-Rio 2014 [113]</i>	Niewłaściwa interwencja.	Wyniki przedstawiono łącznie dla leków anty-TNF. ADA stosowano w dawce 40 mg (bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg).
<i>Cordero-Coma 2013b [114]</i>	Niewłaściwa metodyka	Liczba chorych spełniająca kryterium populacji <10 osób.
<i>Cordero-Coma 2016 [115]</i>	Niewłaściwa interwencja	ADA stosowano bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg.
<i>Diaz-Llopis 2008 [116]</i>	Niewłaściwa interwencja.	Wyniki przedstawiono łącznie dla leków anty-TNF. ADA stosowano w dawce 40 mg (bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg).
<i>Díaz-Llopis 2012 [117]</i>	Niewłaściwa interwencja	ADA stosowano w dawce 40 mg (bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg).
<i>Dobner 2013 [118]</i>	Niewłaściwa populacja	Większość chorych stanowią chorzy z zapaleniem przedniej części błony naczyniowej. Liczba chorych z odpowiednim typem ZBN wynosiła poniżej 10 osób.
<i>Durrani 2016 [119]</i>	Niewłaściwa populacja	Większość chorych stanowią chorzy z zapaleniem przedniej części błony naczyniowej. Liczba chorych z odpowiednim typem ZBN wynosiła poniżej 10 osób.
<i>Erckens 2012 [120]</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawiono łącznie dla leków anty-TNF. ADA stosowano w dawce 40 mg (bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg).
<i>Fabiani 2016 [121]</i>	Niewłaściwa interwencja	ADA stosowano bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg.
<i>Fernández Díaz 2016 [122]</i>	Niewłaściwa metodyka	W analizie abstrakty konferencyjne uwzględniano tylko, jeśli zawierały dodatkowe (nieprzedstawione w innych źródłach) dane do badań włączonych do

		analizy. W abstrakcie konferencyjnym <i>Fernández Díaz 2016</i> analizowano dane do badania, które nie zostało włączone do analizy w postaci publikacji pełnotekstowej.
<i>Fernández Díaz 2016a</i> [123]	Niewłaściwa metodyka	W analizie abstrakty konferencyjne uwzględniano tylko, jeśli zawierały dodatkowe (nieprzedstawione w innych źródłach) dane do badań włączonych do analizy. W abstrakcie konferencyjnym <i>Fernández Díaz 2016a</i> analizowano dane do badania, które nie zostało włączone do analizy w postaci publikacji pełnotekstowej.
<i>Guignard 2006</i> [124]	Niewłaściwa metodyka	Adalimumab zastosowano w badaniu jedynie u 8 chorych.
<i>Jaffe 2015</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VIASUAL I</i> . W abstrakcie przedstawiono dane, które są już uwzględnione z innych źródeł. Abstrakty konferencyjne uwzględniano w niniejszej analizie tylko, jeśli zawierały dodatkowe (nieprzedstawione w innych źródłach) dane do badań włączonych do analizy.
<i>Kim 2016</i> [126]	Niewłaściwa interwencja	ADA stosowano bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg.
<i>Landewe 2016</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badań <i>VIASUAL I</i> i <i>VISUAL II</i> . W abstrakcie przedstawiono dane, które są już uwzględnione z innych źródeł. Abstrakty konferencyjne uwzględniano w niniejszej analizie tylko, jeśli zawierały dodatkowe (nieprzedstawione w innych źródłach) dane do badań włączonych do analizy.
<i>Lian 2015</i> [128]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawiono łącznie dla leków anti-TNF. ADA stosowano w dawce 40 mg (bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg).
<i>Martel 2012</i> [129]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawiono łącznie dla leków anti-TNF. ADA stosowano w dawce 40 mg (bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg).
<i>Mercier 2016</i> [130]	Niewłaściwa interwencja	ADA stosowano bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg.
<i>Mourao 2016</i> [131]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawiono łącznie dla leków biologicznych.
<i>Nguyen 2015</i> [132]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VISUAL II</i> . W abstrakcie przedstawiono dane, które są już uwzględnione z innych źródeł. Abstrakty konferencyjne uwzględniano w niniejszej analizie tylko, jeśli zawierały dodatkowe (nieprzedstawione w innych źródłach) dane do badań włączonych do analizy.
<i>Riancho-Zarrabeitia 2015</i> [133]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawiono łącznie dla leków anti-TNF. ADA stosowano w dawce 40 mg (bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg).
<i>Schaap-Fogler 2014</i> [134]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano wpływ terapii anti-TNF na obrzęk płamki. ADA zastosowano u mniej niż 10 chorych.
<i>Suhler 2009</i> [136]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy uczestniczący w badaniu nie otrzymywali ADA.

<i>Suhler 2013 [135]</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawiono łącznie dla leków anti-TNF. ADA stosowano w dawce 40 mg (bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg).
<i>Vallet 2015 [137]</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawiono łącznie dla leków anti-TNF. ADA stosowano w dawce 40 mg (bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg).
<i>Vallet 2016 [138]</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawiono łącznie dla leków anti-TNF. ADA stosowano w dawce 40 mg (bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg).
<i>Vitale 2017 [139]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy z populacji docelowej. ADA podawano w dawce 40 mg (bez początkowej dawki wynoszącej 80 mg).

Tabela 45.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abu 2012</i> [140]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano wyniki dla chorych stosujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z kortykosteroidami.
<i>Acharya 2013</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczy zachorowań na ZBN wśród mieszkańców Hawajów (podział ze względu na płeć, rasę).
<i>Al-Kharashi 2007</i> [142]	Niewłaściwa populacja	U chorych uczestniczących w badaniu występowało zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej.
<i>Altaweel 2016</i> [143]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Ambresin 2002</i> [144]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizowano dane epidemiologiczne dla choroby Behceta. Kortykosteroidy bez skojarzenia z lekami immunosupresyjnymi podawano jedynie u 5 chorych.
<i>Angunawela 2005</i> [145]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzęku plamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Anonymous 2010</i> [146]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Anonymous 2011</i> [147]	Niewłaściwa populacja	Korekta do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Anonymous 2012</i> [148]	Niewłaściwa populacja	Korekta do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Arcinue 2013</i> [149]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.

<i>Arevalo 2015</i> [150]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Arevalo 2016</i> [151]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu ponownie kortykosteroidy zastosowano jedynie u 8 chorych. U pozostałych chorych po lekach steroidowych zastosowano steroidy w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi.
<i>Baath 2007</i> [152]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano profil bezpieczeństwa triamcynolonu. W badaniu nie uczestniczyli chorzy z populacji docelowej.
<i>Bajwa 2015</i> [153]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Bajwa 2015a</i> [154]	Niewłaściwa populacja.	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Bawazeer 2013</i> [155]	Niewłaściwa metodyka	U chorych z nawrotowym stanem zapalnym zastosowano leki immunosupresyjne. Ostry stan zapalny występował w badaniu jedynie u 9 chorych. W grupie chorych z nieaktywnym stanem zapalnym (n=10), 3 chorych było w wieku poniżej 18 r.ż.
<i>Benezra 1986</i> [156]	Niewłaściwa metodyka	Wszyscy chorzy w badaniu odpowiedzieli na steroidy. Terapię lekami steroidowymi kontynuowano jedynie u 7 chorych.
<i>Benezra 1997</i> [157]	Niewłaściwa populacja	W badaniu analizowano dane dla chorych z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym.
<i>Bodaghi 2001</i> [158]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie wyszczególniono wyników dla populacji docelowej. W badaniu chorzy na ZBN inne niż przedniej części błony stanowili 70% chorych, postać nieinfekcyjna występowała tylko u 30% chorych uczestniczących w badaniu.
<i>Bollinger 2011</i> [159]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano częstość wykonywania zabiegu chirurgicznego w związku z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym u chorych stosujących flucyolon.
<i>Byun 2009</i> [160]	Niewłaściwa populacja	Z badania wykluczono chorych na ZBN.
<i>Callanan 2008</i> [161]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo implantu z flucyolonem. Implant nie był podawany na zasadzie kontynuacji leczenia.
<i>Cao 2014</i> [162]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzęku plamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Charkoudian 2012</i> [163]	Niewłaściwa populacja.	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Chavan 1960</i> [164]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Chavan 1960a</i> [165]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Chee 2007</i> [166]	Niewłaściwa populacja.	W badaniu oceniano różny czas wdrożenia terapii steroidowej u chorych z zespołem Vogta-Koyanagię-Harady. Nie wyszczególniono wyników dla populacji docelowej.
<i>Chieh 2008</i> [167]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z zaćmą.
<i>Cho 2008</i> [168]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.

<i>Coskun 2015</i> [169]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano zastosowanie implantu z deksametazonem. Upřednio u chorych stosowano steroidy układowe. Implant stosowano w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi.
<i>Couch 2009</i> [170]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł pogładowy.
<i>Dafflon 1999</i> [171]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano implantu z triamcynolonem u chorych z populacji docelowej.
<i>Dana 1996</i> [172]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Das-Bhaumik 2006</i> [173]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzku plamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Davatchi 2004</i> [174]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla populacji docelowej. Prednizon w grupie placebo nie był podawany na zasadzie kontynuacji. Badanie <i>cross-over</i> .
<i>Deckers 2005</i> [175]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzku plamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Domalpally 2012</i> [176]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano flucynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Edelsten 1999</i> [177]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Elidan 1991</i> [178]	Niewłaściwa interwencja	U chorych na ZBN zastosowano w badaniu cyklosporynę.
<i>Engelhard 2015</i> [179]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Errera 2011</i> [180]	Niewłaściwa populacja	W badaniu analizowano chorych z nawrotem choroby. W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Esterberg 2012</i> [181]	Niewłaściwa metodyka	Badanie ankietowe dotyczące stosowania leków immunomodulujących.
<i>Ferrante 2004</i> [182]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano zastosowanie steroidów w postaci iniekcji. U chorych upřednio nie stosowano iniekcji (brak kontynuacji leczenia).
<i>Foster 1996</i> [183]	Niewłaściwa populacja	U większości chorych w badaniu występowało zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej.
<i>Freitas-Neto 2015</i> [184]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej. W badaniu u chorych stosowano flucynolon.
<i>Frick 2012</i> [185]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano flucynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla

		ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Friedman 2013</i> [186]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano flucycynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Galor 2006</i> [188]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano skuteczność leków immunomodulujących. ZBN inne niż przedniego odcinka błony występowało tylko u 6 chorych.
<i>Galor 2007</i> [187]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzęku płamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Galor 2007a</i> [189]	Niewłaściwa metodyka	Analiza 4 przypadków.
<i>Gangaputra 2011</i> [190]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano flucycynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Gao 2016</i> [191]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla populacji docelowej.
<i>Garweg 2016</i> [192]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzęku płamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Godfrey 1976</i> [193]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla populacji docelowej.
<i>Hayasaka 1982</i> [194]	Niewłaściwa populacja	W badaniu u większości chorych występowało zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oraz odpowiedź na leczenie kortykosteroidami.
<i>Hayward 1990</i> [195]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano skuteczność kolejnej implantacji soczewki.
<i>Helm 1995</i> [196]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Heo 2016</i> [197]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej W publikacji oceniano zastosowanie flucycynolonu. Analiza wyników z 2 badań.
<i>Holbrook 2011</i> [198]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano flucycynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Holbrook 2016</i> [199]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych

		kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Hsieh 2013 [200]</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów
<i>Hui 2016 [201]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu u chorych występowała retinopatia cukrzycowa lub analizowano wyniki dla osób zdrowych. ZBN przedniego odcinka występowało u większości chorych na ZBN.
<i>Jaffe 2005 [202]</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano fluocynolon. Fluocynolon nie był stosowany uprzednio (leczenie nie jest kontynuowane).
<i>Jaffe 2006 [203]</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano zastosowanie fluocynolonu u chorych z nawrotem choroby.
<i>Jaffe 2008 [204]</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano zastosowanie fluocynolonu u chorych z nawrotem choroby.
<i>Jaffe 2016 [205]</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano zastosowanie fluocynolonu u chorych z nawrotem choroby.
<i>Jamal 2009 [206]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie wtórne.
<i>Jonas 2006 [207]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie wtórne.
<i>Jones 2015 [208]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Jouve 2016 [209]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Kadom 1986 [210]</i>	Niewłaściwa populacja	U chorych w badaniu występował stan zapalny po zabiegu chirurgicznym.
<i>Kaleemunnisha 2014 [211]</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leki immunomodulujące.
<i>Kawamura 2014 [212]</i>	Niewłaściwa populacja	U chorych uczestniczących w badaniu występowało zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej.
<i>Keino 2009 [213]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Kempen 2010 [214]</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Kempen 2011 [215]</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla

		ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Kempen 2015</i> [216]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Kempen 2015a</i> [217]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Kempen 2015b</i> [218]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Kempen 2016</i> [219]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Khairallah 2007</i> [220]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Khairallah 2009</i> [221]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Khan 2013</i> [222]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu stosowano metyloprednizolon w skojarzeniu z cyklofosfamidem.
<i>Kok 2005</i> [223]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzęku płamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Kump 2008</i> [224]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Kuo 2005</i> [225]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Kuppermann 2007</i> [226]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzęku płamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Lai 2005</i> [227]	Niewłaściwa metodyka	List.
<i>Lane 1995</i> [228]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzęku płamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Lasave 2009</i> [229]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzęku płamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Leder 2011</i> [230]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzęku płamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka.

<i>Lee 2009</i> [232]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej. Zapalenie przedniego odcinka błony u 40% chorych.
<i>Lee 2016</i> [231]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Levin 2002</i> [233]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Lightman 2013</i> [234]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Lima 2013</i> [235]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano flucycynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Loh 2010</i> [236]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Lowder 2011</i> [237]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Maca 2009</i> [238]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzęku płamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka. U większości zapalenie odcinka przedniego błony.
<i>Mahmoudzadeh 2015</i> [239]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej. U chorych nieodpowiadających na leczenie zastosowano leki immunomodulujące.
<i>Malcles 2016</i> [240]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Malla 2004</i> [241]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Markomichelakis 2011</i> [242]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Mercieca 2010</i> [243]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Miserocchi 2012</i> [244]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano zastosowanie implantu z deksametazonem u chorych uprzednio stosujących leczenie systemowe. W większości przypadku wskazaniem do wdrożenia implantu był obrzęk płamki.
<i>Mondkar 2000</i> [245]	Niewłaściwa populacja	U większości występowało zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej.
<i>Murthy 2007</i> [246]	Niewłaściwa populacja	U większości występowało zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej.
<i>Naber 1996</i> [247]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Naik 2013</i> [248]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Neri 2006</i> [249]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano skuteczność jeżówki. Konwencjonalne steroidy stosowano jedynie u 9 chorych z zapaleniem środkowej części błony naczyniowej.

<i>Nguyen 2011</i> [250]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Niederer 2016</i> [251]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Novack 1998</i> [252]	Niewłaściwa metodyka	Analiza wpływu loteprednolu na ciśnienie wewnątrzgałkowe. Analiza dla chorych z kilku badań.
<i>Nussenblatt 1991</i> [253]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Okada 2003</i> [254]	Niewłaściwa metodyka	W publikacji nie przedstawiono osobno wyników dla chorych na nieinfekcyjne ZBN. U chorych uprzednio nie stosowano triamcynolonu. W czasie trwania badania ponownie triamcynolon zastosowano u mniej niż 10 chorych.
<i>Ozkiris 2006</i> [255]	Niewłaściwa metodyka	W grupie stosującej triamcynolon było 9 chorych. W grupie stosującej kortykosteroidy nie było chorych z populacji docelowej, brak danych o powtórnym zastosowaniu kortykosteroidów.
<i>Palla 2015</i> [256]	Niewłaściwa interwencja	Implant deksometazonu nie był stosowany uprzednio (brak kontynuacji). U chorych uprzednio stosowano konwencjonalne steroidy i leki immunosupresyjne.
<i>Paović 2013</i> [257]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Paović 2016</i> [258]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Parchand 2011</i> [259]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Park 2014</i> [260]	Niewłaściwa interwencja	Implant nie był stosowany uprzednio (brak kontynuacji). U chorych uprzednio stosowano konwencjonalne steroidy i leki immunosupresyjne.
<i>Pavesio 2010</i> [261]	Niewłaściwa metodyka	W 1 grupie chorzy stosowali fluocynolon. W drugiej grupie chorzy stosowali terapię standardową (steroidy +/- leki immunosupresyjne). Brak wyszczególnionych danych dla samych steroidów. Przed włączeniem do badania jedynie 55,4% chorych w grupie stosującej leczenie standardowe otrzymywało steroidy w monoterapii.
<i>Pelegri 2015</i> [262]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzęku plamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Pleyer 2014</i> [263]	Niewłaściwa interwencja	Implant nie był stosowany uprzednio (brak kontynuacji).
<i>Prete 2014</i> [264]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Ram 2013</i> [265]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia zaćmy.
<i>Read 2006</i> [266]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano danych dla populacji docelowej. Uprzednio kortykosteroidy stosowano jedynie u 3 chorych.
<i>Riordan-Eva 1994</i> [267]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano powtórnego zastosowania iniekcji u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na kortykosteroid w postaci iniekcji.
<i>Roesel 2009</i> [268]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.

<i>Rubsamen 1991</i> [269]	Niewłaściwa populacja	U zdecydowanej większości chorych w badaniu występowało zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej.
<i>Ryder 2015</i> [270]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej. W badaniu ponownie implant zastosowano tylko u 7 chorych, w tym powodem ponownego podania implantu był nawrót choroby.
<i>Salek 2013</i> [271]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej. Zapalenie przedniej części błony naczyniowej występowało u 29% chorych.
<i>Sallam 2009</i> [272]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczy porównania ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych leczonych i nie leczonych glikokortykosteroidami. Nie dotyczy natomiast kontynuacji leczenia chorych z opornością lub przeciwwskazaniami. Zapalenie błony naczyniowej występowało u 30% chorych.
<i>Saraiya 2011</i> [273]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Schutz 1968</i> [274]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano ponownie kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej tj. w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, u chorych, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe.
<i>Sen 2012</i> [275]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Sen 2014</i> [276]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Sen 2016</i> [277]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Shin 2015</i> [278]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzęku plamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Shrestha 2014</i> [279]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Soheilian 2010</i> [280]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzęku plamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Sohn 2016</i> [281]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.

<i>Sugar 2011</i> [282]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Sunam 2016</i> [283]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Taban 2008</i> [284]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano fluocynolon u chorych z nawrotem choroby.
<i>Taban 2010</i> [285]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano fluocynolon u chorych z nawrotem choroby.
<i>Tanner 1998</i> [286]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Taylor 2010</i> [287]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Taylor 2012</i> [288]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Tehrani 2000</i> [289]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy leczenia obrzęku plamki będącej jednym z powikłań zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Tomkins-Netzer 2014</i> [290]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Tomkins-Netzer 2014a</i> [291]	Niewłaściwa populacja	U chorych oceniano ponownie zastosowanie implantu deksametazonu. U chorych z badania odnotowano uprzednio odpowiedź na leczenie, a powodem ponownego zastosowania implantu był obrzęk plamki lub pogorszenie widzenia.
<i>Tomkins-Netzer 2015</i> [292]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Tugal-Tutkun 2004</i> [293]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Tuncer 2007</i> [294]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano powtórnego zastosowania iniekcji u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na kortykosteroid w postaci iniekcji. U chorych poprzednio stosowano leczenie systemowe.
<i>Urzua 2015</i> [295]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano terapię immunosupresyjną vs późną immunosupresję lub prednizon, brak danych ile

		chorych otrzymało prednizon, brak wyników dla populacji docelowej.
<i>Venkataraman 2008 [296]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Vries 1990 [297]</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano prednizon+placebo vs cyklosporynę+prednizon u chorych na idiopatyczne ZBN, z niewystarczającą odpowiedzią na <u>steroidy w wysokich dawkach</u> . W grupie stosującej prednizon + placebo podawano w badaniu <u>niskie dawki prednizonu</u> , który następnie odstawiano (brak kontynuacji uprzedniego leczenia steroidowego).
<i>Whitcup 1999 [298]</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Yalcindag 2007 [299]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Yang 2007 [300]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Yang 2008 [301]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie zastosowano kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Yazici 1990 [302]</i>	Niewłaściwa populacja	W grupie 1 nie uczestniczyli chorzy z ZBN. W grupie 2 nie uczestniczyli chorzy z populacji docelowej.
<i>Yu 2015 [303]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie preferencji chorego - analiza u chorych z badania MUST i z drugiego badania gdzie około połowa chorych miała zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej.
<i>Yu 2016 [304]</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania MUST. W badaniu MUST uczestniczyli chorzy z aktywną lub ostatnio aktywną postacią ZBN, wymagającą zastosowania układowych kortykosteroidów. W badaniu porównywano fluocynolon vs leczenie standardowe. Brak danych ilu chorych w ramach leczenia standardowego otrzymywało steroidy w monoterapii. Nie wyszczególniono wyników dla ponownego zastosowania kortykosteroidów u chorych z populacji docelowej.
<i>Zarranz-Ventura 2014 [305]</i>	Niewłaściwa populacja	Brak danych wskazujących na ponowne zastosowanie implantu deksametazonu (kontynuacja leczenia) u chorych z populacji docelowej. Uprzednio u chorych stosowano leczenie systemowe. Głównym wskazaniem do zastosowania implantu był obrzęk płamki.

7.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 46.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 47.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 48.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 49.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 50.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 51.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 52.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –								

Tabela 53.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego							

7.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 54.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	<i>Analiza problemu decyzyjnego</i> [11]
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ⊕ metodyki badań 	Tak, podrozdziały 3.4, 3.7, 3.5, 7.4
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, podrozdział 3.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, podrozdziały 3.8, 3.9, 3.10
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, podrozdział 3.4, 3.5
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, podrozdziały 7.2 i 7.3
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, podrozdziały 3.3 i 3.4, 3.5
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemiejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, podrozdziały 3.7.1, 7.4
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, podrozdziały 3.7.1, 7.4
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, podrozdziały 3.7.1, 7.4

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, podrozdziały 3.7.1, 7.4
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, podrozdziały 3.7.1, 7.4
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, podrozdziały 3.7.1, 3.7.2, 7.4
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, podrozdział 7.4
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, podrozdział 7.4
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, podrozdziały 3.8, 3.9, 3.10
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA	Tak, podrozdział 3.11, 3.12

Źródło: opracowanie własne

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I.....	30
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II.....	34
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III.....	42
Tabela 4. Charakterystyka badań <i>VISUAL I</i> , <i>VISUAL II</i> oraz <i>VISUAL III</i>	49
Tabela 5. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.....	54
Tabela 6. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>VISUAL I</i> , <i>VISUAL II</i> i <i>VISUAL III</i>	56
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań <i>VISUAL I</i> i <i>VISUAL II</i> wg zaleceń Cochrane.....	66
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	69
Tabela 9. Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia	76
Tabela 10. Częstość występowania niepowodzenia leczenia	83
Tabela 11. Częstość występowania określonej liczby zdefiniowanych objawów będących przyczyną niepowodzenia leczenia	88
Tabela 12. Zmiana stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka.....	91
Tabela 13. Zmiana stopnia przymglenia ciała szklistego.....	94
Tabela 14. Zmiana logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA	97
Tabela 15. Częstość występowania zmiany wyniku BCVA.....	99
Tabela 16. Czas do wystąpienia w co najmniej jednym oku obrzęku plamki widocznego w badaniu OCT.....	104

Tabela 17. Zmiana centralnej grubości siatkówki	106
Tabela 18. Zmiana wyniku kwestionariusza funkcji wzrokowych	110
Tabela 19. Częstość występowania kontroli choroby.....	113
Tabela 20. Zmiana wyniku dotyczącego czasu nieobecności w pracy (kwestionariusz WPAI-SHP)	116
Tabela 21. Częstość występowania zgonów	119
Tabela 22. Częstość występowania działań niepożądanych (wynik w postaci liczby zdarzeń)	121
Tabela 23. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (wynik w postaci liczby zdarzeń)	123
Tabela 24. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (wynik w postaci liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie)	127
Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wynik w postaci liczby zdarzeń)	135
Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wynik w postaci liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie).....	138
Tabela 27. Częstość występowania przeciwciał przeciw ADA	145
Tabela 28. Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia	147
Tabela 29. Częstość występowania niepowodzenia leczenia	149
Tabela 30. Częstość występowania kontroli choroby.....	150
Tabela 31. Częstość występowania braku nowych aktywnych zmian zapalnych w obu oczach	151
Tabela 32. Częstość występowania stopnia nacieków komórkowych $\leq 0,5$ w obu oczach	152

Tabela 33. Częstość występowania stopnia przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$ w obu oczach	154
Tabela 34. Średnia dobową dawkę kortykosteroidów układowych (ekwiwalent prednizonu)	155
Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych	156
Tabela 36. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem	177
Tabela 37. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem	182
Tabela 38. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej	204
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	207
Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	208
Tabela 41. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	211
Tabela 42. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap ...	227
Tabela 43. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap ..	230
Tabela 44. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap ..	233
Tabela 45. Kryteria Cook	244
Tabela 46. Ocena jakości danych wg skali Jadad	244
Tabela 47. Ocena jakości danych wg skali NICE	244
Tabela 48. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	245

Tabela 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	246
Tabela 50. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	247
Tabela 51. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	248
Tabela 52. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	248
Tabela 53. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	249

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....32

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....40

Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III.....44

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (data dostępu 24.04.2017 r.)
3. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
4. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1; 126 (5): 376-80
5. Gillespie B., Musch D., Niziol L. and Janz N., *Estimating Minimally Important Differences for Two Vision-Specific Quality of Life Measures*, *Clinical and Epidemiologic Research* 2014, 55 (7): 4206-4212
6. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328: 1490
7. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 25.04.2017 r.)
8. Hornbeak D., Payal A., Pistilli M. i in., *Interobserver agreement in clinical grading of vitreous haze using alternative grading scales*, *Ophthalmology* 2014, 8 (121): 1643-8
9. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
10. Jaffe G.J., Thorne J.E., Scales D. i in., *Adalimumab in patients with active, non-infectious uveitis requiring high-dose corticosteroids: the VSUAL-1 Trial*, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* June 2015, Vol.56, 3115: 1-3
11. Kowalczyk M., Olszyńska A., Maciołek M., *Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) – analiza problemu decyzyjnego*, Warszawa 2017, 1-115
12. *Kwestionariusz produktywności i upośledzenia codziennej aktywności*, http://www.reillyassociates.net/WPAI_Scoring.html (data dostępu 24.04.2017 r.)

13. Mesquida M., *Advances in the Treatment of Noninfectious Uveitis with Biologics: Anti-TNF and Beyond*, OMICS Group eBooks 2014, 1-11
14. *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych*, <http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> (data dostępu 26.04.2017 r.)
15. Morse L., Yau L., Tuomi L., Ehrlich J., *Clinically significant improvement in visual acuity and predictors of early vision gains in the RIDE and RISE Phase III trials of ranibizumab for diabetic macular edema*, ARVO Annual Meeting Abstract 2013, <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2145828#74031702> (data dostępu 25.04.2017 r.)
16. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/> (data dostępu 25.04.2017 r.)
17. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu 25.04.2017 r.)
18. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
19. Sugar E., Jabs D., Altaweel M. i in., *Identifying a Clinically Meaningful Threshold for Change in Uveitic Macular Edema Evaluated by Optical Coherence Tomography*, *Am J Ophthalmol.* 2011, 152 (6): 1044–1052
20. The Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group, *Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop*, *J Ophthalmol* 2005, 140: 509-516
21. Witkowska K., *Nowe możliwości leczenia zapaleń błony naczyniowej*, http://www.przegladokulistyczny.pl/nowe_moliwoci_leczenia_zapale_bony_naczyniowej (data dostępu 25.04.2017 r.)

Badania włączone – II etap

22. Abbvie, *A Multicenter Open-Label Study of the Long-term Safety and Efficacy of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Non-infectious*

-
- Intermediate-, Posterior-, or Pan-uveitis – VISUAL III*, Protocol Number: M11-327, (dane od Zamawiającego)
23. Baza ClinicalTrials, *Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients With Active Uveitis (VISUAL I)*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01138657>, (data dostępu 25.04.2017 r.)
 24. Baza ClinicalTrials, *Efficacy and Safety of Adalimumab in Subjects With Inactive Uveitis (Visual II)*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01124838>, (data dostępu 25.04.2017 r.)
 25. Baza EU Clinical Trials Register, *A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab as Maintenance Therapy in Subjects Requiring High Dose Corticosteroids for Active Non infectious Intermediate-, Posterior-, or Pan-uveitis*, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016095-68/IT> (data dostępu: 25.04.2017 r.)
 26. Baza EU Clinical Trials Register, *A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Inactive Non-infectious Intermediate-, Posterior-, or Pan-uveitis*, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016008-22/NL> (data dostępu: 25.04.2017 r.)
 27. Brezin A., Chen N., Tari S. i in., *Clinical relevance of treatment failure as assessed by the 25-item visual functioning questionnaire in patients with intermediate-, posterior-and pan-uveitis: Results from the visual-1 trial.*, *Annals of the Rheumatic Diseases*. Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2016. United Kingdom. Conference Start: 20160608. Conference End: 20160611. 75 (pp 396)
 28. Brezin A., Kestelyn P., Calster J. i in., *Adalimumab in Patients with Active, Noninfectious Uveitis Using High-Dose Corticosteroids*, *Arthritis and Rheumatology*. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP 2015 San Francisco, CA United States. Conference Start: 20151106 Conference End: 20151111. Conference Publication: (var.pagings). 67: S10, 1-4053
 29. European Medicines Agency, *Extension of indication variation assessment report. 26 May 2016*, EMA/501143/2016, 1-108
 30. Food and Drug Administration, *Highlights on prescribing information. Humira (adalimumab) injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2002. Revised 04/2017*, 2017, 1-100
 31. Jaffe G.J., Dick A.D., Brézin A.P. i in., *Adalimumab in Patients with Active Non-Infectious Uveitis*, *The New England Journal of Medicine* 2016, 375: 932-43
-

-
32. Nguyen Q., Merrill P., Jaffe G. i in., *Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial*, Lancet 2016, 388: 1183-92
 33. Nguyen Q.D.; Kurup S.K.; Merrill P. i in., *Adalimumab in patients with inactive, non-infectious uveitis requiring systemic treatment*, the Annual Congress of the American College of Rheumatology, November 6–11, 2015, San Francisco, California, 1-4 (poster konferencyjny, dane od Zamawiającego)
 34. Sheppard J.; Joshi A.D.; Mittal M. i in., *Effect of adalimumab on visual functioning (VFQ-25) in visual-1 trial patients with non-anterior non-infectious uveitis*, ARVO 2015 Annual Meeting Abstracts, Program Number: 1723, 1-4
 35. Suhler E., Jaffe G., Nguyen Q. i in., *Long-Term Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Non-Infectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis in an Ongoing Open-Label Study*, 2016 ACR/ARHP Annual Meeting, <http://acrabstracts.org/abstract/long-term-safety-and-efficacy-of-adalimumab-in-patients-with-non-infectious-intermediate-posterior-or-panuveitis-in-an-ongoing-open-label-study/> (data dostępu: 25.04.2017 r.)
 36. Vijay N., Winzenborg I., Kramer M. i in., *Pharmacokinetics of Adalimumab in Adult Patients with Active Non-Infectious Intermediate-, Posterior-, or Pan-Uveitis*, 2015, strony: 1 (poster konferencyjny, dane od Zamawiającego)

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

37. AbbVie, *Periodic Safety Update Report (PSUR) for: Adalimumab, Reporting Interval: 01 January 2015 through 31 December 2015*, 1-4
 38. Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, <http://www.vigiaccess.org/> (data dostępu 24.04.2017 r.)
 39. Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Minutes for the meeting on 23-26 May 2016*, June 2016, 1-53
 40. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu: 24.04.2017 r.)
 41. European Medicines Agency, *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Humira (adalimumab)*, 2016, 1-4
 42. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 7-10 October 2013, EMA/PRAC/708968/2013 Corr.*, 2013, 1-73
-

-
43. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 10-13 June 2013, EMA/PRAC/430682/2013*, 2013, 1-71
 44. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 8-11 April 2013, EMA/PRAC/332071/2013 Corr.*, 2013, 1-79
 45. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 13-16 May 2013, EMA/PRAC/336080/2013*, 2013, 1-84
 46. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 7-10 April 2014, EMA/315293/2014*, 2014, 1-90
 47. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 5-8 October 2015, EMA/PRAC/725044/2015*, 2015, 1-99
 48. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 10-13 May 2016, EMA/PRAC/457201/2016*, 2016, 1-90
 49. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 11-14 April 2016, EMA/PRAC/319149/2016*, 2016, 1-87
 50. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 08-11 February 2016, EMA/PRAC/251925/2016*, 2016, 1-89
 51. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 3-5 September 2012, EMA/PRAC/571481/2012 Final*, 2012, 1-24
 52. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 26-29 November 2012, EMA/36832/2013*, 2012, 1-53
 53. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 4-7 November 2013, EMA/PRAC/729184/2013*, 2013, 1-57
 54. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 9-12 March 2015, EMA/PRAC/176901/2015 Corr*, 2015, 1-6
 55. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 6-9 July 2015, EMA/PRAC/450903/2015*, 2015, 1-6
 56. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 30 November - 3 December 2016, EMA/PRAC/788914/2015*, 2016, 1-9
 57. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 26-29 September 2016, EMA/PRAC/634818/2016*, 2016, 1-7
 58. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 5-8 October 2015, EMA/PRAC/725044/2015*, 2015, 1-99
 59. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Doniesienia o chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym u pacjentów leczonych produktem Humira® (adalimumab)*, Warszawa 2008, 1-2
-

Badania wykluczone – I etap

60. Adan A., Mesquida M., Llorenc V., *Biologic drugs in noninfectious uveitis: An update*, Expert Review of Ophthalmology 2013, 8 (5) (pp 501-516)
61. Arida A., Fragiadaki K., Giavri E., Sfrikakis P., *Anti-TNF Agents for Behcet's Disease: Analysis of Published Data on 369 Patients*, Seminars in Arthritis and Rheumatism 2011, 41 (1) (pp 61-70)
62. Balevic S.J., Rabinovich C.E., *Profile of adalimumab and its potential in the treatment of uveitis.*, Drug Des Devel Ther. 2016, 10: 2997-3003
63. Barry R.J., Nguyen Q.D., Wlee R. i in., *Pharmacotherapy for uveitis: Current management and emerging therapy*, Clinical Ophthalmology 2014, 8 (pp 1891-1911)
64. Benitah N.R., Sobrin L., Papaliodis G.N., *The use of biologic agents in the treatment of ocular manifestations of Behcet's disease.*, Seminars in Ophthalmology 2011, 26 (4-5) (pp 295-303)
65. Bhatt N., Tucker W., Sen H.N., Nussenblatt R.B., *Biologic Therapies: Anti-Tumor Necrosis Factor- α , Anti-Interleukins, Rituximab and Others.*, Dev Ophthalmol. 2016; 55: 252-64
66. Borrás-Blasco J., Castera D.-E., Cortes X. i in., *Effectiveness of infliximab, adalimumab and golimumab for non-infectious refractory uveitis in adults*, International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2015, 53 (5) (pp 377-390)
67. Cordero-Coma M., Yilmaz T., Onal S., *Systematic review of anti-tumor necrosis factor- α therapy for treatment of immune-mediated uveitis*, Ocular immunology and inflammation 2013, 21 (1) (pp 19-27)
68. Cunningham Jr. E.T., Goldstein D.A., Zierhut M., *Uveitis treatment trials-A cross-study perspective.*, Ocular Immunology and Inflammation 2012, 20 (2) (pp 63-67)
69. Elewaut D., Matucci-Cerinic M., *Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice*, Rheumatology (Oxford). 2009, Sep 48 (9): 1029-35
70. Evereklioglu C. , *Ocular Behçet disease: current therapeutic approaches.*, Curr Opin Ophthalmol. 2011, Nov 22 (6): 508-16
71. Feurer E., Bielefeld P., Saadoun D., Seve P., *Biologics in uveitis.*, Revue de Medecine Interne 2015, 36 (2) (pp 107-116)
72. Fraser-Bell S., Pavesio C., *Advances in the treatment of intermediate and posterior uveitis.*, Expert Review of Ophthalmology 2008, 3 (4) (pp 449-455)

-
73. Gartlehner G., Hansen R.A., Jonas B.L., Thieda P., Lohr K.N., *Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence (Structured abstract)*, Clinical Rheumatology 2008, VL: 27 NO: 1 PG: 67-76
 74. Hatemi G., Seyahi E., Fresko I. i in., *Behcet's syndrome: A critical digest of the 2014-2015 literature.*, Clinical and Experimental Rheumatology 2015, 33 (pp 3-14)
 75. Heiligenhaus A., Tappeiner C., Walscheid K., Heinz C., *[Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis : Optimization of immunomodulatory therapy]*., Ophthalmologe. 2016, May, 113 (5): 391-7
 76. Hemmati H.D., Dunn J.P., *Biologic therapy for uveitis.* Expert Review of Ophthalmology 2010, 5 (2) (pp 225-239)
 77. Horneff G., *Biologics for treatment of juvenile idiopathic arthritis - Update 2007.*, Aktuelle Rheumatologie 2007, 32 (3) (pp 128-135)
 78. Hoy S.M., *Adalimumab: A Review in Non-Infectious Non-Anterior Uveitis.*, BioDrugs 2017, 31 (2) (pp 135-142)
 79. Imrie F.R., Dick A.D., *Biologics in the treatment of uveitis.*, Curr Opin Ophthalmol. 2007, Nov; 18 (6): 481-6
 80. Jamilloux Y., Kodjikian L., Broussolle C., Seve P., *Sarcoidosis and uveitis.*, Autoimmunity Reviews 2014, 13 (8) (pp 840-849)
 81. Jap A., Chee S.P., *Immunosuppressive therapy for ocular diseases,* Curr Opin Ophthalmol. 2008, Nov; 19 (6): 535-40
 82. Khan I., Reddy A.K., Thorne J.E., *Systemic Treatment for Noninfectious Intraocular Inflammation,* Current Ophthalmology Reports. 2017, 5 (1) (pp 98-105)
 83. Kheir V., Vaudaux J., Guex-Crosier Y., *Review of the latest systemic treatments for chronic non-infectious uveitis.*, Expert Review of Ophthalmology 2016, 11 (2) (pp 111-133)
 84. Larson T., Nussenblatt R.B., Sen H.N., *Emerging drugs for uveitis.*, Expert Opin Emerg Drugs. 2011, Jun;16 (2): 309-22
 85. Le Thi Huong D., Cassoux N., Lebrun-Vignes B i in., *Therapy of chonic non infectious uveitis.*, Revue de Medecine Interne 2007, 28 (4) (pp 232-241)
 86. Lee K., Bajwa A., Freitas-Neto C.A i in., *A comprehensive review and update on the biologic treatment of adult noninfectious uveitis: Part II.*, Expert Opinion on Biological Therapy 2014, 14 (11) (pp 1651-1666)
 87. Levy-Clarke G., Jabs D.A., Read R.W. i in., *Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders.*, Ophthalmology 2014, 121 (3) (pp 785-796)
-

-
88. Lin J., Ziring D., Desai S i in., *TNFalpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety.*, Clin Immunol. 2008, Jan;126 (1) :13-30
 89. Maleki A., Meese H., Sahawneh H., Foster C., *Progress in the understanding and utilization of biologic response modifiers in the treatment of uveitis.*, Expert Rev Clin Immunol. 2016, Jul 12 (7): 775-86
 90. Merida S., Palacios E., Navea A., Bosch-Morell F., *New immunosuppressive therapies in uveitis treatment.*, International Journal of Molecular Sciences 2015, 16 (8) (pp 18778-18795)
 91. Mesquida M., Molins B., Llorenc V. i in., *Current and future treatments for Behcet's uveitis: Road to remission.*, International Ophthalmology 2014, 34 (2) (pp 365-381)
 92. Neri P., Lettieri M., Fortuna C i in., *Adalimumab (Humira™) in ophthalmology: a review of the literature.*, Middle East Afr J Ophthalmol. 2010, Oct;17 (4): 290-6
 93. Neri P., Zucchi M., Allegri P., i in., *Adalimumab (Humira™): a promising monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha in ophthalmology.*, Int Ophthalmol. 2011, Apr; 31 (2): 165-73
 94. Ozer H.T., Ozbalkan Z., *Clinical efficacy of TNF-alpha inhibitors: An update.* International Journal of Clinical Rheumatology 2010, 5 (1) (pp 101-115)
 95. Pasadhika S., Rosenbaum J.T., *Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis.*, Biologics: Targets and Therapy 2014, 8 (pp 67-81)
 96. Pleyer U., Stubiger N., *New pharmacotherapy options for noninfectious posterior uveitis.*, Expert Opinion on Biological Therapy 2014, 14 (12) (pp 1783-1799)
 97. Rifkin L.M., Birnbaum A.D., Goldstein D.A., *TNF inhibition for ophthalmic indications: Current status and outlook*, BioDrugs 2013, 27 (4) (pp 347-357)
 98. Rosenbaum J.T., Russell A.S., Guenther L.C., El-Gabalawy H., *The influence of uveitis on patients with immune-mediated inflammatory disease.*, J Rheumatol Suppl. 2011 Nov; 88: 26-30
 99. Saadoun D., Bodaghi B., Bienvenu B i in., *Biotherapies in inflammatory ocular disorders: Interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies.* Autoimmunity Reviews 2013, 12 (7) (pp 774-783)
 100. Sanchez-Cano D., Callejas-Rubio J.L., Ruiz-Villaverde R i in., *Off-label uses of anti-TNF therapy in three frequent disorders: Behcet's disease, sarcoidosis, and noninfectious uveitis.*, Mediators of inflammation. 2013 (pp 286857)
 101. Schwartzman S., Schwartzman M., *The Use of Biologic Therapies in Uveitis.*, Clinical Reviews in Allergy and Immunology 2015, 49 (3) (pp 307-316)
 102. Schwartzman S. *Advancements in the management of uveitis.*, Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016, Apr; 30 (2): 304-315
-

-
103. Servat J.J., Mears K.A., Black E.H., Huang J.J., *Biological agents for the treatment of uveitis.*, Expert Opinion on Biological Therapy 2012, 12 (3) (pp 311-328)
104. Wu D., Guo Y.-Y., Xu N.-N. i in., *Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis.*, BMC musculoskeletal disorders 2015,16 (pp 19)
105. Yeh S., Nussenblatt R.B., Levy-Clarke G.A., *Emerging biologics in the treatment of uveitis.*, Expert Review of Clinical Immunology 2007, 3 (5) (pp 781-796)
106. Zannin M.E., Zulian F., *New developments in the management of juvenile idiopathic arthritis-related uveitis.*, Future Rheumatology 2008, 3 (6) (pp 587-598)
107. Zierhut M., Doycheva D., Biester S., Deuter C., *How to manage therapy-resistant rheumatic uveitis.* Aktuelle Rheumatologie 2007, 32 (5) (pp 278-280)

Badania wykluczone – II etap

108. Arcinue C.A., Durrani K., Artornsombudh P. i in., *The efficacy and safety of adalimumab in ocular inflammatory disease.* Orphan Drugs: Research and Reviews 2015, 5 (pp 69-74)
109. Bawazeer A., Raffa L.H., Nizamuddin S.H., *Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behçet disease.* Ocul Immunol Inflamm. 2010 Jun; 18 (3): 226-32
110. Brezin A.P.; Dick A.D.; Jaffe G.J. i in., *Adalimumab in patients with active and inactive, non-infectious uveitis: Visual I and visual II trials.*, Annals of the Rheumatic Diseases. Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2016. United Kingdom. Conference Start: 20160608. Conference End: 20160611. 75 (pp 394-395)
111. Calleja S., Cordero-Coma M., Rodriguez E. i in., *Adalimumab specifically induces CD3(+) CD4(+) CD25(high) Foxp3(+) CD127(-) T-regulatory cells and decreases vascular endothelial growth factor plasma levels in refractory immuno-mediated uveitis: a non-randomized pilot intervention study.*, Eye (Lond). 2012, Mar;26 (3): 468-77
112. Callejas-Rubio J.L., Sánchez-Cano D., Serrano J.L., *Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study.*, J Ocul Pharmacol Ther. 2008 Dec;24 (6): 613-4
113. Calvo-Rio V., Blanco R., Beltran E., i in., *Anti-TNF-alpha therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients.*, Rheumatology (Oxford, England) 2014, 53 (12) (pp 2223-2231)
114. Cordero-Coma M., Calleja S., Llorente M., i in., *Serum cytokine profile in adalimumab-treated refractory uveitis patients: Decreased IL-22 correlates with clinical responses*, Ocular Immunology and Inflammation. 2013, 21 (3) (pp 212-219)
-

-
115. Cordero-Coma M., Calleja-Antolín S., Garzo-García I. i in., *Adalimumab for Treatment of Noninfectious Uveitis: Immunogenicity and Clinical Relevance of Measuring Serum Drug Levels and Antidrug Antibodies.*, *Ophthalmology* 2016, Dec;123 (12): 2618-2625
116. Diaz-Llopis M., García-Delpech S., Salom D. i in., *Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study.*, *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008, Jun;24 (3): 351-61
117. Díaz-Llopis M., Salom D., Garcia-de-Vicuña C i in., *Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients*, *Ophthalmology.* 2012 Aug; 119 (8): 1575-81
118. Dobner B.C., Max R., Becker M.D i in., *A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis.*, *British Journal of Ophthalmology* 2013, 97 (2) (pp 134-138
119. Durrani K., Kempen J.H., Ying G.S i in., *Adalimumab for Ocular Inflammation.* *Ocul Immunol Inflamm.* 2016, Mar 22:1-8
120. Erckens R.J, Mostard R.L., Wijnen P.A., Schouten J.S., Drent M., *Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis.*, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012, May; 250 (5): 713-20
121. Fabiani C., Vitale A., Emmi G., i in., *Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study*, *Clin Rheumatol.* 2016, 1-7
122. Fernández Díaz C.; Blanco R.; Calvo-Rio V i in., *Adalimumab optimization in behcet's syndrome refractory uveitis once obtained remission*, *Annals of the Rheumatic Diseases.* Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2016. United Kingdom. Conference Start: 20160608. Conference End: 20160611. 75 (pp 396-397)
123. Fernandez-Diaz C., Blanco R., Calvo-Rio V. i in., *Optimization of adalimumab on refractory uveitis of Behcet's syndrome. Multicenter study of 23 patients.*, *Arthritis and Rheumatology.* Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP 2016. United States. Conference Start: 20161111. Conference End: 20161116. 68 (pp 3923-3924), <http://acrabstracts.org/abstract/optimization-of-adalimumab-on-refractory-uveitis-of-behcets-syndrome-multicenter-study-of-23-patients/> (data dostępu 24.04.2017 r.)
124. Guignard S., Gossec L., Salliot C. i in., *Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study*, *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec; 65 (12): 1631-4
-

-
125. Jaffe G.J.; Thorne J.E.; Scales D. i in., *Adalimumab in patients with active, non-infectious uveitis requiring high-dose corticosteroids: The visual-1 trial.*, Annals of the Rheumatic Diseases. Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2015 Rome Italy. Conference Start: 20150610 Conference End: 20150613. Conference Publication: (var.pagings). 74 (pp 849-850)
126. Kim M., Won J.Y., Choi S.Y., i in., *Anti-TNF α Treatment for HLA-B27-Positive Ankylosing Spondylitis-Related Uveitis.*, Am J Ophthalmol. 2016 Oct; 170: 32-40
127. Landewe R.; Van Der Horst-Bruinsma I.; Tari S. i in., *Quiescence in active and inactive non-infectious, intermediate, posterior, or panuveitis in patients treated with adalimumab: Visual I and visual II trials.*, Annals of the Rheumatic Diseases. Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2016. United Kingdom. Conference Start: 20160608. Conference End: 20160611. 75 (pp 403)
128. Lian F., Zhou J., Wei C., i in., *Anti-TNF α agents and methotrexate in spondyloarthritis related uveitis in a Chinese population.*, Clinical Rheumatology 2015, 34 (11) (pp 1913-1920)
129. Martel J.N., Esterberg E., Nagpal A., Acharya N.R., *Infliximab and adalimumab for uveitis.*, Ocul Immunol Inflamm. 2012, Feb; 20 (1): 18-26
130. Mercier A.E., Ribeiro E., Korobelnik J.F. i in., *Efficacy of Anti-TNF- α Therapy for the Treatment of Non-infectious Uveitis: A Retrospective Study of 21 Patients.* Ocul Immunol Inflamm. 2016, Oct 24: 1-8
131. Mourao A.F., Santos M.J., Melo Gomes J.A. i in., *Effectiveness and long-term retention of anti-tumour necrosis factor treatment in juvenile and adult patients with juvenile idiopathic arthritis: Data from Reuma.*, Rheumatology (United Kingdom) YR: 2016, VL: 55 NO: 4 PG: 697-703
132. Nguyen Q.D., Kurup S.K., Merrill P. i in., *Adalimumab in patients with inactive, non-infectious uveitis requiring systemic treatment.* Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP 2015 San Francisco, CA United States. Conference Start: 20151106 Conference End: 20151111. Conference Publication: (var.pagings). 67 (1751-2)
133. Riancho-Zarrabeitia L., Calvo-Rio V., Blanco R. i in., *Anti-TNF- α therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: Multicenter study of 17 patients.* Seminars in Arthritis and Rheumatism 2015, 45 (3) (pp 361-368)
-

134. Schaap-Fogler M., Amer R., Friling R. i in., *Anti-TNF-alpha agents for refractory cystoid macular edema associated with noninfectious uveitis.*, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2014, 252 (4) (pp 633-640)
135. Suhler E.B., Lowder C.Y., Goldstein D.A., i in., *Adalimumab therapy for refractory uveitis: Results of a multicentre, open-label, prospective trial.* British Journal of Ophthalmology 2013, 97 (4) (pp 481-486)
136. Suhler E.B., Smith J.R., Giles T.R., i in., *Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-Year results of a prospective trial.*, Archives of Ophthalmology. 127 (6) (pp 819-822)
137. Vallet H., Riviere S., Sanna A., i in., *Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients.*, J Autoimmun. 2015, Aug; 62: 67-74
138. Vallet H., Seve P., Biard L. i in., *Infliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study from the French Uveitis Network.*, Arthritis and Rheumatology 2016, 68 (6) (pp 1522-1530)
139. Vitale A., Emmi G., Lopalco G. i in., *Adalimumab effectiveness in Behçet's disease: short and long-term data from a multicenter retrospective observational study.*, Clin Rheumatol. 2017 Feb; 36(2):451-455

Badania wykluczone – III etap

140. Abu El-Asrar A.M., Hemachandran S., Al-Mezaine H.S i in., *The outcomes of mycophenolate mofetil therapy combined with systemic corticosteroids in acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease.*, Acta ophthalmologica 2012, 90 NO: 8 PG: e603-e608
141. Acharya N.R., Tham V.M., Esterberg E. i in., *Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study.*, JAMA Ophthalmol. 2013, Nov; 131 (11): 1405-12
142. Al-Kharashi A.S., Aldibhi H., Al-Fraykh H. i in., *Prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease*, International Ophthalmology 2007, 27 (2-3) (pp 201-210)
143. Altaweel M.M., Gangaputra S.S., Thorne J.E. i in., *Morphological assessment of the retina in uveitis.*, Journal of ophthalmic inflammation and infection 2016, VL: 6 NO: 1; no pagination PG: 475-83
144. Ambresin A., Tran V.T., Spertini F., Herbort C.P., *Behcet's disease in Western Switzerland: Epidemiology and analysis of ocular involvement.*, Ocular Immunology and Inflammation 2002, 10 (1) (pp 53-63)

-
145. Angunawela R.I., Heatley C.J., Williamson T.H. i in., *Intravitreal triamcinalone acetonide for refractory uveitic cystoid macular oedema: Longterm management and outcome.*, Acta Ophthalmologica Scandinavica 2005, 83 (5) (pp 595-599)
146. Anonymous, *The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial: Rationale, Design, and Baseline Characteristics.*, American Journal of Ophthalmology 2010, 149 (4) (pp 550-561.e10)
147. Anonymous, *Erratum: The multicenter uveitis steroid treatment trial: Rationale, design, and baseline characteristics*, American Journal of Ophthalmology 2011, 152 (3) (pp 507)
148. Anonymous, *Erratum: Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: The multicenter uveitis steroid treatment trial (Ophthalmology 2011, 118 (1916-1926)).*, Ophthalmology 2012, 119 (2) (pp 212)
149. Arcinue C.A., Ceron O.M., Foster C.S., *A comparison between the fluocinolone acetonide (Retisert) and dexamethasone (Ozurdex) intravitreal implants in uveitis.*, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 2013, 29 (5) (pp 501-507)
150. Arevalo J.F., Lasave A.F., Al Jindan M.Y. i in., *Uveitis in behcet disease in a tertiary center over 25 years: The kkesheh uveitis survey study group.*, American Journal of Ophthalmology 2015, 159 (1) (pp 177-184.e2)
151. Arevalo J.F., Lasave A.F., Gupta V. i in., *Clinical Outcomes of Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease Over 12 Years at a Tertiary Center.*, Ocular Immunology and Inflammation 2016, 24 (5) (pp 521-529)
152. Baath J., Ellis A.L., Crichton A. i in., *Safety profile of intravitreal triamcinolone acetonide.*, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 2007, 23 (3) (pp 304-310)
153. Bajwa A., Lee C.S., Patrie J. i in., *Clinical and visual outcomes of patients with uveitis in the mid-Atlantic United States.*, Clinical Ophthalmology 2015, 9 (pp 1655-1664)
154. Bajwa A., Osmanzada D., Osmanzada S. i in., *Epidemiology of uveitis in the mid-atlantic United States.*, Clinical Ophthalmology 2015, 9 (pp 889-901)
155. Bawazeer A.M., Nizamuddin S.H.M., Raffa L.H. i in., *Clinical characteristics of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in a tertiary medical centre in western region of Kingdom of Saudi Arabia.*, Journal of Taibah University Medical Sciences 2013, 8 (1) (pp 24-30)
156. Benezra D., Cohen E., *Treatment and visual prognosis in Behçet's disease.*, Br J Ophthalmol. 1986, Aug; 70 (8): 589-92
157. Benezra D., Wysenbeek Y.S., Cohen E., *Increased intraocular pressure during treatment for chronic uveitis.*, Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 1997, 235 (4) (pp 200-203)
-

-
158. Bodaghi B., Cassoux N., Wechsler B. i in., *Chronic severe uveitis: Etiology and visual outcome in 927 patients from a single center.*, *Medicine* 2001, 80 (4) (pp 263-270)
159. Bollinger K.(1), Kim J., Lowder C.Y. i in., *Intraocular pressure outcome of patients with fluocinolone acetonide intravitreal implant for noninfectious uveitis.*, *Ophthalmology* 2011, Oct; 118 (10): 1927-31
160. Byun Y.S., Park Y.H., *Complications and safety profile of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide.*, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2009, 25 (2) (pp 159-162)
161. Callanan D.G., Jaffe G.J., Martin D.F. i in., *Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results.*, *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 2008, VL: 126 NO: 9 PG: 1191-201
162. Cao J.H., Mulvahill M., Zhang L. i in., *Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of persistent uveitic macular edema in the absence of active inflammation.*, *Ophthalmology* 2014, Oct; 121 (10): 1871-6
163. Charkoudian L.D., Ying G.S., Pujari S.S. i in., *High-dose intravenous corticosteroids for ocular inflammatory diseases.*, *Ocular Immunology and Inflammation* 2012, 20 (2) (pp 91-99)
164. Chavan S.B., Cummings E.J., Egan T.A., *Further experimental evaluation of two new corticosteroids. Triamcinolone (aristocort) and dexamethasone (deronil) preparations in the therapy of ocular inflammation.*, *Arch Ophthalmol.* 1960 Feb;63:319-29
165. Chavan S.B., Cummings E.J., *An initial evaluation of (aristocort) triamcinolone in the therapy of ocular inflammation. Part I: Experimental studies.*, *Am J Ophthalmol.* 1960, Jan; 49: 55-64
166. Chee S.-P., Jap A., Bacsal K., *Spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore.*, *International Ophthalmology* 2007, 27 (2-3) (pp 137-142)
167. Chieh J.J.(1), Carlson A.N., Jaffe G.J., *Combined fluocinolone acetonide intraocular delivery system insertion, phacoemulsification, and intraocular lens implantation for severe uveitis.*, *Am J Ophthalmol.* 2008, Oct; 146 (4): 589-594
168. Cho Y.J., Kim W.K., Lee J.H. i in., *Visual prognosis and risk factors for Korean patients with Behcet uveitis.*, *Ophthalmologica* 2008, 222 (5) (pp 344-350)
169. Coskun E., Celemler P., Kimyon G. i in., *Intravitreal Dexamethasone Implant for Treatment of Refractory Behcet Posterior Uveitis: One-year Follow-up Results.*, *Ocular Immunology and Inflammation* 2015, 23 (6) (pp 437-443)
170. Couch S.M., Bakri S.J., *Intravitreal triamcinolone for intraocular inflammation and associated macular edema.*, *Clinical Ophthalmology* 2009, 3 (1) (pp 41-47)
-

-
171. Dafflon M.L., Tran V.T., Guex-Crosier Y., Herbort C.P., *Posterior sub-Tenon's steroid injections for the treatment of posterior ocular inflammation: Indications, efficacy and side effects.*, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 1999, 237 (4) (pp 289-295)
172. Dana M.R., Merayo-Llodes J., Schaumberg D.A., Foster C.S., *Prognosticators for visual outcome in sarcoid uveitis.*, Ophthalmology 1996, 103 (11) (pp 1846-1853)
173. Das-Bhaumik R.G., Jones N.P., *Low-dose intraocular triamcinolone injection for intractable macular oedema and inflammation in patients with uveitis.*, Eye 2006, 20 (8) (pp 934-937)
174. Davatchi F., Shahram F., Chams H., Akbarian M., *Pulse cyclophosphamide in ocular manifestations of Behcet's disease: A double blind controlled crossover study.*, Archives of Iranian medicine 2004, VL: 7 NO: 3 PG: 201-5
175. Deckers V., Priem H., Verbraeken H., *One year of intravitreal injections of steroids.*, Bulletin de la Societe belge d'ophtalmologie 2005, (297) (pp 69-77)
176. Domalpally A., Altaweel M.M., Kempen J.H. i in., *Optical coherence tomography evaluation in the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) trial.*, Ocular immunology and inflammation 2012, VL: 20 NO: 6 PG: 443-7
177. Edelsten C., Pearson A., Joynes E. i in., *The ocular and systemic prognosis of patients presenting with sarcoid uveitis.*, Eye 1999, 13 (6) (pp 748-753)
178. Elidan J., Levi H., Cohen E., BenEzra D., *Effect of cyclosporine A on the hearing loss in Behçet's disease.*, The Annals of otology, rhinology, and laryngology 1991, VL: 100 NO: 6 PG: 464-8
179. Engelhard S.B., Patel V., Reddy A.K., *Intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis in the Mid-Atlantic USA.*, Clinical Ophthalmology 2015, 9 (pp 1549-1555)
180. Errera M.H.(1), Fardeau C., Cohen D. i in., *Effect of the duration of immunomodulatory therapy on the clinical features of recurrent episodes in Vogt--Koyanagi--Harada disease.*, Acta Ophthalmol. 2011, Jun; 89 (4): e357-66
181. Esterberg E.(1), Acharya N.R., *Corticosteroid-sparing therapy: practice patterns among uveitis specialists.*, J Ophthalmic Inflamm Infect. 2012, Mar; 2 (1): 21-8
182. Ferrante P., Ramsey A., Bunce C., Lightman S., *Clinical trial to compare efficacy and side-effects of injection of posterior sub-Tenon triamcinolone versus orbital floor methylprednisolone in the management of posterior uveitis.*, Clinical and Experimental Ophthalmology 2004, 32 (6) (pp 563-568)
-

-
183. Foster C.S., Alter G., DeBarge L.R. i in., *Efficacy and safety of rimexolone 1% ophthalmic suspension vs 1% prednisolone acetate in the treatment of uveitis.*, American Journal of Ophthalmology 1996, 122 (2) (pp 171-182)
184. Freitas-Neto C.A.(1),(2),(3), Maghsoudlou A.(1),(2), Dhanireddy S.(1),(2) i in., *Outcome of Multiple Implants and Dissociation of Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant (Retisert) in a Series of 187 Consecutive Implants.*, Ocul Immunol Inflamm. 2015, 23 (6): 425-9
185. Frick K.D., Drye L.T., Kempen J.H. i in., *Associations among visual acuity and vision- and health-related quality of life among patients in the multicenter uveitis steroid treatment trial.*, Investigative Ophthalmology and Visual Science 2012, 53 (3) (pp 1169-1176)
186. Friedman D.S., Holbrook J.T., Ansari H. i in., *Risk of elevated intraocular pressure and glaucoma in patients with uveitis: results of the multicenter uveitis steroid treatment trial.*, Ophthalmology 2013, VL: 120 NO: 8 PG: 1571-9
187. Galor A., Margolis R., Brasil O.M.F. i in., *Adverse Events after Intravitreal Triamcinolone in Patients with and without Uveitis.*, Ophthalmology 2007, 114 (10) (pp 1912-1918)
188. Galor A.(1), Perez V.L., Hammel J.P., Lowder C.Y., *Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation.*, Ophthalmology. 2006, Dec; 113 (12): 2317-23
189. Galor A.(1), Margolis R., Kaiser P.K., Lowder C.Y., *Vitreous band formation and the sustained-release, intravitreal fluocinolone (Retisert) implant.*, Arch Ophthalmol. 2007, Jun; 125 (6): 836-8
190. Gangaputra S.S., Altaweel M.M., Peng Q. i in., *Morphologic assessment for glaucoma in the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) trial.*, Ocular immunology and inflammation 2011, VL: 19 NO: 4 PG: 267-74
191. Gao F., Zhao C., Cheng G. i in., *Clinical Patterns of Uveitis in a Tertiary Center in North China.*, Ocular Immunology and Inflammation 2016, (pp 1-7)
192. Garweg J.G., Baglivo E., Freiberg F.J. i in., *Response of Postoperative and Chronic Uveitic Cystoid Macular Edema to a Dexamethasone-Based Intravitreal Implant (Ozurdex).*, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 2016, 32 (7) (pp 442-450)
193. Godfrey W.A., Smith R.E., Kimura S.J., *Chronic cyclitis: corticosteroid therapy.*, Trans Am Ophthalmol Soc. 1976, 74: 178-88
194. Hayasaka S., Okabe H., Takahashi J., *Systemic corticosteroid treatment in Vogt-Koyanagi-Harada disease.*, Albrecht von Graefes Archiv fur Klinische und Experimentelle Ophthalmologie 1982, 218 (1) (pp 9-13)
-

-
195. Hayward J.M., Noble B.A., George N., *Secondary intraocular lens implantation: Eight year experience.*, Eye 1990, 4 (4) (pp 548-556)
196. Helm C.J., Holland G.N., *The effects of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide in patients with intermediate uveitis.*, American Journal of Ophthalmology 1995, 120 (1) (pp 55-64)
197. Heo J.W.(1), Cho B.J., Goldstein D.A. i in., *Fluocinolone Acetonide Implant For Vogt-Koyanagi-Harada Disease: Three-Year Outcomes of Efficacy and Safety.*, Retina 2016, Nov; 36 (11): 2124-2131
198. Holbrook J.T., Kempen J.H., Prusakowski N.A. i in., *Challenges in the design and implementation of the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial-lessons for comparative effectiveness trials.*, Clinical Trials 2011, 8 (6) (pp 736-743)
199. Holbrook J.T., Sugar E.A., Burke A.E. i in., *Dissociations of the Fluocinolone Acetonide Implant: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study.*, American journal of ophthalmology 2016, VL: 164 NO: 1 // (UNMC) *University of Nebraska Medical Center* PG: 29-36
200. Hsieh J., Honda A.F., Suárez-Fariñas M. i in., *Fundus image diagnostic agreement in uveitis utilizing free and open source software.*, Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie 2013, VL: 48 NO: 4 PG: 227-34
201. Hui M.M.(1), Wakefield D.(1),(2), Patel I.(3) i in., *Visual Functioning and Health-related Quality-of-Life are Compromised in Patients with Uveitis.*, Ocul Immunol Inflamm. 2016, Mar 22:1-6
202. Jaffe G.J., McCallum R.M., Branchaud B. i in., *Long-term follow-up results of a pilot trial of a fluocinolone acetonide implant to treat posterior uveitis.*, Ophthalmology 2005, VL: 112 NO: 7 PG: 1192-8
203. Jaffe G.J., Martin D., Callanan D. i in., *Fluocinolone Acetonide Implant (Retisert) for Noninfectious Posterior Uveitis. Thirty-Four-Week Results of a Multicenter Randomized Clinical Study.*, Ophthalmology 2006, 113 (6) (pp 1020-1027)
204. Jaffe G.J., *Reimplantation of a Fluocinolone Acetonide Sustained Drug Delivery Implant for Chronic Uveitis.*, American Journal of Ophthalmology 2008, 145 (4) (pp 667-675.e1)
205. Jaffe G.J., Lin P., Keenan R.T. i in., *Injectable Fluocinolone Acetonide Long-Acting Implant for Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis: Two-Year Results.*, Ophthalmology 2016, 123 (9) (pp 1940-1948)
206. Jamal K.N., Callanan D.G., *The role of difluprednate ophthalmic emulsion in clinical practice.*, Clinical Ophthalmology 2009, 3 (1) (pp 381-390)
-

-
207. Jonas J.B., *Intravitreal triamcinolone acetonide: A change in a paradigm.*, Ophthalmic Research 2006, 38 (4) (pp 218-245)
208. Jones N.P., *The Manchester Uveitis Clinic: The first 3000 patients, 2: Uveitis manifestations, complications, medical and surgical management.*, Ocular Immunology and Inflammation 2015, 23 (2) (pp 127-134)
209. Jouve L., Benrabah R., Heron E. i in., *Multiple Sclerosis-related Uveitis: Does MS Treatment Affect Uveitis Course?.*, Ocular Immunology and Inflammation 2016, (pp 1-6)
210. Kadom A.H., Forrester J.V., Williamson T.H., *Comparison of the anti-inflammatory activity and effect on intraocular pressure of fluoromethalone, clobetasone butyrate and betamethasone phosphate eye drops.*, Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists) 1986, VL: 6 NO: 3 PG: 313-5
211. Kaleemunnisha S.; Sudharshan S.; Biswas J., *Quality of life in non-infectious uveitis patients on immunosuppressive therapy.*, Middle East African Journal of Ophthalmology. 21 (3) (pp 225-231), 2014. Date of Publication: July-September 2014
212. Kawamura M., Zako M., *Long-term stability of uveitis with faint anterior chamber flare treated with once-daily topical ophthalmic betamethasone.*, Inflammation 2014, 37 (2) (pp 417-425)
213. Keino H., Nakashima C., Watanabe T. i in., *Frequency and clinical features of intraocular inflammation in Tokyo.*, Clinical and Experimental Ophthalmology 2009, 37 (6) (pp 595-601)
214. Kempen J.H., Altaweel M.M., Holbrook J.T. i in., *The multicenter uveitis steroid treatment trial: rationale, design, and baseline characteristics.*, American journal of ophthalmology 2010, VL: 149 NO: 4 PG: 550-561.e10
215. Kempen J.H., Altaweel M.M., Holbrook J.T. i in., *Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: The multicenter uveitis steroid treatment trial.*, Ophthalmology 2011, 118 (10) (pp 1916-1926)
216. Kempen J.H., Van Natta M.L., Altaweel M.M. i in., *Factors Predicting Visual Acuity Outcome in Intermediate, Posterior, and Panuveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial.*, American Journal of Ophthalmology 2015, 160 (6) (pp 1133-1141.e9)
217. Kempen J.H., Jabs D.A., *Quality of life and risks associated with systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide intraocular implant for intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis: Fifty-four-month results of the Multicenter Uveitis*
-

-
- Steroid Treatment Trial and Follow-up Study.*, *Ophthalmology* 2015, 122 (10) (pp 1976-1986)
218. Kempen J.H., Jabs D.A., *Benefits of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide intraocular implant for intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis : Fifty-four-month results of the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study.*, *Ophthalmology* 2015, 122 (10) (pp 1967-1975)
219. Kempen J.H., Gewaily D.Y., Newcomb C.W. i in., *Remission of Intermediate Uveitis: Incidence and Predictive Factors.*, *American Journal of Ophthalmology* 2016, (no pagination)
220. Khairallah M., Zaouali S., Messaoud R. i in., *The spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Tunisia, North Africa.*, *International Ophthalmology* 2007, 27 (2-3) (pp 125-130)
221. Khairallah M., Attia S., Yahia S.B. i in., *Pattern of uveitis in Behcet's disease in a referral center in Tunisia, North Africa.*, *International Ophthalmology* 2009, 29 (3) (pp 135-141)
222. Khan I.J., Barry R.J., Amisshah-Arthur K.N. i in., *Ten-year experience of pulsed intravenous cyclophosphamide and methylprednisolone protocol (PICM protocol) in severe ocular inflammatory disease.*, *British Journal of Ophthalmology* 2013, 97 (9) (pp 1118-1122)
223. Kok H., Lau C., Maycock N. I in., *Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis.*, *Ophthalmology* 2005, 112 (11) (pp 1916.e1-1916.e7)
224. Kump L.I., Moeller K.L., Reed G.F. i in., *Behcet's disease: Comparing 3 decades of treatment response at the National Eye Institute.*, *Canadian Journal of Ophthalmology* 2008, 43 (4) (pp 468-472)
225. Kuo H.K., Lai I.C., Fang P.C., Teng M.C., *Ocular complications after a sub-tenon injection of triamcinolone acetonide for uveitis.*, *Chang Gung Medical Journal* 2005, 28 (2) (pp 85-89)
226. Kuppermann B.D., Blumenkranz M.S., Haller J.A. i in., *Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema.*, *Archives of Ophthalmology* 2007, 125 (3) (pp 309-317)
227. Lai W.W., Law R.W., Lam D.S., *Efficacy of periocular corticosteroid injections in the management of posterior uveitis.*, *Clin Exp Ophthalmol.* 2005, Aug; 33 (4): 445; author reply 445-6
228. Lane L.(1), Tamesis R., Rodriguez A. i in., *Systemic immunosuppressive therapy and the occurrence of malignancy in patients with ocular inflammatory disease.*, *Ophthalmology* 1995, Oct; 102 (10): 1530-5
-

-
229. Lasave A.F., Zeballos D.G., El-Haig W.M. i in., *Short-term results of a single intravitreal bevacizumab (avastin) injection versus a single intravitreal triamcinolone acetonide (kenacort) injection for the management of refractory noninfectious uveitic cystoid macular edema.*, Ocular Immunology and Inflammation 2009, 17 (6) (pp 423-430)
230. Leder H.A., Jabs D.A., Galor A. i in., *Periocular triamcinolone acetonide injections for cystoid macular edema complicating noninfectious uveitis.*, American Journal of Ophthalmology 2011, 152 (3) (pp 441-448)
231. Lee J.Y.(1), Kim D.Y.(2), Woo S.J.(3) i in., *Clinical Patterns of Uveitis in Tertiary Ophthalmology Centers in Seoul, South Korea.*, Ocul Immunol Inflamm. 2016, Aug 19:1-7
232. Lee S.Y., Lee H.G., Kim D.S. i in., *Ocular sarcoidosis in a Korean population.*, Journal of Korean Medical Science 2009, 24 (3) (pp 413-419)
233. Levin D.S.(1), Han D.P., Dev S. i in., *Subtenon's depot corticosteroid injections in patients with a history of corticosteroid-induced intraocular pressure elevation.*, Am J Ophthalmol. 2002, Feb; 133 (2): 196-202
234. Lightman S., Belfort Jr. R., Naik R.K. i in., *Vision-related functioning outcomes of dexamethasone intravitreal implant in noninfectious intermediate or posterior uveitis.*, Investigative Ophthalmology and Visual Science 2013, 54 (7) (pp 4864-4870)
235. Lima B.R., Nussenblatt R.B., Sen H.N., *Risk of elevated intraocular pressure and glaucoma in patients with uveitis: Results of the multicenter uveitis steroid treatment trial.*, Ophthalmology 2013, 120 (8) (pp 1571-1579)
236. Loh A.R., Acharya N.R., *Incidence rates and risk factors for ocular complications and vision loss in HLA-B27-associated uveitis.*, American Journal of Ophthalmology 2010, 150 (4) (pp 534-542.e1-e2)
237. Lowder C., Belfort Jr.R., Lightman S. i in., *Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis.*, Archives of Ophthalmology 2011, 129 (5) (pp 545-553)
238. Maca S.M., Abela-Formanek C., Kiss C.G. i in., *Intravitreal triamcinolone for persistent cystoid macular oedema in eyes with quiescent uveitis.*, Clinical and Experimental Ophthalmology 2009, 37 (4) (pp 389-396)
239. Mahmoudzadeh P., Tousi A., Ramezani A. i in., *Uveitis profile and treatment response in Iranian patients with sarcoidosis.*, International Ophthalmology 2015, 35 (3) (pp 395-402)
240. Malcles A., Dot C., Voirin N. i in., *Safety Of Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex): The Safodex study. Incidence and Risk Factors of Ocular Hypertension.*, Retina 2016, (no pagination)
-

-
241. Malla O.K., Karki D.B., Byanju R.N., Shrestha S., *Intermediate uveitis: a hospital based study.*, Kathmandu University medical journal (KUMJ) 2004, 2 (4) (pp 354-359)
242. Markomichelakis N., Delicha E., Masselos S. i in., *A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behcet's disease: A comparative 4-week study.*, Rheumatology 2011, 50 (3) (pp 593-597). Article Number: keq366
243. Mercieca K., Sanghvi C., Jones N.P., *Spontaneous sub-conjunctival haemorrhage in patients using long-term topical corticosteroids.*, Eye 2010, 24 (12) (pp 1770-1771)
244. Miserochi E., Modorati G., Pastore M.R., Bandello F., *Dexamethasone intravitreal implant: An effective adjunctive treatment for recalcitrant noninfectious uveitis.*, Ophthalmologica 2012, 228 (4) (pp 229-233)
245. Mondkar S.V., Biswas J., Ganesh S.K., *Analysis of 87 cases with Vogt-Koyanagi-Harada disease.*, Japanese Journal of Ophthalmology 2000, 44 (3) (pp 296-301)
246. Murthy S.I., Moreker M.R., Sangwan V.S. i in., *The spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in South India.*, International Ophthalmology 2007, 27 (2-3) (pp 131-136)
247. Naber D.(1), Sand P., Heigl B., *Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days' corticosteroid treatment. A prospective study.*, Psychoneuroendocrinology. 1996, Jan; 21 (1): 25-31
248. Naik R.K., Rentz A.M., Foster C.S. i in., *Normative comparison of patient-reported outcomes in patients with noninfectious uveitis.*, JAMA Ophthalmology 2013, 131 (2) (pp 219-225)
249. Neri P.G.(1), Stagni E., Filippello M. i in., *Oral Echinacea purpurea extract in low-grade, steroid-dependent, autoimmune idiopathic uveitis: a pilot study.*, J Ocul Pharmacol Ther. 2006, Dec; 22 (6): 431-6
250. Nguyen Q.D., Hatef E., Kayen B. i in., *A Cross-sectional study of the current treatment patterns in noninfectious uveitis among specialists in the United States.*, Ophthalmology 2011, 118 (1) (pp 184-190)
251. Niederer R.L.(1), Sharief L.(1), Bar A.(2) i in., *Predictors of Long-Term Visual Outcome in Intermediate Uveitis.*, Ophthalmology 2016, Dec 22 pii: S0161-6420(16)32017-6
252. Novack G.D., Howes J., Crockett R.S., Sherwood M.B., *Change in intraocular pressure during long-term use of loteprednol etabonate.*, Journal of Glaucoma 1998, 7 (4) (pp 266-269)
253. Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Chi Chao Chan i in., *Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis.*, American Journal of Ophthalmology 1991, 112 (2) (pp 138-146)
-

-
254. Okada A.A.(1), Wakabayashi T., Morimura Y. i in., *Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone infusion for the treatment of uveitis.*, Br J Ophthalmol. 2003, Aug; 87 (8): 968-71
255. Ozkiris A., *Intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of posterior uveitis.*, Ocular Immunology and Inflammation 2006, 14 (4) (pp 233-238)
256. Palla S., Biswas J.(1), Nagesha C.K., *Efficacy of Ozurdex implant in treatment of noninfectious intermediate uveitis.*, Indian J Ophthalmol. 2015, Oct; 63 (10): 767-70
257. Paovic J., Paovic P., Sredovic V., *Correlation between ocular manifestations and their complications as opposed to visual acuity and treatment in Behcet's disease.*, Autoimmune Diseases. 2013, (no pagination). Article Number: 842673
258. Paovic J., Paovic P., Sredovic V., Jovanovic S., *Clinical Manifestations, Complications and Treatment of Ocular Sarcoidosis: Correlation between Visual Efficiency and Macular Edema as Seen on Optical Coherence Tomography.*, Seminars in Ophthalmology 2016, (pp 1-8)
259. Parchand S., Tandan M., Gupta V., Gupta A., *Intermediate uveitis in Indian population.*, Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection 2011, 1 (2) (pp 65-70)
260. Park U.C., Park J.H., Yu H.G., *Long-term outcome of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of uveitis attacks in behcet disease.*, Ocular Immunology and Inflammation 2014, 22 (1) (pp 27-33)
261. Pavesio C., Zierhut M., Bairi K i in., *Evaluation of an Intravitreal Fluocinolone Acetonide Implant versus Standard Systemic Therapy in Noninfectious Posterior Uveitis.*, Ophthalmology 2010, 117 (3) (pp 567-575.e1)
262. Pelegrin L., De La Maza M.S., Molins B. i in., *Long-term evaluation of dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes with macular edema secondary to non-infectious uveitis.*, Eye (Basingstoke) 2015, 29 (7) (pp 943-950)
263. Pleyer U., Klamann M., Laurent T.J. i in., *Fast and successful management of intraocular inflammation with a single intravitreal dexamethasone implant.*, Ophthalmologica 2014, 232 (4) (pp 223-229)
264. Prete M., Guerriero S., Dammacco R. i in., *Autoimmune uveitis: a retrospective analysis of 104 patients from a tertiary reference center.*, Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection. 2014, 4 (1) (no pagination). Article Number: 17
265. Ram J., Gupta A., Gupta V., *Intraoperative dexamethasone implant in uveitis patients with cataract undergoing phacoemulsification.*, Ocular Immunology and Inflammation 2013, 21 (6) (pp 462-467)
-

-
266. Read R.W., Yu F., Accorinti M. i in., *Evaluation of the Effect on Outcomes of the Route of Administration of Corticosteroids in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease.*, American Journal of Ophthalmology 2006, 142 (1) (pp 119-124)
267. Riordan-Eva P., Lightman S., *Orbital floor steroid injections in the treatment of uveitis.*, Eye 1994, 8 (1) (pp 66-69)
268. Roesel M., Gutfleisch M., Heinz C., *Orbital floor triamcinolone acetonide injections for the management of active non-infectious uveitis.*, Eye 2009, 23 (4) (pp 910-914)
269. Rubsamen P.E.(1), Gass J.D., *Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome.*, Arch Ophthalmol. 1991, May; 109 (5): 682-7
270. Ryder S.J., Iannetta D., Bhaleeya S.D., Kiss S., *Efficacy and tolerability of bilateral sustained-release dexamethasone intravitreal implants for the treatment of noninfectious posterior uveitis and macular edema secondary to retinal vein occlusion.*, Clinical Ophthalmology 2015, 9 (pp 1109-1116)
271. Salek S.S., Leder H.A., Butler N.J. i in., *Periocular triamcinolone acetonide injections for control of intraocular inflammation associated with uveitis.*, Ocular Immunology and Inflammation 2013, 21 (4) (pp 257-263)
272. Sallam A., Sheth H.G., Habot-Wilner Z., Lightman S., *Outcome of Raised Intraocular Pressure in Uveitic Eyes with and without a Corticosteroid-Induced Hypertensive Response.*, American Journal of Ophthalmology 2009, 148 (2) (pp 207-213.e1)
273. Saraiya N.V., Goldstein D.A., *Dexamethasone for ocular inflammation.*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2011, 12 (7) (pp 1127-1131)
274. Schutz S., Newhouse R., Russo J.D., *Alternate-day steroid regimen in the treatment of ocular disease.*, Br J Ophthalmol. 1968, Jun; 52 (6): 461-3
275. Sen H.N., Drye L.T., Goldstein D.A. i in., *Hypotony in patients with uveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial.*, Ocular immunology and inflammation 2012, VL: 20 NO: 2 PG: 104-12
276. Sen H.N., Vitale S., Gangaputra S.S. i in., *Periocular corticosteroid injections in uveitis: Effects and complications.*, Ophthalmology 2014, 121 (11) (pp 2275-2286)
277. Sen H.N., Abreu F.M., Louis T.A. i in., *Cataract Surgery Outcomes in Uveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial.*, Ophthalmology 2016, VL: 123 NO: 1 PG: 183-90
278. Shin J.Y., Yu H.G., *Intravitreal Triamcinolone Injection for Uveitic Macular Edema: A Randomized Clinical Study.*, Ocular Immunology and Inflammation 2015, 23 (6) (pp 430-436)
-

-
279. Shrestha S., Thapa M., Shah D.N., *Pattern of intraocular pressure fluctuation in uveitic eyes treated with corticosteroids.*, Ocular Immunology and Inflammation 2014, 22 (2) (pp 110-115)
280. Soheilian M., Rabbanikhah Z., Ramezani A. i in., *Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for refractory uveitic cystoid macular edema: a randomized pilot study.*, Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics 2010, VL: 26 NO: 2 PG: 199-206
281. Sohn E.H., Chaon B.C., Jabs D.A., Folk J.C., *Peripheral Cryoablation for Treatment of Active Pars Planitis: Long-Term Outcomes of a Retrospective Study.*, American Journal of Ophthalmology 2016, 162 (pp 35-42)
282. Sugar E.A., Jabs D.A., Altaweel M.M. i in., *Identifying a clinically meaningful threshold for change in uveitic macular edema evaluated by optical coherence tomography.*, American journal of ophthalmology 2011, VL: 152 NO: 6 PG: 1044-1052.e5
283. Sunam Gamal N., Kharel (Sitaula) R., Shah D.N., *Change in Visual Function in Uveitis Patients after Treatment: An Experience from Nepal.*, Ocular Immunology and Inflammation 2016, (pp 1-6)
284. Taban M.(1), Lowder C.Y., Kaiser P.K., *Outcome of fluocinolone acetonide implant (Retisert) reimplantation for chronic noninfectious posterior uveitis.*, Retina 2008, Oct; 28 (9): 1280-8
285. Taban M.(1), Lowder C.Y., Ventura A.A., *Scleral thickness following fluocinolone acetonide implant (Retisert).*, Ocul Immunol Inflamm. 2010, Aug; 18 (4): 305-13
286. Tanner V., Kanski J.J., Frith P.A., *Posterior sub-Tenon's triamcinolone injections in the treatment of uveitis.*, Eye 1998, 12 (4) (pp 679-685)
287. Taylor S.R.(1), Isa H., Joshi L., Lightman S., *New developments in corticosteroid therapy for uveitis.*, Ophthalmologica 2010, 224 Suppl 1:46-53
288. Taylor S.R.J., Lightman S.L., Sugar E.A. i in., *The impact of macular edema on visual function in intermediate, posterior, and panuveitis.*, Ocular immunology and inflammation 2012, VL: 20 NO: 3 PG: 171-81
289. Tehrani N.N., Saeed T., Murray P.I., *Deep intramuscular methylprednisolone for the treatment of cystoid macular oedema in uveitis.*, Eye 2000, 14 (5) (pp 691-694)
290. Tomkins-Netzer O., Talat L., Bar A. i in., *Long-term clinical outcome and causes of vision loss in patients with uveitis.*, Ophthalmology 2014, 121 (12) (pp 2387-2392)
291. Tomkins-Netzer O., Taylor S.R.J., Bar A. i in., *Treatment with repeat dexamethasone implants results in long-term disease control in eyes with noninfectious uveitis.*, Ophthalmology 2014, 121 (8) (pp 1649-1654)
-

-
292. Tomkins-Netzer O., Lightman S., Drye L. i in., *Outcome of Treatment of Uveitic Macular Edema: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial 2-Year Results.*, *Ophthalmology* 2015, VL: 122 NO: 11 PG: 2351-9
293. Tugal-Tutkun I.(1), Onal S., Altan-Yaycioglu R. i in., *Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients.*, *Am J Ophthalmol.* 2004, Sep; 138 (3): 373-80
294. Tuncer S., Yilmaz S., Urgancioglu M., Tugal-Tutkun I., *Results of intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) injection for the treatment of panuveitis attacks in patients with Behcet disease.*, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2007, 23 (4) (pp 395-401)
295. Urzua C.A., Velasquez V., Sabat P. i in., *Earlier immunomodulatory treatment is associated with better visual outcomes in a subset of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease.*, *Acta Ophthalmologica* 2015, 93 (6) (pp e475-e480)
296. Venkataraman A.(1), Rathinam S.R., *A pre- and post-treatment evaluation of vision-related quality of life in uveitis.*, *Indian J Ophthalmol.* 2008, Jul- Aug; 56 (4): 307-12
297. Vries J., Baarsma G.S., Zaal M.J. i in., *Cyclosporin in the treatment of severe chronic idiopathic uveitis.*, *The British journal of ophthalmology* 1990, VL: 74 NO: 6 PG: 344-9
298. Whitcup S.M., Ferris F.L. 3rd., *New corticosteroids for the treatment of ocular inflammation.*, *Am J Ophthalmol.* 1999, May; 127 (5): 597-9
299. Yalcindag F.N., Can E., Ozdemir O., *Intravenous methylprednisolone pulse therapy for acute posterior segment uveitis attacks in Behcet's disease.*, *Annals of Ophthalmology* 2007, 39 (3) (pp 194-197)
300. Yang P., Ren Y., Li B. i in., *Clinical Characteristics of Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome in Chinese Patients.*, *Ophthalmology* 2007, 114 (3) (pp 606-614.e3)
301. Yang P., Fang W., Meng Q., *Clinical Features of Chinese Patients with Behcet's Disease.*, *Ophthalmology* 2008, 115 (2) (pp 312-318.e4)
302. Yazici H., Pazarli H., Barnes C.G. i in., *A controlled trial OF azathioprine in Behcet's syndrome.*, *New England Journal of Medicine* 1990, 322 (5) (pp 281-285)
303. Yu T., Holbrook J.T., Thorne J.E., *Outcome preferences in patients with noninfectious uveitis: Results of a best-worst scaling study.*, *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2015, 56 (11) (pp 6864-6872)
304. Yu T., Holbrook J.T., Thorne J.E., Puhan M.A., *Using a patient-centered approach to benefit-harm assessment in treatment decision-making: A case study in uveitis.*, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2016, 25 (4) (pp 363-371)
-

-
305. Zarranz-Ventura J., Carreno E., Johnston R.L. i in., *Multicenter study of intravitreal dexamethasone implant in noninfectious uveitis: Indications, outcomes, and reinjection frequency.*, American Journal of Ophthalmology 2014, 158 (6) (pp 1136-1145)
-