



IGNORANTIA NOCET

Taflotan Multi[®] (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego

Analiza kliniczna
Wersja 1.0

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

Przygotowano dla:
Santen Pharmaceutical OY

Warszawa, 11.03.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

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 • Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań • Opracowywanie wyników i wniosków • Opis ograniczeń i dyskusji • Kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy • Opracowywanie wyników • Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy • Opracowywanie wyników • Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania • Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Santen Pharmaceutical OY, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	16
2. Metodyka.....	16
3. Przegląd systematyczny	18
3.1. Źródła danych	18
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	19
3.3. Ocena jakości badań.....	19
3.4. Strategia wyszukiwania	20
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	21
3.6. Badania włączone	23
3.6.1. Opracowania wtórne	28
3.6.2. Badania pierwotne	29
3.6.3. Dodatkowe publikacje	45
3.7. Ocena homogeniczności.....	45
3.8. Ekstrakcja danych.....	46
3.9. Ocena jakości informacji	47
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	55
4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF względem LAT na podstawie badań randomizowanych	59
4.1. Ocena skuteczności TAF względem LAT	59

4.1.1. Ciśnienie śródgątkowe	60
4.1.2. Odpowiedź na leczenie	63
4.2. Ocena bezpieczeństwa TAF względem LAT	64
4.2.1. Zgony	65
4.2.2. Działania niepożądane	65
4.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	71
4.2.4. Zdarzenia niepożądane.....	71
4.2.5. Ocena zaburzeń powierzchni oka.....	75
4.2.6. Wyniki badania za pomocą mikroskopii konfokalnej	79
4.2.7. Zwiększona pigmentacja tęczówki.....	83
4.2.8. BCVA	83
4.2.9. Parametry laboratoryjne	85
4.2.10. Dyskomfort związany z zakraplaniem oczu	85
4.2.11. Stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych.....	86
5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF względem TRAW na podstawie badań randomizowanych	86
5.1. Ocena skuteczności TAF względem TRAW	86
5.1.1. Ciśnienie śródgątkowe	86
5.1.2. Odpowiedź na leczenie	87
5.2. Ocena bezpieczeństwa TAF względem TRAW	88
5.2.1. Działania niepożądane	89
5.2.2. Zdarzenia niepożądane.....	89

5.2.3. Ocena zaburzeń powierzchni oka.....	90
6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF względem BIM na podstawie badań randomizowanych	91
6.1. Ocena skuteczności TAF względem BIM	91
6.1.1. Ciśnienie śródgałkowe	91
6.2. Ocena bezpieczeństwa TAF względem BIM	92
6.2.1. Działania niepożądane	93
6.2.2. Zdarzenia niepożądane.....	93
6.2.3. Ocena zaburzeń powierzchni oka.....	95
7. Ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa TAF względem LAT, BIM oraz TRAW na podstawie badań obserwacyjnych	95
7.1. Ocena skuteczności praktycznej TAF względem LAT, TRAW, BIM.....	95
7.1.1. Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego.....	96
7.1.2. Częstość występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego	97
7.2. Ocena bezpieczeństwa TAF względem LAT, TRAW, BIM.....	102
7.2.1. Pigmentacja powieki	102
7.2.2. Zagęszczenie rzęs	103
7.2.3. Pogłębienie bruzdy górnej powieki	104
8. Ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa tafluprostu na podstawie badań jednoramiennych	106
8.1. Ocena skuteczności praktycznej	106
8.1.1. Ciśnienie śródgałkowe	106
8.2. Ocena bezpieczeństwa tafluprostu na podstawie badań jednoramiennych	122

8.2.1. Ciężkie działania niepożądane	122
8.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	123
8.2.3. Działania niepożądane	123
8.2.4. Zdarzenia niepożądane.....	127
8.2.5. Tolerancja na leczenie	129
8.2.6. Satysfakcja z terapii	132
8.2.7. Ocena zaburzeń powierzchni oka.....	132
9. Ocena bezpieczeństwa TAF względem LAT, BIM oraz TRAW na podstawie danych z międzynarodowych rejestrów.....	135
9.1. Zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem.....	135
10. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	137
10.1. Ocena na podstawie dokumentu PBRER/PSUR	137
10.2. Ocena na podstawie dokumentu	137
11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	138
11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL Taflotan®	138
11.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności	138
11.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	139
11.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	141
11.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	141
11.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	142
11.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLWMI PB.....	142
11.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	142

11.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	144
12. Ograniczenia.....	146
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	146
14. Dyskusja	153
15. Załączniki.....	158
15.1. Wykresy typu forrest-plot dla porównania TAF względem LAT.....	158
15.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	159
15.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	168
15.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	169
15.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	171
15.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	176
15.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	179
15.7.1. Badania randomizowane.....	179
15.7.2. Badania obserwacyjne	193
15.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	215
15.9. Skale oceny jakości badań	223
15.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	231
15.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	231
Tabela 97. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	231
16. Spis tabel	234
17. Spis rysunków	241

18. Bibliografia..... 242

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
1R	badanie jednoramienne
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AMSTAR 2	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANCOVA	ang. <i>analysis of covariance</i> – analiza kowariancji
ANOVA	ang. <i>analysis of variance</i> – analiza wariancji
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
BAK	ang. <i>benzalkonium chloride</i> – chlorek benzalkoniowy
BCVA	ang. <i>best-corrected visual acuity</i> – najlepsza skorygowana ostrość wzroku
BIM	bimatroprost
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
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> – powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DOR	dorzolamid
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETDRS	ang. <i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Chart</i> – tablica w układzie ETDRS (studium nad wczesną terapią retinopatii cukrzycowej)
FAERS	ang. <i>Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System</i> – System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GHT	ang. <i>glaucoma hemifield test</i> – test jaskrowy połówek
I ²	wartość statystyki oceniająca istotną heterogeniczność wyników
IC	ang. <i>impression cytology</i> – cytologia odciskowa
IOP	ang. <i>intra ocular pressure</i> – ciśnienie śródgałkowe
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention to treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JADER	ang. <i>Japanese Adverse Drug Event Report</i> – japoński system raportowania zdarzeń niepożądanych
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe

Skrót	Rozwinięcie
LAT	latanoprost
LAT PF	latanoprost bez konserwantów
LAT+BAK	latanoprost z konserwantem BAK
LogMAR	logarytm minimalnego kąta rozdzielczości
LSCM	ang. <i>laser scanning confocal microscopy</i> – konfokalna skaningowa mikroskopia laserowa
LTFC	produkt złożony składający się z latanoprostu i tymololu
MD	ang. <i>mean difference</i> – wskaźnik różnicy 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
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	skala NICE – skala służąca do oceny jakości danych, wykorzystywana w analizie badań jednoramiennych
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
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NTG	ang. <i>normal tension glaucoma</i> – jaskra normalnego ciśnienia
OAG	ang. <i>open angle glaucoma</i> – jaskra otwartego kąta
OBS	okres obserwacji
OH	ang. <i>ocular hypertension</i> – nadciśnienie oczne
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OSDI	ang. <i>Ocular Surface Disease Index</i> – skala oceny choroby powierzchni oka
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PACG	ang. <i>primary angle-closure glaucoma</i> – pierwotna jaskra z zamkniętym kątem przesączania
PBS	ang. <i>phosphate buffered saline</i> – roztwór soli fizjologicznej
Peto OP	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PEX	ang. <i>pseudoexfoliation glaucoma</i> – jaskra torebkowa
PGA	prostaglandyna
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
POAG	ang. <i>primary open angle glaucoma</i> – pierwotna jaskra otwartego kąta

Skrót	Rozwinięcie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RMANOVA	ang. <i>repeated measures ANOVA</i> – analiza wariancji dla powtarzanych pomiarów
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SITA 24-2	ang. <i>Swedish interactive thresholding algorithm</i> – szwedzki interaktywny algorytm progowy
TAF	tafluprost
TAF PF	ang. <i>tafluprost-preservative free</i> – tafluprost bez konserwantów
TBUT	ang. <i>tear break-up-time</i> – czasu przzerwania filmu łzowego
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TRAW	trawoprost
TYM	tymolol
TYM PF	tymolol bez konserwantów
UNO	unoproston
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WMD	ang. <i>weighted mean difference</i> – średnia ważona różnica

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 Taflotan Multi® (tafluprost) stosowanego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony 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 6.0.

WYNIKI

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono 8 przeglądów systematycznych (*Cucherat 2014, Li 2016, Lin 2014, Swymer 2012, Keating 2016, Pantcheva 2011, Takagi 2018* oraz *Tressler 2011*).

Ponadto zidentyfikowano 5 badań randomizowanych dla porównania:

- 1) tafluprostu bez środka konserwującego (TAF PF) względem latanoprostu ze środkiem konserwującym (LAT+BAK): badanie *El Hajj Moussa 2018*, badanie *Mastropasqua 2013* oraz badanie *Fogagnolo 2015*;
- 2) tafluprostu ze środkiem konserwującym (TAF) względem latanoprostu ze środkiem konserwującym (LAT+BAK): badanie *Traverso 2010* oraz badanie *Uusitalo 2010*;
- 3) tafluprostu bez środka konserwującego (TAF PF) względem bimatoprostu ze środkiem konserwującym: badanie *El Hajj Moussa 2018*;

- 4) tafluprostu bez środka konserwującego (TAF PF) względem trawoprostu ze środkiem konserwującym: badanie *El Hajj Moussa 2018*.

Dodatkowo włączono następujące badania randomizowane dotyczące populacji chorych na NTG dla porównania:

- 1) tafluprostu ze środkiem konserwującym (TAF)¹ względem latanoprostu ze środkiem konserwującym (LAT+BAK): badanie *Ikeda 2016*;
- 2) tafluprostu ze środkiem konserwującym (TAF) względem trawoprostu zawierającego konserwant SofZia®: badanie *Mizoguchi 2012*.

W celu oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa w ramach przeglądu systematycznego włączono także 8 dużych badań obserwacyjnych (10 publikacji): badanie *Erb 2011*, badanie *Hommer 2010*, badanie *Kuwayama 2014* wraz z publikacją *Kuwayama 2017*, badanie *Lanzl 2013*, badanie *Nomura 2018*, badanie *Ohyama 2017* oraz badanie *Inoue 2012* wraz z publikacją *Inoue 2013* oraz badanie *Inoue 2016*. Spośród nich badania *Kuwayama 2014* wraz z publikacją *Kuwayama 2017*, badanie *Nomura 2018* oraz *Inoue 2016* dotyczą populacji chorych na NTG.

Dodatkową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Taflotan Multi®, dokumentu FDA 2018 oraz danych pochodzących z baz ADRReports i WHO UMC.

Skuteczność kliniczna

Porównanie TAF względem LAT

W populacji chorych na OAG/OH TAF PF jest tak samo skuteczny jak LAT ze środkiem konserwującym w odniesieniu do redukcji IOP w czasie od 6 do 12 miesięcy. Uzyskane wyniki wskazują, iż chorzy osiągnęli cel leczenia zdefiniowany jako uzyskanie docelowego IOP. Wyniki uzyskane dla populacji chorych na NTG z badania, w którym zastosowano TAF ze środkiem konserwującym również wskazują na porównywalną skuteczność TAF i LAT w czasie 3 miesięcy.

¹ W badaniu nie przedstawiono jednoznacznej informacji na temat zastosowanego produktu, jednak ze względu na fakt, że badanie zostało przeprowadzone w Japonii, z dużym prawdopodobieństwem zastosowano produkt zawierający środek konserwujący (Tapros®)

Ocena dziennego IOP w czasie 24 miesięcy na podstawie badania typu *non-inferiority* przeprowadzonego dla porównania TAF ze środkiem konserwującym względem LAT potwierdziła hipotezę *non-inferiority* na podstawie analizy ANOVA w populacji ITT. Nie wykazano różnic pomiędzy TAF i LAT w czasie 6 tygodni dla średniej wartości dziennego IOP, natomiast wykazano istotną statystycznie różnicę w czasie 24 miesięcy. Autorzy badania wskazują jednak, że różnica nie ma dużego znaczenia klinicznego. Dla wnioskowania na temat skuteczności terapii kluczowe jest uzyskanie przez chorych docelowych wartości IOP. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy TAF ze środkiem konserwującym a LAT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie definiowanych odpowiednio jako redukcja IOP o co najmniej 15%, 20%, 25% i 30% w czasie 6 tygodni.

Porównanie TAF względem TRAW

Wyniki porównania TAF PF względem TRAW wskazują na brak różnic w skuteczności pomiędzy analizowanymi lekami. Obydwa okazały się być tak samo skuteczne pod względem obniżania IOP w czasie 6 miesięcy. Uzyskane wyniki świadczą o zrealizowaniu celu leczenia w postaci redukcji IOP do wartości docelowych.

Nie wykazano również różnic pomiędzy TAF względem TRAW w populacji ogółem oraz w podgrupach z IOP poniżej i powyżej 15 mmHg na początku udziału w badaniu na podstawie badania w populacji chorych na NTG w zakresie redukcji IOP oraz odpowiedzi na leczenie definiowanej jako redukcja IOP o co najmniej 10%, 20% i 30%. TAF okazał się być znamienne statystycznie skuteczniejszy od TRAW w zakresie dla redukcji IOP o co najmniej 10% w czasie 3 miesięcy w podgrupie chorych z początkowym IOP poniżej 15 mmHg.

Porównanie TAF względem BIM

Wyniki analizy skuteczności dla porównania TAF względem BIM przeprowadzono na podstawie 1 badania randomizowanego niskiej jakości. Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy TAF PF i BIM w odniesieniu do oceny ciśnienia śródgałkowego w czasie 6 miesięcy. Autorzy badania wskazali, iż w obydwu grupach redukcja ciśnienia śródgałkowego obserwowana w trakcie wizyt kontrolnych po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia była istotna statystycznie względem wartości początkowych. Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować o skuteczności zastosowanego leczenia – chorzy osiągnęli cel leczenia w postaci osiągnięcia docelowej wartości IOP. Należy jednak traktować uzyskany wynik z ostrożnością ze względu na wspomnianą powyżej niską jakość badania (ocena w skali Jadad 2/5 punktów, stosunkowo niewielka liczba uczestników badania).

Skuteczność praktyczna

Ocenę przeprowadzono w populacji chorych na NTG dla porównania TAF (najprawdopodobniej zawierającego środek konserwujący) względem LAT, TRAW i BIM (również ze środkami konserwującymi).

Dla porównania TAF względem LAT i TRAW nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do zmiany wartości ciśnienia śródgałkowego w czasie 1 miesiąca.

Wykazano natomiast znamienne statystycznie różnicę pomiędzy TAF i BIM dla zmiany wartości ciśnienia śródgałkowego ogółem oraz w podgrupie chorych z IOP na początku udziału w podgrupie chorych z IOP wynoszącym co najmniej 16 mmHg. Różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami uzyskane w podgrupach są nie są znaczące, co może świadczyć o niskiej istotności klinicznej tych danych. Ponadto ograniczeniem może być fakt, iż są to wyniki uzyskane na podstawie badania obserwacyjnego w populacji azjatyckiej. Jednocześnie należy podkreślić, że kluczowe w interpretacji uzyskanych danych jest wskazanie nie tyle na istotność statystyczną różnicy pomiędzy analizowanymi produktami, co na fakt zrealizowania głównego celu terapeutycznego w postaci osiągnięcia przez chorych docelowego IOP.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla obserwowanych zmian wartości ciśnienia śródgałkowego w przypadku porównania TAF względem LAT lub TRAW, zarówno dla populacji ogółem, jak i podgrup wyodrębnionych ze względu na wartości ciśnienia śródgałkowego przed rozpoczęciem badania. Stwierdzono natomiast znamienne statystycznie różnice między grupami TAF i BIM w przypadku populacji ogółem, gdzie redukcja >10% do <20% występowała częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Z kolei, w przypadku redukcji ciśnienia z zakresu >30% do <40% – występowała ona istotnie statystycznie częściej w grupie BIM niż TAF.

W badaniach jednoramiennych w odniesieniu do redukcji ciśnienia śródgałkowego względem wartości początkowych wykazano, że w czasie od 4 do 12 tygodni bez względu na to, czy analizowano redukcję IOP w populacji ogółem, czy też przeprowadzono analizę w podgrupach – wyniki wskazywały znamienne statystycznie redukcję IOP względem wartości początkowych.

Wyniki dotyczące populacji chorych na NTG wskazują również na wysoką skuteczność TAF w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego (wykazano znamienne statystycznie różnice w zakresie redukcji IOP względem wartości początkowych zarówno ogółem, jak również w podgrupach). Wyniki w tej populacji przedstawiono dla 12, 24 i 36 miesięcy

Wysoka skuteczność TAF PF została wykazana również w odniesieniu do odsetków chorych, u których osiągnięto IOP poniżej określonej wartości. Wartość IOP nie wyższą niż 18 mmHg uzyskano w czasie 6-12tyg. i 12 tyg. u ok. 80% chorych.

W przypadku ok. 90% ocenianych oczu chorych z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym oraz prawie wszystkich (99,6%) oczu chorych na NTG odnotowano wartości ciśnienia śródgałkowego wynoszące ≤ 20 mmHg w czasie 3 miesięcy.

Także u prawie wszystkich ocenianych oczu chorych odnotowano redukcję ciśnienia śródgałkowego co najmniej o $\geq 10\%$ – u ok. 97% oczu chorych z jaskrą pierwotną z OAG/OH oraz ok. 86% oczu chorych na NTG.

U chorych na NTG, w podgrupie wcześniej leczonych prostaglandynami dokonano analizy częstości występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego. Wykazano, iż u 44,7% odnotowano poprawę wyniku.

W badaniach dotyczących TAF zawierającego środek konserwujący przeprowadzonych w populacji NTG wykazano, że zarówno dla populacji ogółem, jak i analizowanych podgrup wyodrębnionych ze względu na rodzaj schorzenia, czy wcześniejsze terapie, zmiany względem wartości początkowych były znamienne statystycznie zarówno dla okresu obserwacji wynoszącego 2, jak i 24 miesiące. Średnie odchylenie w perymetrze Humphreya ogółem wynosiło -0,09 (SD: 0,85) dB/rok. Analizie poddano również podgrupy chorych wyodrębnione ze względu na wcześniej stosowane terapie. U chorych nie poddanych wcześniej monoterapii wynik wyniósł -0,02 (SD: 0,80) dB/rok, u chorych, którzy zmienili wcześniejszą monoterapię na TAF odnotowano wynik -0,07 (SD: 0,68) dB/rok, a u chorych stosujących jednocześnie inne terapie niż TAF średnia (SD) wyniosła -0,32 (1,04) dB/rok. Niemożliwe było określenie istotności statystycznej obserwowanych zmian względem wartości początkowych.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań randomizowanych

Porównanie TAF względem LAT

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy TAF i LAT w odniesieniu do częstości występowania zgonów, działań niepożądanych (w tym tych o ciężkim stopniu nasilenia), ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz większości zdarzeń niepożądanych. W ramach oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykazano istotną

statystycznie różnicę na korzyść TAF PF w odniesieniu do pogrubienia rzęs (zdarzenie odnotowano znamienne statystycznie rzadziej w grupie TAF PF w porównaniu z LAT).

W ramach oceny zaburzeń powierzchni oka na podstawie skali OSDI stwierdzono, że w czasie 6 miesięcy nasilenie zaburzeń było znamienne statystycznie niższe w grupie chorych poddanych terapii TAF PF w porównaniu z tymi, którzy stosowali LAT.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TAF PF i LAT w zakresie czasu przerwania filmu łzowego, wyników uzyskanych w teście Schirmera w czasie od 3 do 12 miesięcy oraz dla porównania TAF względem LAT w odniesieniu do zmiany wyniku w skali oceniającej przekrwienie/zaczerwienie spojówek (brak różnic dla tego punktu końcowego odnotowano również w populacji chorych na NTG w czasie 3 miesięcy).

W populacji chorych na NTG nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy TAF i LAT w odniesieniu do oceny nabłonka rogówki w czasie 3 miesięcy.

W wyniku oceny parametrów ocenianych za pomocą pomiarów biomikroskopowych stwierdzono znamienne statystycznie przewagę TAF PF nad LAT w zakresie gęstości komórek kubkowych spojówki. Im mniejsza gęstość komórek kubkowych tym wyższa niestabilność filmu łzowego, a także wydłużenie czasu przerwania filmu łzowego. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy TAF PF i LAT odnotowano również w odniesieniu do gęstości włókien w kadrze, wskazującą na wyższe wyniki w grupie LAT. Wyniki z badań dotyczących porównania TAF ze środkiem konserwującym względem LAT wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Nie odnotowano różnic pomiędzy TAF i LAT w zakresie różnic w zwiększonej pigmentacji tęczęwki (ogółem oraz w poszczególnych stopniach nasilenia), zmian ostrości widzenia, istotnych klinicznie zmian ciśnienia krwi lub tętna oraz innych parametrów laboratoryjnych, jak również odczucia dyskomfortu związanego z zakraplaniem oczu.

W badaniu dotyczącym stosowania TAF PF wykazano, że odsetek chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych wynosił 96%.

Porównanie TAF względem TRAW

Nie wykazano różnic pomiędzy TAF PF a TRAW w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych (orbitopatii związanej ze stosowaniem prostaglandyn) oraz zdarzeń niepożądanych ogółem i poszczególnych zdarzeń ocenianych w badaniu w czasie 6 miesięcy.

Analiza statystyczna wykazała istotną statystycznie przewagę TRAW nad TAF PF w odniesieniu do stopnia nasilenia choroby powierzchni oka. Uzyskany wynik należy interpretować z ostrożnością ze względu na stosunkowo niewielką próbę, niską jakość badania oraz fakt, iż ocena OSDI ma charakter subiektywny.

Porównanie TAF względem BIM

Nie wykazano różnic pomiędzy TAF PF a BIM w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych (orbitopatii związanej ze stosowaniem prostaglandyn) oraz zdarzeń niepożądanych ogółem i poszczególnych zdarzeń ocenianych w badaniu w czasie 6 miesięcy.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują również na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do nasilenia choroby powierzchni oka na podstawie skali OSDI.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych

W populacji chorych na OAG/OH wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy TAF i LAT w odniesieniu do subiektywnej oceny pigmentacji powieki, natomiast w przypadku porównania przeprowadzonego dla tego punktu końcowego względem TRAW i BIM wykazano istotnie statystycznie lepsze bezpieczeństwo TAF. W odniesieniu do oceny częstości występowania zagęszczenia rzęs odnotowano, iż częściej było ono raportowane w grupie chorych poddanych terapii TAF niż LAT oraz częściej w grupie BIM niż TAF.

Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do częstości występowania pogłębienia bruzdy górnej powieki odnotowano w przypadku porównania TAF względem TRAW dla subiektywnej ocena przez badacza, a także dla porównania TAF względem BIM, niezależnie do tego czy oceny dokonywał badacz, czy chory.

Wyniki badań jednoramiennych wykazały, że w populacji chorych na NTG, w czasie od 24 do 36 miesięcy nie stwierdzono żadnego ciężkiego działania niepożądanego a w badaniu dotyczącym chorych na OAG/OH nie odnotowano żadnego zdarzenia niepożądanego w czasie 3 miesięcy.

W populacji chorych na NTG w czasie 2 miesięcy częstość występowania działań niepożądanych wynosiła 7,7%, w czasie 24 miesięcy – 18,6% a w czasie 24-36 miesięcy odnotowano je u 9,5% chorych. W czasie 24-36 miesięcy spośród działań niepożądanych

związanych z narządem wzroku, najczęściej obserwowano pigmentację powiek (1,9% chorych) oraz przekrwienie oczu i wzrost rzęs (po 1,3% chorych).

Analiza podgrup chorych stosujących lub niestosujących wcześniej analogi prostaglandyn wykazała, że działania niepożądane obserwowano rzadziej u chorych poddanych wcześniej terapii analogami prostaglandyn (4,4% w czasie 2 mies.) niż u chorych nieleczonych tymi lekami (8,8% w czasie 2 mies.). Różnice te dotyczyły także niższej częstości występowania przekrwienia spojówek, pigmentacji (skóry) powiek oraz zmian włosów pierwotnych (ang. *vellus*) powieki / nadmiernego owłosienia powieki, a także hiperpigmentacji tęczówki u chorych leczonych wcześniej analogami prostaglandyn niż u chorych, u których ich nie zastosowano.

Zdarzenia niepożądane występowały stosunkowo rzadko. U większości chorych (84,7% w czasie 4-6 tyg. oraz 88,2% w czasie 12 tyg.) nie odnotowano wystąpienia przekrwienia spojówek a w przypadku ich wystąpienia najczęściej były to zaburzenia o łagodnym stopniu nasilenia.

Tolerancja na leczenie uległa poprawie u większości chorych po zmianie dotychczasowo stosowanej terapii na tafluprost. Po zmianie leku na TAF PF 85,7% chorych oceniło terapię jako „bardzo dobrą” lub „dobrą”. Szczególny wzrost stopnia tolerancji terapii był widoczny u chorych leczonych uprzednio analogami prostaglandyn. Na końcu badania terapia TAF PF została oceniona w tej podgrupie jako „bardzo dobra” przez 39,6% chorych, a jako „dobra” przez 46,3% chorych. Po 3 miesiącach leczenia tafluprostem PF 91,4% chorych oceniło miejscową tolerancję leku jako „bardzo dobrą” lub „dobrą”. Ocena tolerancji była porównywalna pomiędzy poszczególnymi podgrupami chorych. Miejscowa tolerancja tafluprostu okazała się „mało satysfakcjonująca” lub „nieakceptowalna” w przypadku tylko kilku chorych.

W czasie 6-12 tyg. w opinii większości chorych (92,9%) i ich lekarzy (92,6%) terapia TAF PF przyczyniła się do wykazania bardzo dużego zadowolenia lub zadowolenia z leczenia. Zbliżone wyniki uzyskano w innym badaniu, gdzie w opinii większości chorych (96,5%) i ich lekarzy (95,2%) terapia TAF PF przyczyniła się do wykazania bardzo dużego zadowolenia lub zadowolenia z leczenia.

W populacji chorych na NTG odnotowano redukcję wyniku na skali oceniającej przekrwienie spojówek w czasie 2 mies. W przypadku populacji ogółem oraz chorych nie stosujących

uprzednio żadnego leczenia oraz stosujących wcześniej analogi prostaglandyn, zmiany względem wartości początkowych były znamienne statystycznie.

W populacji chorych na NTG wykazano redukcję wyniku uzyskanego podczas barwienia rogówki fluoresceiną w czasie 2 mies. Analiza dotycząca wyników uzyskanych podczas barwienia rogówki fluoresceiną przeprowadzona w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniej stosowane terapie wykazała znamienne statystycznie redukcję wyniku u chorych, którzy zmienili terapię z analogów prostaglandyn na TAF.

U niewielkiej grupy chorych analizowano dodatkowo zmianę czasu przerwania filmu łzowego. Po 12 tygodniach terapii tafluprostem TBUT istotnie statystycznie wzrósł z 9,4 (3,5) s (pomiar początkowy) do 11,8 (3,1) s, z kolei analiza wyników uzyskanych w teście Schirmera wykazała istotny statystycznie wzrost wartości z 12,7 (5,3) mm (pomiar początkowy) do 14,9 (5,5) mm.

Rejestry międzynarodowe

Ogółem nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między TAF a żadną z analizowanych grup. W przypadku rejestru amerykańskiego wyniki w grupie TAF były korzystniejsze niż w grupach LAT, BIM i TRAW, natomiast w rejestrze japońskim zdarzenia związane z nadciśnieniem odnotowano nieznacznie częściej u chorych poddanych terapii TAF niż w pozostałych grupach.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka

Zgodnie z danymi uzyskanymi z ChPL Taflotan Multi® odnotowane działania niepożądane występowały z częstością nie wyższą niż $\geq 1/100$ do $< 1/10$ (często). Dane przedstawione w ChPL wskazują na znacznie niższą częstość występowania przekrwienia oka u chorych poddanych terapii TAF PF w porównaniu z tymi, u których zastosowano TAF ze środkiem konserwującym (odpowiednio 4,1% vs 13%).

Zgodnie z danymi przedstawionymi w dokumencie FDA 2018 najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym występującym w obrębie narządu wzroku było przekrwienie spojówek. Z kolei spośród zaburzeń, które odnotowano poza narządem wzroku najczęściej występowały ból głowy oraz przeziębienie.

Analiza danych z baz ADRReports i WHO wskazuje, że najczęściej odnotowywano u chorych poddanych terapii tafluprostem zaburzenia w obrębie oka (najczęściej przekrwienie oczu), zaburzenia układu nerwowego (najczęściej ból głowy) oraz zaburzenia ogólne i stany w

miejscu podania (brak skuteczności leczenia). Należy podkreślić, iż dane te dotyczą danych na temat zaburzeń powstałych w czasie terapii tafluprostem niezależnie od obecności środka konserwującego.

WNIOSKI

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa tafluprostu została przeprowadzona na podstawie zarówno dowodów pochodzących z badań randomizowanych, jak i badań obserwacyjnych.

Uzyskane wyniki wskazują, iż tafluprost (niezależnie od obecności środka konserwującego) jest lekiem skutecznym w zakresie najważniejszego celu terapeutycznego w analizowanej populacji chorych jakim jest redukcja ciśnienia śródgałkowego. Skuteczność ta jest porównywalna z LAT, TRAW i BIM. Pojedyncze wyniki świadczące o przewadze, któreś z opcji terapeutycznych należy interpretować z ostrożnością z uwagi na niską wiarygodność badań z których pochodzą w szczególności w zakresie metodyki i populacji, której dotyczą.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje jednoznacznie na korzystny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. W wyniku analizy porównawczej względem LAT, TRAW i BIM nie wykazano w większości przypadków znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami. Uzyskane wyniki świadczą także o korzyściach związanych ze stosowaniem produktu bez konserwantów w porównaniu z LAT w populacji OAG/OH. Wykazano, że nasilenie zaburzeń powierzchni oka było znamiennej statystycznie niższe w grupie TAF PF względem LAT.

Tafluprost zapewnia utrzymanie ciśnienia śródgałkowego na stałym niskim poziomie niezależnie od pory dnia, sprawiając że fluktuacje ciśnienia w ciągu doby są niewielkie.

Uzyskane wyniki dają podstawę do wnioskowania, iż tafluprost bez środka konserwującego jest bezpieczniejszy. Wydaje się być zasadne twierdzić, iż szczególne znaczenie wyniki te mają dla chorych z zaburzeniami powierzchni oka, takimi jak np. zespół suchego oka, nadwrażliwość oka czy obecność różnego rodzaju podrażnień.

Kluczowym wydaje się też zwrócenie uwagi, na fakt, że zarówno w opinii lekarzy jak i chorych, po zmianie dotychczas stosowanej terapii na TAF tolerancja terapii uległa poprawie, w szczególności w subpopulacji chorych leczonych uprzednio analogami prostaglandyn.

Mając na uwadze, możliwe korzyści, jak i potencjalne ryzyka związane ze stosowaniem ocenianej interwencji, uzasadnionym wydaje się być stwierdzenie, że jest to wartościowa opcja terapeutyczna, pozwalająca na osiągnięcie wyznaczonego celu terapeutycznego i zapewniająca większości chorych wysoką satysfakcję z leczenia.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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 Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Taflotan Multi® (tafluprost) stosowanego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego 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.*

2. Metodyka

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

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, 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), 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 6.0.

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 złożenie 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* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa tafluprostu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, WHO oraz URPLW MiPB.

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, 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 rozdziale 3.5

3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000] a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [Skala NICE].

² 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

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

W załączniku 15.9 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (jaskra) oraz interwencji badanej (tafluprost). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

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

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla tafluprostu w leczeniu chorych na jaskrę z otwartym

kątem przesączania i nadciśnienie oczne, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 15.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 15.3.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli, chorzy na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnienie oczne Komentarz: Do analizy będą dodatkowo włączane badania dotyczące chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania, u których stwierdza się normalne ciśnienie śródgałkowe (NTG) ³⁴	Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Tafluprost w monoterapii Tafluprost stosowany wspomagająco do terapii beta-adrenolitykami (np. tymololem)⁵. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Taflotan Multi® Zaleca się podawanie jednej kropli TAF do worka spojówkowego chorego oka (oczu) raz na dobę wieczorem. Komentarz: Do analizy włączane będą zarówno badania dotyczące zastosowania tafluprostu z, jak i bez konserwantu.	Nie zgodna z kryteriami włączenia
Komparatory	n/d w przypadku przeglądów systematycznych	n/d
	<ul style="list-style-type: none"> bimatoprost latanoprost trawoprost Komentarz: Do analizy włączane będą zarówno badania dotyczące zastosowania ww. produktów z, jak i bez konserwantu.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ciśnienie śródgałkowe; odpowiedź na leczenie; profil bezpieczeństwa; stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych. 	Nie zgodne z założeniami

3

⁴ NTG w klasyfikacji jaskry jest ujęta jako jeden z rodzajów jaskry z otwartym kątem przesączania (OAG); zgodnie z informacją zawartą w artykule prof. Niżankowskiej, u chorych na OAG z normalnym ciśnieniem, ciśnienie to jest i tak za wysokie i niezbędne jest jego redukowanie na zasadach ogólnych przyjętych dla celów terapeutycznych właściwych dla OAG z wysokim ciśnieniem śródgałkowym

⁵ Dotyczy stosowania TAF i tymololu jednocześnie, jednak jako oddzielne produkty lecznicze (w odróżnieniu od gotowego produktu zawierającego TAF i TYM)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Komentarz: Wykluczano badania randomizowane skrzyżowane, w których nie przedstawiono oddzielnie wyników po pierwszym etapie badania (tj. przed skrzyżowaniem grup) oraz w badaniu nie zastosowano okresu wymywania przed skrzyżowaniem grup.		
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) oraz badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) Komentarz: Do analizy włączane będą wyłącznie badania, w których uczestniczyło więcej niż 200 chorych		
	Publikacje w językach: polskim, angielskim		Publikacje w językach innych niż polski, angielski
	Publikacje pełnotekstowe		Abstrakty konferencyjne
Podetap IIa – strona EMA			
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ciśnienie śródgałkowe; odpowiedź na leczenie; profil bezpieczeństwa; stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.	
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodne z założonymi.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)			
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	
Komparator	n/d	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.	

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 618 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 29 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 64 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 29 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 8 przeglądów systematycznych (*Cucherat 2014, Li 2016, Lin 2014, Swymer 2012, Keating 2016, Pantcheva 2011, Takagi 2018* oraz *Tressler 2011*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 4.1.1 oraz 15.5, a ich pełna ocena krytyczna w rozdziale 15.6.

Szczegółową charakterystykę przeglądów ograniczono do tych, które uzyskały w skali Cook najwyższą możliwą ocenę, tj. 5 punktów.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji chorych na jaskrę otwartego kąta przesączania i nadciśnienie oczne do analizy klinicznej włączono 5 badań randomizowanych dotyczących porównania:

- 1) tafluprostu bez środka konserwującego (TAF PF) względem latanoprostu ze środkiem konserwującym (LAT+BAK): badanie *El Hajj Moussa 2018*, badanie *Mastropasqua 2013* oraz badanie *Fogagnolo 2015*;
- 2) tafluprostu ze środkiem konserwującym (TAF) względem latanoprostu ze środkiem konserwującym (LAT+BAK): badanie *Traverso 2010* oraz badanie *Uusitalo 2010*;

- 3) tafluprostu bez środka konserwującego (TAF PF) względem bimatoprostu ze środkiem konserwującym: badanie *El Hajj Moussa 2018*;
- 4) tafluprostu bez środka konserwującego (TAF PF) względem trawoprostu ze środkiem konserwującym: badanie *El Hajj Moussa 2018*.

Eksperti kliniczni w ankiecie przeprowadzonej na potrzeby niniejszej analizy wskazali, iż

[REDACTED]

[REDACTED] Ponadto, zgodnie z informacją zawartą w artykule prof. Niżankowskiej, u chorych na OAG z normalnym ciśnieniem, ciśnienie to jest i tak za wysokie i niezbędne jest jego redukowanie na zasadach ogólnych przyjętych dla celów terapeutycznych właściwych dla OAG z wysokim ciśnieniem śródgałkowym.

W związku z powyższym do analizy włączono dodatkowo również 2 badania randomizowane przeprowadzone w tej podgrupie chorych dotyczące porównania:

- 1) tafluprostu ze środkiem konserwującym (TAF)⁶ względem latanoprostu ze środkiem konserwującym (LAT+BAK): badanie *Ikeda 2016*;
- 2) tafluprostu ze środkiem konserwującym (TAF) względem trawoprostu zawierającego konserwant SofZia®: badanie *Mizoguchi 2012*.

W celu oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa w ramach przeglądu systematycznego włączono także 8 dużych badań obserwacyjnych (10 publikacji): badanie *Erb 2011*, badanie *Hommer 2010*, badanie *Kuwayama 2014* wraz z publikacją *Kuwayama 2017*, badanie *Lanzl 2013*, badanie *Nomura 2018*, badanie *Ohyama 2017* oraz badanie *Inoue 2012* wraz z publikacją *Inoue 2013* oraz badanie *Inoue 2016*. Spośród nich badania *Kuwayama 2014* wraz z publikacją *Kuwayama 2017*, badanie *Nomura 2018* oraz *Inoue 2016* dotyczą populacji chorych na NTG.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

⁶ W badaniu nie przedstawiono jednoznacznej informacji na temat zastosowanego produktu, jednak ze względu na fakt, że badanie zostało przeprowadzone w Japonii, z dużym prawdopodobieństwem zastosowano produkt zawierający środek konserwujący (Tapros®)

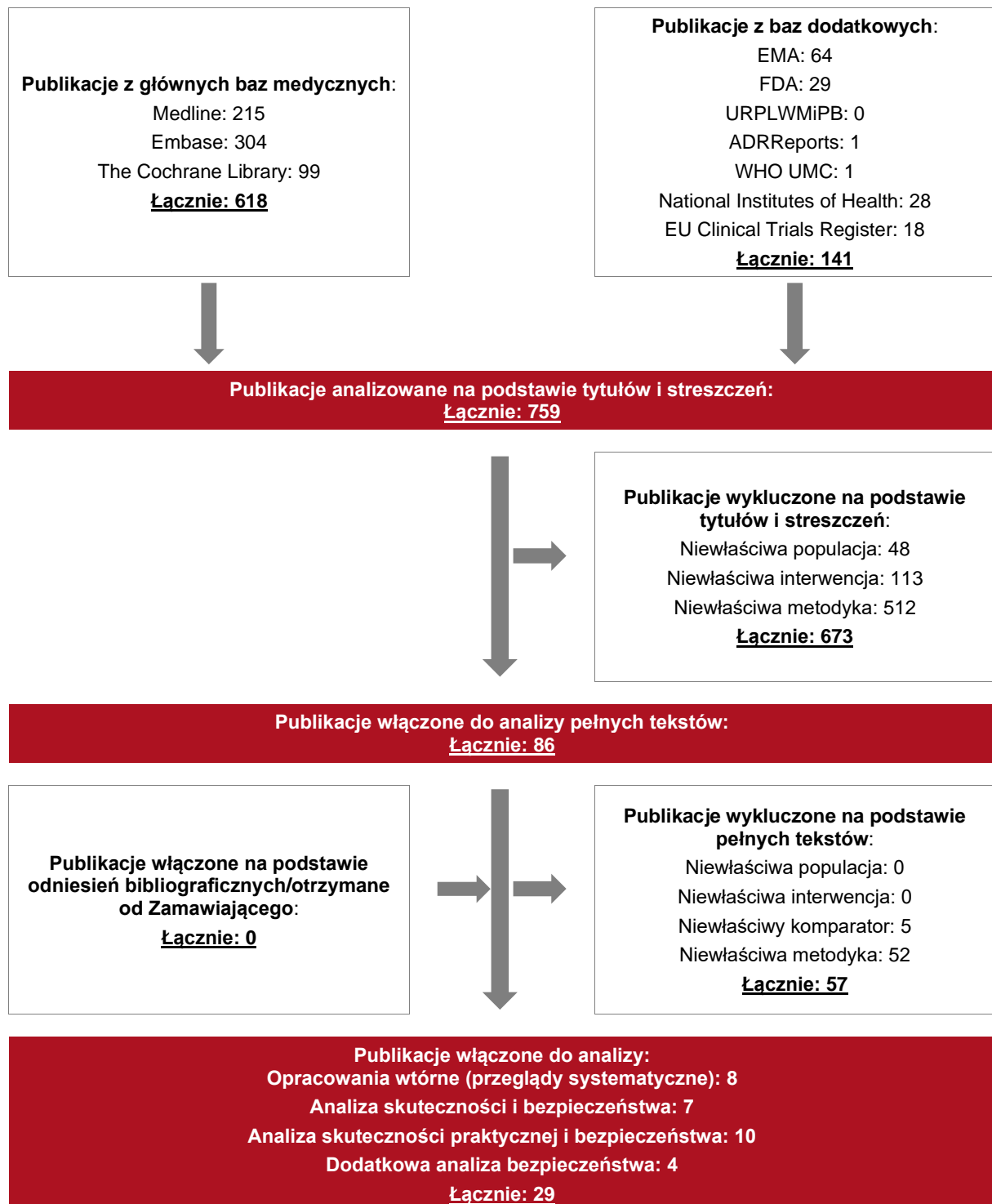
- 1 publikacje EMA [*ChPL Taflotan Multi®*];
- 1 wpis w bazie ADRReports [*ADRReports 2020*];
- 1 publikacji FDA [*FDA 2018*];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2020*].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 17 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 12 zakończonych (nieopublikowanych), 3 badania trwające, 1 zakończone przed rozpoczęciem rekrutacji oraz 1, którego status oznaczono jako nieznany. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 8.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁷ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 15.8.

⁷ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

Odnaleziono 8 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Cucherat 2014, Li 2016, Lin 2014, Swymer 2012, Keating 2016, Pantcheva 2011, Takagi 2018* oraz *Tressler 2011*.

Wszystkie wskazane powyżej przeglądy systematyczne oceniono za pomocą kryteriów Cook. Opracowania *Cucherat 2014, Li 2016, Lin 2014* oraz *Swymer 2012* uzyskały maksymalną ocenę, tj. 5 na 5 punktów. Pozostałe przeglądy (*Keating 2016, Pantcheva 2011, Takagi 2018* i *Tressler 2011*) uzyskały po 4 punkty (szczegóły oceny przedstawiono w rozdziale 15.4. Zdecydowano o przedstawieniu szczegółowej charakterystyki wyłącznie tych, które uzyskały maksymalną liczbę punktów.

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przeglądy *Cucherat 2014, Li 2016, Lin 2014* zostały zakwalifikowane do kategorii IA, natomiast pozostałe, zostały przydzielone do kategorii IB (przeglądy bez metaanaliz). Na podstawie skali AMSTAR 2 dokonano także oceny jakości powyższych przeglądów. Wykazano, że jedynie przegląd *Li 2016* oraz *Lin 2014* charakteryzują się wysoką jakością, natomiast pozostałe są przeglądami niskiej lub bardzo niskiej jakości (szczegółowa ocena została zaprezentowana w załączniku 15.6).

Celem odnalezionych przeglądów była przede wszystkim ocena skuteczności, tolerancji oraz bezpieczeństwa stosowania tafluprostu w monoterapii oraz w skojarzeniu z tymololem w leczeniu chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania oraz nadciśnienie oczne. Autorzy odnalezionych przeglądów jednoznacznie wskazują na wykazane w badaniach klinicznych korzyści terapeutyczne związane ze stosowaniem tafluprostu w monoterapii, jak również tafluprostu stosowanego w skojarzeniu z tymololem. Należy jednak podkreślić, że żaden ze wskazanych powyżej przeglądów systematycznych nie obejmuje badań opublikowanych po 2012 roku, w związku z czym można je uznać za nieaktualne.

Głównym efektem zdrowotnym wynikającym z terapii tafluprostem jest istotna klinicznie redukcja ciśnienia śródgałkowego, która przekłada się na stabilizację parametrów w badaniu pola widzenia oraz na ograniczenie progresji choroby. Wspólnym wnioskiem z przedstawionych przeglądów jest brak istotnych klinicznie różnic pomiędzy poszczególnymi

prostaglandynami (nawet jeśli część wyników wskazuje na znamiennej statystycznie przewagę którejkolwiek z nich).

Szczegółowa charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych oraz wnioski autorów przedstawione zostały w załączniku 15.5. Ocenę jakości przeglądów za pomocą skali AMSTAR 2 zaprezentowano w załączniku 15.6.

3.6.2. Badania pierwotne

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji chorych na jaskrę otwartego kąta przesączania i nadciśnienie oczne do analizy klinicznej włączono 5 badań randomizowanych dotyczących terapii chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnienie oczne (OAG i OH):

- badanie *El Hajj Moussa 2018* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TAF oraz BIM, LAT, TRAW;
- badanie *Fogagnolo 2015* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TAF PF oraz LAT;
- badanie *Mastropasqua 2013* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TAF PF oraz LAT;
- badanie *Traverso 2010* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TAF oraz LAT;
- badanie *Uusitalo 2010* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TAF oraz LAT.

Zidentyfikowano także 2 badania odnoszące się do populacji chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania z normalnym ciśnieniem śródgałkowym (NTG):

- badanie *Ikeda 2016* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TAF oraz LAT;
- badanie *Mizoguchi 2012* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TAF oraz TRAW.

Dodatkowo, w celu oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa do analizy zakwalifikowano 8 dużych badań obserwacyjnych, spośród których:

- 2 były badaniami z grupami kontrolnymi (porównano TAF względem m.in. LAT, BIM i TRAW) – badania *Inoue 2016* oraz *Inoue 2012* wraz z publikacją *Inoue 2013*;
- 5 badań było badaniami jednoramiennymi - badania *Erb 2011*, *Hommer 2010* oraz *Lanzl 2013* (populacja OAG i OH) oraz badania *Nomura 2018* i *Kuwayama 2014* wraz z publikacją *Kuwayama 2017* (populacja NTG);
- 1 badanie stanowiące publikację danych rejestrowych – badanie *Ohyama 2017*.

W poniższych tabelach przedstawiono zbiorczą charakterystykę wszystkich włączonych do analizy badań pierwotnych, natomiast szczegółowa charakterystyka każdego z badań została zamieszczona w Załączniku (rozdział 15.7).

Tabela 2.
Charakterystyka badań randomizowanych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
JASKRA Z OTWARTYM KĄTEM PRZESĄCZANIA I NADCIŚNIENIE OCZNE							
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	RCT, otwarte, jednośrodkowe, IIA, <i>superiority</i>	Jadad: 2/5	6 mies.	dorośli z nowozdiagnozowaną pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania	Grupa badana n=9 Grupy kontrolne n=7, 8, 8	TAF Chorzy zostali poinstruowani, aby zakraplać pojedynczą kroplą danego preparatu każde z oczu, każdego wieczora pomiędzy godziną 19:00 a 21:00, zaczynając od pierwszego dnia wizyty	BIM, LAT, TRAW,
<i>Fogagnolo 2015</i>	RCT, otwarte, jednośrodkowe, IIA, <i>superiority</i>	Jadad: 2/5	12 mies.	zdiagnozowane nadciśnienie śródgałkowe, jaskra pierwotna z otwartym kątem przesączania, jaskra w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji lub jaskra z normalnym ciśnieniem	Grupa badana n=20 Grupa kontrolna n=20	TAF - codzienna jednorazowa aplikacja tafluprostu (0,0015%) bez środka konserwującego do worka spojówkowego obu oczu chorzy zostali poinstruowani, aby w trakcie udziału w badaniu nie stosować żadnych innych leków poza tymi, jakie zostały im przyporządkowane w badaniu	LAT - codzienna jednorazowa aplikacja latanoprostu (0,005% + 0,02% BAK) do worka spojówkowego obu oczu
<i>Mastropasqua 2013</i>	RCT, otwarte, jednośrodkowe, IIA, <i>superiority</i>	Jadad: 2/5	6 mies.	nowo zdiagnozowana jaskra pierwotna z otwartym kątem przesączania	Grupa badana=15, Grupa kontrolna n=15	TAF - codzienna aplikacja TAF (FP tafluprost 0,0015%) do worka spojówkowego oka, aplikacja o godzinie 21:00	LAT+BAK - codzienna aplikacja kropli LAT (latanoprost 0,005%) + BAK (chlorek benzalkoniowy) 0,02% do worka

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
							spojówkowego oka, aplikacja o godzinie 21:00
<i>Traverso 2010</i>	RCT, podwójnie zaślepione, międzynarodowe, wieloośrodkowe, IIA, <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	6 tyg.	dorośli ze zdiagnozowaną jaskrą pierwotną otwartego kąta, jaskrą torebkową lub nadciśnieniem ocznym	Grupa badana n=19 Grupa kontrolna n=19	TAF w stężeniu 0,0015%, jedna kropla do dolnego załamka zajętego oka/oczu codziennie o 20:00 w pozycji siedzącej. Lek zawierał chlorek benzalkoniowy w stężeniu 0,1 mg/ml	LAT w stężeniu 0,005%, jedna kropla do dolnego załamka zajętego oka/oczu codziennie o 20:00 w pozycji siedzącej. Lek zawierał chlorek benzalkoniowy w stężeniu 0,2 mg/ml
<i>Uusitalo 2010</i>	RCT podwójnie zaślepione, międzynarodowe, wieloośrodkowe, IIA, <i>non-inferiority</i>	Skala Jadad: 4/5	24 mies.	dorośli ze zdiagnozowaną jaskrą otwartego kąta (jaskrą pierwotną otwartego kąta, jaskrą barwnikową lub jaskrą torebkową) lub nadciśnieniem ocznym	Grupa badana n=269 Grupa kontrolna n=264	TAF w stężeniu 0,0015%, jedna kropla do dolnego załamka zajętego oka/oczu codziennie o 20:00 Oba leki zawierały chlorek benzalkoniowy jako środek konserwujący	LAT w stężeniu 0,005%, jedna kropla do dolnego załamka zajętego oka/oczu codziennie o 20:00
JASKRA Z OTWARTYM KĄTEM PRZESĄCZANIA Z NORMALNYM CIŚNIENIEM ŚRÓDGAŁOWYM							
<i>Ikeda 2016</i>	Badanie randomizowane, skrzyżowane, otwarte, jednoośrodkowe, IIA,	Jadad: 2/5	24 tyg.	chorzy na jaskrę normalnego ciśnienia Japończycy	Grupa badana n=15 Grupa kontrolna n=15	TAF - przez 12 tygodni, po upływie których następowała zmiana terapii na LAT trwającą 12 kolejnych tygodni	LAT - przez 12 tygodni, po upływie których następowała zmiana terapii na TAF trwającą 12 kolejnych tygodni

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	<i>superiority</i>						
<i>Mizoguchi 2012</i>	Badanie prospektywne, randomizowane, skrzyżowane, otwarte, wielośrodkowe, IIA, <i>superiority</i>	Jadad: 2/5	15 mies.	dorośli w wieku powyżej 20 lat, skorygowana ostrość wzroku powyżej 0,1, chorzy z jaskrą normalnego ciśnienia	Grupa ogółem: 90	TAF Po 12 tygodniach terapii TAF lub TRAW został przeprowadzony 4 tygodniowy okres wymywania, w trakcie którego chorzy nie stosowali żadnych leków przeciwwjaskrowych. Po zakończeniu okresu wymywania chorzy rozpoczęli stosowanie leków w układzie naprzemiennym (początkowa grupa TAF stosowała TRAW i odwrotnie)	TRAW

Tabela 3.
Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
BADANIA OBSERWACYJNE JEDNORAMIENNE							
<i>Erb 2011</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe, w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii	NICE: 6/8	6-12 tyg.	Chorzy na jaskrę lub na nadciśnienie oczne, u których wystąpiła konieczność zmiany dotychczasowej terapii, konieczność zastosowania terapii dodanej lub konieczność	Grupa badana (TAF): N=2123	TAF 0,0015% tafluprost bez konserwantów raz dziennie	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	odpowiadającej metodyce badania			rozpoczęcia leczenia (chorzy uprzednio nie leczeniu) w opinii lekarza			
<i>Hommer 2010</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania	NICE: 6/8	12 tyg.	Chorzy na jaskrę lub na nadciśnienie oczne, u których wystąpiła konieczność zmiany dotychczasowej terapii, konieczność zastosowania terapii dodanej lub konieczność rozpoczęcia leczenia (chorzy uprzednio nie leczeniu) w opinii lekarza	Grupa badana (TAF): N=544	TAF 0,0015% tafluprost bez konserwantów raz dziennie	n/d
						94 chorych przyjmowało tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących jako terapię dodaną do uprzedniej monoterapii, która obejmowała beta-blokery (59 chorych), inhibitory anhidrazy węglanowej (25 chorych) oraz agonistów receptora alfa-2-adrenergicznego (10 chorych).	
<i>Kuwayama 2014 (wraz z Kuwayama 2017)</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania, przez co ocena jest niemożliwa	NICE: 6/8	2 lata	Chorzy na jaskrę oraz z nadciśnieniem ocznym wcześniej nieleczeni TAF	Grupa badana (TAF): N=4180	Tafluprost (0,0015%) w zależności od wcześniejszego leczenia podawany chorym: <ul style="list-style-type: none"> • w schemacie monoterapii; • jako zamiennik leku/leków stosowanych przed włączeniem do badania; • równolegle z lekiem/ lekami 	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						stosowanymi przed włączeniem do badania.	
						W grupie chorych leczonych tafluprostem równolegle z lekiem/lekami, których stosowanie rozpoczęli przed włączeniem do badania podawano jeden lub kilka z poniższych: tymolol, karteolol, brynzolamid, dorzolamid, nipradilol, bunazosyna	
<i>Lanzl 2013</i>	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wielośrodkowe, w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania	NICE: 7/8	3 miesiące	Chorzy na jednostronną lub obustronną jaskrę lub na nadciśnienie oczne, którzy nie byli uprzednio leczeni	Grupa badana (TAF): N=579	TAF w stężeniu 0,0015%, bez konserwantów podawany raz dziennie	n/d
<i>Nomura 2018</i>	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, międzynarodowe, wielośrodkowe, w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania	NICE: 7/8	2-3 lata	Chorzy na jaskrę normalnego ciśnienia (przynajmniej w jednym oku), rozumianą jako rodzaj jaskry otwartego kąta, wcześniej nieleczeni tafluprostem	Grupa badana (TAF; analiza bezpieczeństwa): N=1353 Grupa badana (TAF; analiza pola widzenia): N=416	TAF – w zależności od wcześniejszego leczenia określono następujące wzorce leczenia przy zastosowaniu TAF: pierwsza monoterapia, zmieniona monoterapia, terapia skojarzona	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Ohyama 2017</i>	Badanie retrospektywne, obserwacyjne, w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania	n/d	Dane z okresu od 2004 do 2015 roku dla bazy (FAERS) oraz od kwietnia 2004 do stycznia 2016 roku dla bazy (JADER)	Chorzy na jaskrę, leczeni jednym z analogów prostaglandyn, dla których dane uwzględniono w bazie FAERS/JADER	Grupa badana (TAF): TAF: N=655 (FAERS)/ N=84 (JADER) Grupy kontrolne: LAT: N=16064 (FAERS) / N=493 (JADER) TRAW: N=3656 (FAERS) / N=106 (JADER) BIM: N=5233 (FAERS) / N=99 (JADER)*	TAF	LAT/TRAW/BIM
BADANIA OBSERWACYJNE Z GRUPĄ KONTROLNĄ							
<i>Inoue 2012, Inoue 2013</i>	Badanie , obserwacyjne, jednośrodkowe, IIIB (<i>Inoue 2012</i>) / IIID (<i>Inoue 2013</i>)	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby:****; Porównywalność:**; Punkt końcowy:*	>3 mies.	Chorzy na pierwotną jaskrę z otwartym kątem przesączania, jaskrę normalnego ciśnienia lub nadciśnienie oczne	Grupa badana (TAF): N=50 Grupy kontrolne: • LAT: N=50; • TRAW: N=50; • BIM: N=50; • UNO: N=50.	TAF – raz dziennie, wieczorem (1 oko) Po każdym podaniu leków wymagano od chorego umycia twarzy, w szczególności powiek.	LAT/TRAW/BIM – raz dziennie, wieczorem (1 oko) UNO – dwa razy dziennie, rano i wieczorem (1 oko)
<i>Inoue 2016</i>	Badaie obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe, IIID	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby:****; Porównywalność:*; Punkt końcowy:***.	>3 mies.	Chorzy na pierwotną jaskrę z otwartym kątem przesączania, jaskrę normalnego ciśnienia lub nadciśnienie oczne	Grupa badana (TAF): N=52 Grupy kontrolne: • LAT: N=40; • TRAW: N=64;	TAF – raz dziennie, wieczorem Każdą z wymienionych terapii stosowano jeden raz dziennie, wieczorem.	LAT/TRAW/BIM – raz dziennie, wieczorem

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
					<ul style="list-style-type: none"> BIM: N=53. 		

*N w tym wypadku oznacza liczbę ocenianych zgłoszeń

3.6.2.1. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 8.7. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W ramach oceny skuteczności w raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- redukcja ciśnienia wewnątrzgałkowego;
- odpowiedź na leczenie;
- trwałość efektu obniżania ciśnienia;
- częstość występowania danej wartości ciśnienia;
- gęstość komórek kubkowych spojówki;
- pomiary wykonane przy pomocy biomikroskopii.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa oceniano:

- działania niepożądane (przekrwienie spojówek);
- satysfakcję z terapii (w opinii chorego oraz lekarza);
- tolerancję na leczenie;
- zaburzenia powierzchni oka (suchość oka, ocena czasu przerwania filmu łzowego (TBUT), test Schirmera).

Głównym punktem końcowym ocenianym w większości analizowanych badań była redukcja ciśnienia wewnątrzgałkowego, świadcząca o skuteczności stosowanej terapii.

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

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność – głównie oceniany punkt końcowy				
Redukcja ciśnienia wewnątrzgałkowego	<i>El Hajj Moussa 2018</i> <i>Fogagnolo 2015</i> <i>Mastropasqua 2013</i> <i>Mizoguchi 2012</i> <i>Inoue 2016</i> <i>Erb 2011</i> <i>Hommer 2010</i> <i>Lanzl 2013</i> <i>Nomura 2018</i> <i>Kuwayama 2014</i> <i>Uusitalo 2010</i> <i>Traverso 2010</i>	Głównym punktem końcowym ocenianym w większości analizowanych badań była redukcja ciśnienia wewnątrzgałkowego, świadcząca o skuteczności stosowanej terapii. W zależności od decyzji autorów badania analizowano: <ul style="list-style-type: none"> • średnią wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego (<i>El Hajj Moussa 2018, Fogagnolo 2015, Mastropasqua 2013, Mizoguchi 2012, Inoue 2016, Erb 2011, Hommer 2010, Lanzl 2013, Nomura 2018, Kuwayama 2014 i 2017</i>) obliczaną na podstawie pomiarów ciśnienia przeprowadzonych w określonych tygodniach/ miesiącach trwania badania; • wartość dziennego ciśnienia wewnątrzgałkowego, czyli wartość obliczoną na podstawie pomiarów prowadzonych kilkakrotnie pomiędzy godziną 8.00 a 20.00 (<i>Uusitalo 2010, Traverso 2010</i>). 	Im większy spadek ciśnienia wewnątrzgałkowego, tym skuteczniejsze leczenie.	Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego lek obniżający ciśnienie wewnątrzgałkowe uznaje się za skuteczny, jeżeli jest w stanie doprowadzić do redukcji ciśnienia o co najmniej 10% w porównaniu do wartości początkowej. Redukcja mniejsza niż o 10% powinna być uznana jako brak odpowiedzi na leczenie [<i>PTO 2017</i>]
Skuteczność – pozostałe oceniane punkty końcowe				
Odpowiedź na leczenie	<i>Traverso 2010</i> <i>Mizoguchi 2012</i> <i>Lanzl 2013</i> <i>Inoue 2016</i> <i>Kuwayama 2014</i>	W badaniu <i>Traverso 2010</i> odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako spadek wartości ciśnienia śródgałkowego względem wartości początkowej o co najmniej 15%, 20%, 25% lub 30%. Z kolei w badaniu <i>Lanzl 2013</i> oraz <i>Mizoguchi 2012</i> jako wartość graniczną świadcząca o odpowiedzi na leczenie przyjęto redukcję ciśnienia wewnątrzgałkowego o co najmniej 10% wartości początkowej. Najlepsza odpowiedź na leczenie oznaczała redukcję wyjściowego ciśnienia wewnątrzgałkowego o co najmniej 40% (<i>Lanzl 2013</i>). W badaniu obserwacyjnym <i>Inoue 2016</i> chorzy, u których po miesiącu i 3 miesiącach terapii nie zaobserwowano spadku ciśnienia o co najmniej	Im większy spadek procentowy wartości początkowej ciśnienia wewnątrzgałkowego, tym lepsza odpowiedź chorego na leczenie.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej wymienionych parametrów.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		10% wartości początkowej zostali zakwalifikowani do grupy „nie odpowiadającej na leczenie”, natomiast „słaba odpowiedź na leczenie” to powolny spadek wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego (nie przekraczający 10% po pierwszym miesiącu terapii, przekraczający tę wartość po dalszych 2 miesiącach). W badaniu <i>Kuwayama 2014</i> spadek wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego o co najmniej 10% wartości początkowej określono jako „poprawę”.		
Trwałość efektu obniżania ciśnienia	<i>Traverso 2010</i>	W badaniu oceniano trwałość efektu leczniczego poprzez pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego po 12, 16, 20, 24, 36 i 48 godzinach po podaniu ostatniej dawki leku.	Im powolniejszy powrót do wyjściowych wartości ciśnienia śródgałkowego, tym większa trwałość efektu leczniczego.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej wymienionych parametrów.
Częstość występowania danej wartości ciśnienia	<i>Hommer 2010</i> <i>Erb 2011</i> <i>Lanzl 2013</i>	W badaniach pogrupowano chorych pod względem ostatecznej osiągniętej przez nich wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego, tworząc przedziały, w których wartość ciśnienia była niższa lub równa 18 mmHg, 16 mmHg lub 14 mmHg. Z kolei w badaniu <i>Lanzl 2013</i> również oceniano częstość występowania danej wartości ciśnienia, z tym, że utworzono więcej grup (10, 12, 14, 15, 16, 18, 20, 21 mmHg).	Im niższa ostateczna wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego, tym wyższa skuteczność leczenia.	Docelowa wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego powinna być ustalana indywidualnie dla każdego chorego. Chorzy z zaawansowaną jaskrą o szybkiej progresji powinni dążyć do redukcji ciśnienia nawet do poniżej 12 mmHg. Ciśnienie na poziomie 18 – 20 mmHg jest w wielu przypadkach zbyt wysokie by zahamować postęp choroby [<i>Piilas 2009</i>].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Badania za pomocą mikroskopii konfokalnej				
Gęstość komórek kubkowych spojówki [liczba komórek/mm ²]	<i>Mastropasqua 2013</i>	Pomiar gęstości komórek kubkowych spojówki prowadzony był za pomocą konfokalnej skaningowej mikroskopii laserowej oraz za pomocą cytologii odciskowej. W przypadku użycia mikroskopii laserowej wykonywano 6 zdjęć, na podstawie których ręcznie obliczano średnią gęstość komórek kubkowych. Cytologia odciskowa spojówki była wykonywana 24 godziny po mikroskopii laserowej w celu wyeliminowania ewentualnych zaburzeń wynikających z poprzedniego badania. Komórki były pobierane za pomocą szklanego precyka, następnie utrwalane, barwione i liczone.	Im mniejsza gęstość komórek kubkowych, tym większa niestabilność filmu łzowego, co może skutkować wystąpieniem zaburzeń powierzchni oka.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej wymienionych parametrów.
Pomiary za pomocą mikroskopii konfokalnej	<i>Fogagnolo 2015</i>	W badaniu <i>Fogagnolo 2015</i> analizowano następujące parametry: <ul style="list-style-type: none"> • gęstość włókien w kadrze; • gęstość komórek dendrytycznych w kadrze; • gęstość nabłonka, [liczba komórek/mm²]; • współczynnik odbicia nerwu subbazylnego; • obecność subbazylnych krętości nerwu; • obecność subbazylnych zgrubień nerwów („paciorków”); • układ rozgałęzień; • obecność aktywacji keratocytów przedniej stromy. 	Nie odnaleziono informacji na temat kierunku zmian wymienionych parametrów.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej wymienionych parametrów.
Ocena profilu bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	Według Cochrane Handbook terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie 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 niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane Związek z badanym lekiem:	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna / diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 - śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. <p>Profil bezpieczeństwa oceniono z uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działań niepożądanych (przekrwienie spojówek); • satysfakcji z terapii (w opinii chorego oraz lekarza); • tolerancji na leczenie; <p>oceny zaburzeń powierzchni oka (suchość oka, ocena czasu przzerwania filmu łzowego (TBUT), test Schirmera).</p>		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- 1 publikacje EMA [*ChPL Taflotan Multi®*];
- 1 wpis w bazie ADRReports [*ADRReports 2020*];
- 1 publikacji FDA [*FDA 2018*];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2020*].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 17 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 12 zakończonych (nieopublikowanych), 3 badania trwające, 1 zakończone przed rozpoczęciem rekrutacji oraz 1, którego status oznaczono jako nieznan. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 8.1.

3.7. Ocena homogeniczności

Wykonano ocenę homogeniczności badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tafluprostu względem wybranych komparatorów. Analizę przeprowadzono dla badań, w których w większości brali udział chorzy na OAG i/lub OH oraz dodatkowo, dla chorych, u których zdiagnozowano NTG. Ze względu na fakt, iż spośród 2 badań randomizowanych dotyczących populacji z NTG każde dotyczy porównania z innym komparatorem, odstąpiono od oceny ich homogeniczności (wyniki każdego z nich zostaną przedstawione oddzielnie).

Wszystkie badania dotyczące w przeważającej części chorych na OAG i/lub OH są badaniami randomizowanymi, w większości otwartymi bądź takimi, w których zastosowano maskowanie. Jedynie w badaniach *Traverso 2010* i *Uusitalo 2010* wykorzystano metodę podwójnego zaślepienia. Oba badania dotyczą oceny TAF ze środkiem konserwującym. Ze względu na fakt, iż wykazano brak różnic w skuteczności pomiędzy TAF PF i TAF ze środkiem konserwującym, uznano, że w przypadku wspólnych punktów końcowych zasadne będzie dokonanie metaanalizy niezależnie od obecności środka konserwującego w grupie TAF. Ograniczenie stanowi wyłącznie fakt, iż w badaniu *Uusitalo 2010* zastosowano hipotezę badawczą *non-inferiority*, podczas gdy pozostałe badania miały na celu wykazanie przewagi badanej interwencji.

Badania *El Hajj Moussa 2018*, *Fogagnolo 2015* oraz *Mastropasqua 2013* są badaniami stosunkowo niskiej jakości (uzyskały po 2 z 5 punktów w skali Jadad), podczas gdy badania *Traverso 2010* i *Uusitalo 2010* są badaniami wysokiej jakości (uzyskały odpowiednio 5 i 4 na maksymalną liczbę punktów w skali Jadad).

Badaniem z najdłuższym okresem obserwacji jest badanie *Uusitalo 2010*, w którym chorzy byli leczeni przez 24 miesiące. Z kolei dane dla najkrótszego okresu obserwacji pochodzą z badania *Traverso 2010*, w którym chorzy byli oceniani przez 6 tygodni.

Analizowane badania są zbliżone pod względem populacji oraz ocenianych punktów końcowych. Różnice pomiędzy populacjami uczestników badań zidentyfikowane na poziomie charakterystyk demograficznych (np. w odniesieniu do odsetków mężczyzn, bądź rasy uczestników) wydają się nie mieć znaczenia klinicznego. Nie zidentyfikowano bowiem publikacji świadczących o wpływie tych cech na skuteczność terapii.

W związku z powyższym można uznać, że badania są homogeniczne i nie ma podstaw do odstąpienia od wykonania metaanaliz ich wyników w przypadku zgodności badań pod względem definicji ocenianego punktu końcowego i długości okresu obserwacji.

3.8. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego [APD Taflotan Multi®]* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 15.10);
- uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych okresów obserwacji (w przypadku badań randomizowanych, jeśli była możliwość przeprowadzenia metaanalizy dla pośrednich okresów obserwacji – ekstrahowano również dane z tych okresów);
- przyjęto założenie o odstąpieniu od przedstawiania danych, na podstawie których nie było możliwości wnioskowania o istotności statystycznej różnicy (brak danych wystarczających do przeprowadzenia odpowiednich obliczeń a jednocześnie autorzy

badania nie przedstawili danych o występowaniu lub braku istotności statystycznej danego wyniku);

- odstąpiono od przedstawiania w tabelach wyników podanych jako liczba zdarzeń a nie liczba chorych ze zdarzeniem;
- w celu umożliwienia zestawienia danych i ich porównania wyniki z każdego z badań przedstawiono na liczbę oczu (w przypadku, gdy dane przedstawiono dla liczby chorych, informacje te opatrzone odpowiednim komentarzem);
- w przypadku badań randomizowanych, skrzyżowanych, w których zastosowano okres wymywania pomiędzy fazami badania ekstrahowano dane zgodnie z zasadami ogólnymi, natomiast w przypadku badań, w których nie zastosowano okresu wymywania a podano wyniki uzyskane przez chorych po pierwszej fazie badania (przed skrzyżowaniem grup) – ekstrahowano wyniki tylko po pierwszej fazie badania;
- w przypadku, kiedy wskazano na wystąpienie/brak zdarzenia w jednej z ocenianych grup a nie przedstawiono żadnych informacji wskazujących na wystąpienie/brak zdarzenia w grupie kontrolnej, nie ekstrahowano takich danych do tabel a tylko zamieszczano w częściach opisowych;
- nie ekstrahowano danych przedstawionych w badaniu jako zmiana procentowa wyniku względem wartości początkowych.

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 15.9.

Oceniano badania dla tafluprostu (*El Hajj Moussa 2018, Fogagnolo 2015, Mastropasqua 2013, Uusitalo 2010, Traverso 2010, Ikeda 2016* oraz *Mizoguchi 2012*).

Ryzyko związane z błędem systematycznym wynikającym z selekcji odnoszącym się do losowego przydziału do grup było w przypadku badań *El Hajj Moussa 2018, Mastropasqua 2013, Uusitalo 2010, Traverso 2010, Ikeda 2016* oraz *Mizoguchi 2012* niejasne. Natomiast błąd związany z utajeniem kodu randomizacji określono jako błąd o niskim ryzyku wyłącznie w badaniach *Fogagnolo 2015, Mastropasqua 2013* oraz *Traverso 2010*. Ryzyko błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oraz z oceną punktów końcowych było w większości badań niejasne lub określone jako wysokie. Powyższe ograniczenia wynikały między innymi z niedostatecznych informacji podawanych w publikacjach, ale także

z braku stosowania w nich zaślepienia. Badania, w których zastosowano podwójne zaślepienie to *Uusitalo 2010* oraz *Traverso 2010*. W publikacjach *Fogagnolo 2015* i *Mastropasqua 2013* zastosowano jedynie maskowanie obserwatora, a w badaniach *Ikeda 2016* i *Mizoguchi 2012* nie zastosowano go w ogóle.

Ryzyko błędu systematycznego związanego z wykluczeniem oraz raportowaniem oceniono jako niskie. W większości publikacji dane na temat utraty chorych z badania zostały przedstawione, jednak w 2 badaniach (*Fogagnolo 2015* oraz *Mastropasqua 2013*) nie podano żadnych informacji na ten temat, zwiększając w ten sposób ryzyko błędu.

Nie odnaleziono innych rodzajów błędów systematycznych mogących wpływać na jakość badań ocenianych w niniejszej analizie jedynie dla 3 z 7 rozważanych badań (*El Hajj Moussa 2018*, *Traverso 2010* oraz *Uusitalo 2010*). Pozostałe publikacje oceniono jako niosące ze sobą wysokie ryzyko błędu z powodu specyfiki badań: publikacje *Fogagnolo 2015* oraz *Mastropasqua 2013* były badaniami otwartymi a *Ikeda 2016* i *Mizoguchi 2012* badaniami o metodyce skrzyżowanej.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 5.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *El Hajj Moussa 2018*, *Fogagnolo 2015* oraz *Mastropasqua 2013* wg zaleceń Cochrane (cz. I)

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>El Hajj Moussa 2018</i>		<i>Fogagnolo 2015</i>		<i>Mastropasqua 2013</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Brak opisu metody przydziału do grup	Ryzyko niejasne	Randomizacja w stosunku 1:1 za pomocą listy numerów losowo przydzielonych chorym	Niskie ryzyko błędu	Brak opisu metody przydziału do grup	Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji	Ryzyko niejasne	Randomizacji dokonano za pomocą listy numerów losowo przydzielonych chorym	Niskie ryzyko błędu	Kod randomizacji wygenerowany komputerowo	Niskie ryzyko błędu
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)	Brak (zastosowano tylko maskowanie w trakcie wykonywania pomiarów ciśnienia śródgałkowego)	Wysokie ryzyko błędu	Maskowanie jedynie obserwatora	Wysokie ryzyko błędu	Maskowanie jedynie dla obserwatora	Wysokie ryzyko błędu
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)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania	Ryzyko niejasne	Zastosowano maskowanie osób wykonujących pomiary oraz badaczy	Niskie ryzyko błędu	Zastosowano jedynie maskowanie obserwatora	Wysokie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>El Hajj Moussa 2018</i>		<i>Fogagnolo 2015</i>		<i>Mastropasqua 2013</i>	
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 przedstawiona	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania nie została przedstawiona	Wysokie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania nie została przedstawiona	Wysokie 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 wyników	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)						
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu	Badanie otwarte	Wysokie ryzyko błędu	Badanie otwarte	Wysokie ryzyko błędu

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Uusitalo 2010* oraz *Traverso 2010* wg zaleceń Cochrane (cz. II)

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Uusitalo 2010</i>		<i>Traverso 2010</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Brak opisu metody przydziału do grup. W badaniu podano jedynie informację, że chorych stratyfikowano do grup w zależności od wcześniejszego zastosowania prostaglandyn	Ryzyko niejasne	Brak opisu metody przydziału do grup	Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji	Ryzyko niejasne	Randomizacja z zastosowaniem permutowanych bloków, przeprowadzona oddzielnie dla każdego państwa	Niskie ryzyko błędu
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 podwójnie zaślepienie. Tafluprost i latanoprost zostały umieszczone w jednakowych butelkach i kartonach, zawierających informacje o numerze badania, numerze chorego, sposobie dozowania leku oraz inne ważne informacje dla chorych oraz badaczy	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Tafluprost i latanoprost zostały umieszczone w jednakowych opakowaniach. Latanoprost został przepakowany do butelek identycznych jak tafluprost przez sponsora badania	Niskie ryzyko błędu
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)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania	Ryzyko niejasne	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania	Ryzyko niejasne

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Uusitalo 2010</i>		<i>Traverso 2010</i>	
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 wyników	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu

Tabela 7.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań Ikeda 2016 oraz Mizoguchi 2012 wg zaleceń Cochrane (cz. III)

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Ikeda 2016</i>		<i>Mizoguchi 2012</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Brak opisu metody przydziału do grup	Ryzyko niejasne	Brak opisu metody przydziału do grup	Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji	Ryzyko niejasne	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji	Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Brak zaślepienia	Wysokie ryzyko błędu	Brak zaślepienia	Wysokie ryzyko błędu
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)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania	Ryzyko niejasne	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania	Ryzyko niejasne

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Ikeda 2016</i>		<i>Mizoguchi 2012</i>	
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 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 wyników	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Badanie typu <i>cross-over</i> – ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>)	Wysokie ryzyko błędu	Badanie typu <i>cross-over</i> – ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>)	Wysokie ryzyko błędu

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

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

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

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

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) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy

dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

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
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa 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
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
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 pozytywnych punktów końcowych (np. częstość występowania odpowiedzi na leczenie), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, gdy parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

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

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu w grupie badanej zamiast zastosować leczenie z grupy kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi na leczenie w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

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

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zgonów parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% 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: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu zastosowanemu w grupie badanej zamiast w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zgonu w czasie 16,3 miesiąca.

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.

W badaniu *El Hajj Moussa 2018* autorzy nie podali informacji o liczbie oczu poddanych analizie, jednak ze względu na fakt, iż wszyscy chorzy zakraplali obydwójce oczu, uznano za zasadne uznanie, że analiza dotyczy obydwójga oczu od każdego z chorych biorących udział w badaniu. Na potrzeby niniejszej analizy dokonano przeliczenia liczby chorych na liczbę oczu (liczba chorych x 2). W badaniach *Mastropasqua 2013*, *Traverso 2010* i *Uusitalo 2010* liczba chorych pokrywa się z liczbą oczu. W badaniu *Mastropasqua 2013* autorzy wskazali, iż w przypadku, kiedy obydwójce oczu spełniało kryteria włączenia do badania, analizie poddano tylko jedno oko (drugie oko było poddane terapii, ale uzyskane dla niego wyniki nie były uwzględniane w analizie). W badaniu *Traverso 2010* w przypadku, kiedy kryteria włączenia spełniało obydwójce oczu, do analizy włączano to, w którym IOP było wyższe ("oko gorsze"). Jeśli obydwójce oczu miało tak samo wysokie IOP, do analizy włączano wyniki uzyskane dla oka prawego. Z kolei w badaniu *Uusitalo 2010* do analizy włączano wyniki dla oka z wyższym IOP. W badaniu *Fogagnolo 2015* przedstawiono wyniki na liczbę oczu, w związku z czym nie było konieczne przyjmowanie żadnych założeń czy dokonywanie przeliczeń.

4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF względem LAT na podstawie badań randomizowanych

4.1. Ocena skuteczności TAF względem LAT

Ocena skuteczności TAF względem LAT została wykonana w oparciu o wyniki 5 badań randomizowanych:

- *El Hajj Moussa 2018*;
- *Fogagnolo 2015*;
- *Mastropasqua 2013*;
- *Traverso 2010*;
- *Uusitalo 2010*.

Na podstawie badań dotyczących porównania tafluprostu bez środka konserwującego względem tafluprostu ze środkiem konserwującym wykazano na poziomie APD, że produkty te cechują się porównywalną skutecznością, stąd zdecydowano o przedstawieniu wyników dotyczących oceny skuteczności niezależnie od obecności konserwantu. W przypadku wystąpienia rozbieżności w wynikach ze względu na obecność konserwantu w produkcie zawierającym tafluprost, zostaną one odpowiednio skomentowane.

Badania *El Hajj Moussa 2018*, *Fogagnolo 2015* oraz *Mastropasqua 2013* dotyczą porównania tafluprostu bez środka konserwującego względem latanoprostu z konserwantem, natomiast badania *Traverso 2010* i *Uusitalo 2010* zostały przeprowadzone dla porównania tafluprostu ze środkiem konserwującym względem latanoprostu z konserwantem.

Dodatkowo przedstawiono również wyniki porównawczej oceny skuteczności TAF względem LAT w populacji NTG na podstawie randomizowanego, prospektywnego, krzyżowego badania *Ikeda 2016* (w badaniu nie przedstawiono danych na temat obecności konserwantu w produkcie zawierającym tafluprost). Wyniki przedstawiono dla pierwszych 12 tygodni, w których osoby uczestniczące w badaniu otrzymywały jedynie TAF lub LAT.

Analiza była możliwa dla następujących punktów końcowych:

- ciśnienie śródgałkowe;

- odpowiedź na leczenie.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1.1. Ciśnienie śródgałkowe

4.1.1.1. Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego

Wyniki dotyczące średnich wartości ciśnienia śródgałkowego uzyskane z 3 badań randomizowanych wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy TAF PF i LAT w okresach obserwacji od 6 do 12 miesięcy.

Według autorów badania we wszystkich poddanych analizie badaniach redukcja ciśnienia śródgałkowego względem wartości początkowych była istotna statystycznie, zarówno w grupach badanych, jak i kontrolnych. Uzyskane średnie wartości wskazują, iż chorzy osiągnęli cel leczenia zdefiniowany jako uzyskanie docelowego IOP.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej a dodatkowo rysunek przedstawiający wynik metaanalizy przedstawiono w załączniku 15.1.

Tabela 9.
Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Ciśnienie śródgałkowe [mmHg]	6 mies.	18,11 (2,42)	18	17,43 (2,57)	14	0,68 (-1,07; 2,43)	NIE
<i>Fogagnolo 2015</i>			14,2 (2,7)	32	14,2 (2,4)	35	0,00 (-1,23; 1,23)	NIE
<i>Mastropasqua 2013</i>			17,0 (0,89)	15	16,68 (1,4)	15	0,32 (-0,52; 1,16)	NIE
<i>Wynik metaanalizy badań El Hajj Moussa 2018, Fogagnolo 2015 i Mastropasqua 2013</i>			n/d	65	n/d	64	0,28 (-0,36; 0,92)	NIE
<i>Fogagnolo 2015</i>		12 mies.	14,3 (3,1)	32	14,9 (1,7)	35	-0,60 (-1,81; 0,61)	NIE

W badaniu *Ikeda 2016*, dotyczącym populacji na jaskrę otwartego kąta z normalnym ciśnieniem śródgałkowym (NTG) średnia wartość IOP po 12 tygodniach leczenia, wynosiła

11,1 mmHg wśród chorych stosujących TAF i 10,6 mmHg w grupie stosującej LAT. Różnice między grupami według autorów badania nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Ciśnienie śródgałkowe dla porównania TAF względem LAT (populacja NTG)

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N*	Średnia (SD)	N*		
<i>Ikeda 2016</i>	Ciśnienie śródgałkowe [mmHg]	12 tyg.	11,1 (b/d)	15	10,6 (b/d)	15	0,5 (n/o)	NIE**

*liczba oczu

**według danych wskazanych przez autorów badania

4.1.1.2. Dzielne ciśnienie śródgałkowe

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *Uusitalo 2010* była zmiana wartości dziennego ciśnienia śródgałkowego po 24 miesiącach terapii względem wartości początkowej. Dla tego punktu końcowego przyjęto hipotezę badawczą *non-inferiority*.

Na podstawie pierwszorzędownego punktu końcowego potwierdzono hipotezę *non-inferiority* dla porównania TAF względem LAT na podstawie analizy ANOVA w populacji ITT (górna wartość 95% przedziału ufności wyniosła odpowiednio 1,38 a granica dla hipotezy *non-inferiority* została określona na poziomie 1,5 mmHg). Wskazuje, to że tafluprost jest nie mniej skuteczny względem latanoprostu w zakresie zmiany dziennego ciśnienia śródgałkowego. Wyniki te zostały potwierdzone dla populacji zgodnej z protokołem badania, gdzie szacowana różnica między grupami wynosiła po 24 miesiącach terapii 0,75 mmHg (górna granica przedziału ufności: 1,32) według analizy ANOVA.

Wyniki dla analizy ANCOVA nie pozwoliły na potwierdzenie hipotezy *non-inferiority*, ponieważ górna granica przedziału ufności była bliska tej założonej jednak nieznacznie ją przekroczyła.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Zmiana wartości dziennego ciśnienia śródgałkowego względem wartości początkowej dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		MD (95% CI)*	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja ITT								
<i>Uusitalo 2010</i>	Zmiana wartości dziennego ciśnienia śródgałkowego względem wartości początkowej [mmHg]	24 mies.	-7,1 (b/d)#	269	-7,7 (b/d)##	264	0,6 (b/d; b/d)*,^	NIE**

*wartość wskazana przez autorów badania (analiza ANOVA) wynosiła 0,95 (b/d; 1,38)

^wartość dla analizy ANCOVA wynosiła 1,20 (b/d; 1,52)

**w badaniu przyjęto hipotezę *non-inferiority* dla tego punktu końcowego. Hipoteza ta została potwierdzona w przypadku analizy ANOVA (natomiast nie dla ANCOVA), gdyż zgodnie z założeniem granica górnego przedziału ufności mogła wynosić maks. 1,5 mmHg

#redukcja względem wartości początkowej o 29,1%

##redukcja względem wartości początkowej o 32,2%

Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące wartości końcowej dziennego ciśnienia śródgałkowego uzyskane przez chorych po 24 miesiącach leczenia, przy czym należy podkreślić, że dane te należy traktować z ostrożnością ze względu na ryzyko oszacowań wynikające z wykorzystania do analizy danych odczytywanych z wykresu.

W odniesieniu do analizy dziennego ciśnienia śródgałkowego przeprowadzonej po 24 miesiącach na podstawie badania *Uusitalo 2010*, wykazano istotną statystycznie przewagę latanoprostu nad analizowaną interwencją. Autorzy badania wskazują jednak, że różnica nie ma dużego znaczenia klinicznego. Dla wnioskowania na temat skuteczności terapii kluczowe jest uzyskanie przez chorych docelowych wartości IOP. Istotnym jest również, że dane wykorzystane do przeprowadzenia tej analizy zostały odczytane z wykresu, więc cechują się znacznie niższą wiarygodnością niż te przedstawione dla pierwszorzędowego punktu końcowego.

W przypadku analizy dla populacji zgodnej z protokołem badania szacowana różnica między grupami nie była istotna statystycznie i wynosiła po 42 i 43 dniach terapii 0,056 mmHg (95% CI -1,497 do 1,608 mmHg, p=0,942) według analizy RMANOVA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Średnia wartość dziennego ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS		TAF		LAT		MD (95% CI)	IS
		Ogółem	Godz.	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Traverso 2010</i>	Dzienne ciśnienie śródgałkowe [mmHg]	6 tyg.	8.00	17,14 (3,08)	18	17,17 (2,54)	18	-0,03 (-1,87; 1,81)	NIE
			12.00	16,78 (2,65)	18	15,72 (1,86)	18	1,06 (-0,44; 2,56)	NIE
			16.00	17,36 (2,50)	18	16,92 (2,44)	18	0,44 (-1,17; 2,05)	NIE
			20.00	17,42 (2,56)	18	17,72 (2,56)	18	-0,30 (-1,97; 1,37)	NIE
		6 tyg. 1 d.	8.00	18,83 (2,58)	18	19,22 (2,59)	18	-0,39 (-2,08; 1,30)	NIE
			20.00	19,47 (3,05)	18	19,92 (2,55)	18	-0,45 (-2,29; 1,39)	NIE
<i>Uusitalo 2010</i>		24 mies.	17,3 (3,44)*	269	16,2 (2,61)*	264	1,10 (0,58; 1,62)	TAK	

*dane odczytane z wykresu

4.1.2. Odpowiedź na leczenie

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem TAF i LAT definiowanej jako redukcja IOP o odpowiednio co najmniej 15%, 20%, 25% oraz 30%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja IOP									
<i>Traverso 2010</i>	≥15%	6 tyg.	16 (88,9)	18	15 (83,3)	18	1,60 (0,23; 10,94)	0,06 (-0,17; 0,28)	NIE
	≥20%		14 (77,8)	18	9 (50,0)	18	3,50 (0,83; 14,85)	0,28 (-0,02; 0,58)	NIE
	≥25%		10 (55,6)	18	9 (50,0)	18	1,25 (0,34; 4,64)	0,06 (-0,27; 0,38)	NIE
	≥30%		9 (50,0)	18	8 (44,4)	18	1,25 (0,34; 4,64)	0,06 (-0,27; 0,38)	NIE

4.2. Ocena bezpieczeństwa TAF względem LAT

Ocena bezpieczeństwa TAF względem LAT została wykonana w oparciu o wyniki 5 badań randomizowanych:

- *El Hajj Moussa 2018*;
- *Fogagnolo 2015*;
- *Mastropasqua 2013*;
- *Traverso 2010*;
- *Uusitalo 2010*.

Na podstawie badań dotyczących porównania tafluprostu bez środka konserwującego względem tafluprostu ze środkiem konserwującym wykazano na poziomie APD, że produkty te cechują się porównywalną skutecznością, natomiast mogą różnić się pod względem bezpieczeństwa w zależności od obecności środka konserwującego stąd zdecydowano o przedstawieniu wyników dotyczących bezpieczeństwa uwzględniając obecność środka konserwującego w produkcie zawierającym tafluprost.

Badania *El Hajj Moussa 2018* oraz *Mastropasqua 2013* dotyczą porównania tafluprostu bez środka konserwującego względem latanoprostu z konserwantem, natomiast badania *Traverso 2010* i *Uusitalo 2010* zostały przeprowadzone dla porównania tafluprostu ze środkiem konserwującym względem latanoprostu z konserwantem.

Dodatkowo przedstawiono również wyniki porównawczej oceny skuteczności TAF względem LAT w populacji NTG na podstawie randomizowanego, prospektywnego, krzyżowego badania *Ikeda 2016* (w badaniu nie przedstawiono danych na temat obecności konserwantu w produkcie zawierającym tafluprost). Wyniki przedstawiono dla pierwszych 12 tygodni, w których osoby uczestniczące w badaniu otrzymywały jedynie TAF lub LAT.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- ocena zaburzeń powierzchni oka;
- wyniki badania za pomocą mikroskopii konfokalnej;

- zwiększona pigmentacja tęczówki;
- BCVA;
- parametry laboratoryjne;
- dyskomfort związany z zakraplaniem oczu;
- stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.2.1. Zgony

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy TAF i LAT w odniesieniu do częstości występowania zgonów zarówno w czasie 6 tygodni, jak i 24 miesięcy terapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Częstość występowania zgonów dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Traverso 2010</i>	Zgon	6 tyg.	0 (0,0)	19	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
<i>Uusitalo 2010*</i>		24 mies.	3 (1,1)	264	3 (1,1)	264	1,00 (0,20; 5,00)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

*żaden ze zgonów nie został uznany za związany z zastosowanym leczeniem

4.2.2. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych, z uwzględnieniem rozkładu działań niepożądanych ze względu na stopień nasilenia analizowano na podstawie 2 badań randomizowanych: *El Hajj Moussa 2010*, dotyczącego stosowania TAF bez środka konserwującego oraz *Uusitalo 2010*, w którym ocenie poddano tafluprost z konserwantem. W wyniku porównania TAF względem LAT nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego z poddanych ocenie działań niepożądanych.

W badaniu *Traverso 2010* wskazano, że jedynym niezwiązanym z narządem wzroku działaniem niepożądany wynikającym prawdopodobnie ze stosowanej terapii był jeden przypadek bólu głowy w grupie leczonej latanoprostem (wynik nieujęty w tabeli).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Čzęstość występowania działań niepożądanych dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane*^										
<i>Uusitalo 2010</i>	Działania niepożądane inne niż związane z narządem wzroku	Ogółem	24 mies.	8 (3,0)	264	7 (2,7)	264	1,15 (0,41; 3,21)	0,004 (-0,02; 0,03)	NIE
Zaburzenia oka										
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Orbitopatia związana ze stosowaniem prostaglandyn	Ogółem	6 mies.	0 (0,0)	18	0 (0,0)	14	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,12; 0,12)	NIE
<i>Uusitalo 2010</i>	Zwiększenie długości rzęś	Ogółem	24 mies.	17 (6,4)	264	11 (4,2)	264	1,58 (0,73; 3,45)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
		Łagodny		13 (4,9)		8 (3,0)		1,66 (0,68; 4,07)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
		Umiarkowany		4 (1,5)		2 (0,8)		2,02 (0,37; 11,10)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Čiężki		0 (0,0)		1 (0,4)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
	Podrażnienie oka	Ogółem		14 (5,3)		14 (5,3)		1,00 (0,47; 2,14)	0,0000 (-0,04; 0,04)	NIE
		Łagodny		10 (3,8)		11 (4,2)		0,91 (0,38; 2,17)	-0,004 (-0,04; 0,03)	NIE
		Umiarkowany		4 (1,5)		3 (1,1)		1,34 (0,30; 6,04)	0,004 (-0,02; 0,02)	NIE
		Čiężki		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
	Zmiana barwy rzęs	Ogółem		13 (4,9)		10 (3,8)		1,32 (0,57; 3,06)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Łagodny		8 (3,0)		7 (2,7)		1,15 (0,41; 3,21)	0,004 (-0,02; 0,03)	NIE
		Umiarkowany		5 (1,9)		3 (1,1)		1,68 (0,40; 7,10)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Ciężki		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
	Ból oka	Ogółem		15 (5,7)		7 (2,7)		2,21 (0,89; 5,52)	0,03 (-0,004; 0,06)	NIE
		Łagodny		11 (4,2)		6 (2,3)		1,87 (0,68; 5,13)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
		Umiarkowany		4 (1,5)		1 (0,4)		4,05 (0,45; 36,44)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Ciężki		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
	Przekrwienie oka	Ogółem		14 (5,3)		7 (2,7)		2,06 (0,82; 5,18)	0,03 (-0,01; 0,06)	NIE
		Łagodny		8 (3,0)		4 (1,5)		2,03 (0,60; 6,83)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
		Umiarkowany		5 (1,9)		3 (1,1)		1,68 (0,40; 7,10)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Ciężki		1 (0,4)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zaćma**	Ogółem		8 (3,0)		10 (3,8)		0,79 (0,31; 2,04)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
		Łagodny		2 (0,8)		4 (1,5)		0,50 (0,09; 2,73)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
		Umiarkowany		6 (2,3)		5 (1,9)		1,20 (0,36; 4,00)	0,004 (-0,02; 0,03)	NIE
		Ciężki		0 (0,0)		1 (0,4)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
	Przekrwienie spojówek	Ogółem		11 (4,2)		4 (1,5)		2,83 (0,89; 8,99)	0,03 (-0,002; 0,05)	NIE
		Łagodny		9 (3,4)		4 (1,5)		2,29 (0,70; 7,54)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
		Umiarkowany		2 (0,8)		0 (0,0)		7,42 (0,46; 118,90)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
		Ciężki		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
	Suchość oka	Ogółem		7 (2,7)		5 (1,9)		1,41 (0,44; 4,50)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
		Łagodny		4 (1,5)		5 (1,9)		0,80 (0,21; 3,00)	-0,004 (-0,03; 0,02)	NIE
		Umiarkowany		3 (1,1)		0 (0,0)		7,45 (0,77; 71,89)	0,01 (-0,003; 0,03)	NIE
		Ciężki		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
	Świąd oka	Ogółem		6 (2,3)		3 (1,1)		2,02 (0,50; 8,18)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Łagodny		6 (2,3)		3 (1,1)		2,02 (0,50; 8,18)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Umiarkowany		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
		Ciężki		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
	Pogrubienie rzęs	Ogółem		5 (1,9)		4 (1,5)		1,25 (0,33; 4,73)	0,004 (-0,02; 0,03)	NIE
		Łagodny		2 (0,8)		1 (0,4)		2,01 (0,18; 22,28)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
		Umiarkowany		3 (1,1)		3 (1,1)		1,00 (0,20; 5,00)	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
		Ciężki		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
	Obrzęk powieki	Ogółem		5 (1,9)		4 (1,5)		1,25 (0,33; 4,73)	0,004 (-0,02; 0,03)	NIE
		Łagodny		2 (0,8)		2 (0,8)		1,00 (0,14; 7,15)	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
		Umiarkowany		3 (1,1)		2 (0,8)		1,51 (0,25; 9,09)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
		Ciężki		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
	Przebarwienie tęczęwki	Ogółem		4 (1,5)		4 (1,5)		1,00 (0,25; 4,04)	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
		Łagodny		3 (1,1)		2 (0,8)		1,51 (0,25; 9,09)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
		Umiarkowany		1 (0,4)		2 (0,8)		0,50 (0,04; 5,53)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
		Ciężki		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
	Ubytek pola widzenia	Ogółem		5 (1,9)		3 (1,1)		1,68 (0,40; 7,10)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Łagodny		3 (1,1)		2 (0,8)		1,51 (0,25; 9,09)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
		Umiarkowany		2 (0,8)		1 (0,4)		2,01 (0,18; 22,28)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
		Ciężki		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
	Uczucie ciała obcego	Ogółem		2 (0,8)		5 (1,9)		0,40 (0,08; 2,06)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Łagodny		2 (0,8)		4 (1,5)		0,50 (0,09; 2,73)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Umiarkowany		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
		Ciężki		0 (0,0)		1 (0,4)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE

*zdarzenia na pewno, prawdopodobnie lub możliwie związane z leczeniem

**korowa, jądrowa i podtorebkowa

^zgłaszane u ponad 5 chorych

4.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Analiza częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z narządem wzroku przeprowadzona na podstawie wyników pochodzących z badań *Traverso 2010* i *Uusitalo 2010* nie wykazała znamiennej różnicy statystycznie między grupami.

W badaniu *Uusitalo 2010* autorzy badania wskazali, iż wszystkie pozostałe (inne niż wskazane w tabeli) ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu (26 zdarzeń w grupie TAF i 25 zdarzeń w grupie kontrolnej) były to zdarzenia inne niż związane z narządem wzroku i zostały uznane za niezwiązane z leczeniem lub mało prawdopodobnie były związane ze stosowaną terapią.

Z kolei w badaniu *Traverso 2010* autorzy badania wskazali, iż 1 ciężkie zdarzenie niepożądane (otwór w plamce żółtej / torbiel), wystąpiło u chorego otrzymującego w trakcie badania tafluprost, u którego zmieniono terapię na latanoprost po 43. dniu badania. Zdarzenie niepożądane zostało uznane za niezwiązane ze stosowaną terapią i miało łagodny stopień nasilenia.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 16.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z narządem wzroku dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Traverso 2010</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z narządem wzroku	6 tyg. 1d.	1 (2,6)	19	0 (0,0)	19	7,39 (0,15; 372, 38)	0,05 (-0,08; 0,19)	NIE
<i>Uusitalo 2010</i>		24 mies.	3 (1,1)	264	1 (0,4)	264	3,02 (0,31; 29,25)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE

4.2.4. Zdarzenia niepożądane

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy TAF i LAT w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych innych niż związane z narządem wzroku ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z narządem wzroku ogółem oraz poszczególnych zaburzeń odnotowanych w obrębie narządu wzroku. Znamiennej statystycznie, niższą częstość występowania zwiększonego wzrostu rzęs

odnotowano w grupie TAF bez środka konserwującego w porównaniu z LAT ze środkiem konserwującym w czasie 6 miesięcy.

W badaniach *Traverso 2010* oraz *Uusitalo 2010* wskazano, iż nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w zakresie stopnia nasilenia czy przyczyny wystąpienia zdarzeń niepożądanych innych niż związanych z narządem wzroku.

W badaniu *Traverso 2010* przedstawiono częstości występowania zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem ich stopnia nasilenia. Poszczególne zaburzenia w obrębie narządu wzroku występowały w obydwu grupach chorych z niewielką częstością. Ze względu na fakt, iż nie przedstawiono ich w postaci liczby chorych z poszczególnymi zdarzeniami, odstąpiono od ich prezentacji w formie tabelarycznej.

W badaniu *Fogagnolo 2015* wskazano, iż w trakcie trwania badania nie zaobserwowano żadnych istotnych zdarzeń niepożądanych oraz nie odnotowano ich również w okresie po zakończeniu badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy		OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95%CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem											
<i>Traverso 2010</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem		6 tyg.	6 (31,6)	19	7 (36,8)	19	0,79 (0,21; 3,03)	-0,05 (-0,35; 0,25)	n/d	NIE
<i>Mastropasqua 2013</i>			6 mies.	2 (13,3)	15	0 (0,0)	15	7,94 (0,47; 133,26)	0,13 (-0,06; 0,33)	n/d	NIE
<i>Uusitalo 2010</i>			24 mies.	176 (66,7)	264	162 (61,4)	264	1,26 (0,88; 1,80)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane inne niż związane z narządem wzroku ogółem											
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Zdarzenie niepożądane inne niż związane z narządem wzroku	Reaktywacja opryszczki	6 mies.	0 (0,0)	18	1 (7,1)	14	0,10 (0,002; 5,29)	-0,07 (-0,24; 0,10)	n/d	NIE
<i>Uusitalo 2010</i>	Zdarzenia niepożądane inne niż związane z narządem wzroku ogółem		24 mies.	133 (50,4)	264	114 (43,2)	264	1,34 (0,95; 1,88)	0,07 (-0,01; 0,16)	n/d	NIE
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Zdarzenia niepożądane inne niż związane z narządem wzroku o ciężkim nasileniu	Ostra alergja	6 mies.	0 (0,0)	18	0 (0,0)	14	Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
		Obrzęk naczynioruchowy		0 (0,0)	18	0 (0,0)	14	Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane związane z narządem wzroku ogółem											
<i>Uusitalo 2010</i>	Zdarzenia niepożądane związane z narządem wzroku ogółem		24 mies.	127 (48,1)	264	117 (44,3)	264	1,16 (0,83; 1,64)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia oka											

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95%CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Przekrwienie spojówek	6 mies.	9 (50,0)	18	5 (35,7)	14	1,80 (0,43; 7,53)	0,14 (-0,20; 0,48)	n/d	NIE
<i>Mastropasqua 2013</i>	Przekrwienie spojówek o łagodnym stopniu nasilenia	6 mies.	2 (13,3)	15	0 (0,0)	15	7,94 (0,47; 133,26)	0,13 (-0,06; 0,33)	n/d	NIE
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Powierzchowne zapalenie rogówki	6 mies.	3 (16,7)	18	4 (28,6)	14	0,50 (0,09; 2,73)	-0,12 (-0,41; 0,17)	n/d	NIE
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Folikularne zapalenie spojówek	6 mies.	5 (27,8)	18	4 (28,6)	14	0,96 (0,20; 4,54)	-0,01 (-0,32; 0,31)	n/d	NIE
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Przebarwienie tęczęwki	6 mies.	0 (0,0)	18	2 (14,3)	14	0,09 (0,01; 1,61)	-0,14 (-0,34; 0,06)	n/d	NIE
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Pogrubienie rzęs	6 mies.	0 (0,0)	18	4 (28,6)	14	0,08 (0,01; 0,64)	-0,29 (-0,53; -0,04)	4 (2; 25)	TAK

4.2.5. Ocena zaburzeń powierzchni oka

4.2.5.1. Ocena OSDI

W badaniach *El Hajj Moussa 2018* oraz *Mastropasqua 2013* subiektywna ocena tolerancji stosowanych leków została wykonana w oparciu o wyniki w skali oceny choroby powierzchni oka, OSDI (ang. *Ocular Surface Disease Index*), po 6 miesiącach leczenia. Wynik uzyskany w skali OSDI zawiera się w zakresie od 0 do 100. Im wyższy wynik tym wyższe nasilenie choroby powierzchni oka. W obydwu badaniach chorzy stosowali TAF bez konserwantu.

W wyniku metaanalizy wyników tych badań wykazano znamiennej statystycznie przewagę TAF PF nad LAT z BAK w odniesieniu do nasilenia choroby powierzchni oka ocenianej w skali OSDI. W grupie badanej nasilenie choroby było znacząco niższe.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli a dodatkowo rysunek przedstawiający wynik metaanalizy przedstawiono w załączniku 15.1.

Tabela 18.
Średnia wartość oceny OSDI dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF-PF		LAT		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	OSDI	6 mies.	25,60 (6,25)	18	32,13 (24,10)	14	-6,53 (-19,48; 6,42)	NIE
<i>Mastropasqua 2013*</i>			5,85 (4,18)	15	12,75 (4,8)	15	-6,90 (-10,12; -3,68)	TAK
Wynik metaanalizy badań <i>El Hajj Moussa 2018</i> i <i>Mastropasqua 2013</i>			n/d	33	n/d	29	-6,88 (-10,00; -3,75)	TAK

*w badaniu podano informację, że wyniki uzyskane przez chorych w grupie badanej i kontrolnej odzwierciedlają umiarkowane nasilenie choroby powierzchni oka

4.2.5.2. Ocena stabilności filmu łzowego

Analiza danych dotyczących średniego czasu przzerwania filmu łzowego (TBUT, ang. *tear break-up-time*) nie wykazała istnienia istotnych statystycznie różnic pomiędzy TAF i LAT dla wszystkich poddanych ocenie okresów obserwacji.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli a dodatkowo rysunek przedstawiający wynik metaanalizy przedstawiono w załączniku 15.1.

Tabela 19.
Średni czas przzerwania filmu łzowego dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N*	Średnia (SD)	N*		
<i>Fogagnolo 2015</i>	Czas przzerwania filmu łzowego [s]	3 mies.	7,6 (2,6)	32	7,1 (2,8)	35	0,50 (-0,79; 1,79)	NIE
<i>Fogagnolo 2015</i>		6 mies.	7,8 (2,9)	32	7,5 (2,5)	35	0,30 (-1,00; 1,60)	NIE
<i>Mastropasqua 2013</i>			12,12 (2,41)	15	10,18 (1,47)	15	1,94 (0,51; 3,37)	TAK
Wynik metaanalizy badań <i>Fogagnolo 2015</i> i <i>Mastropasqua 2013</i>			n/d	47	n/d	50	1,09 (-0,51; 2,70)	NIE
<i>Fogagnolo 2015</i>			9 mies.	7,1 (2,7)	32	7,1 (2,9)	35	0,00 (-1,34; 1,34)
<i>Fogagnolo 2015</i>		12 mies.	7,3 (3,1)	32	7,0 (3,7)	35	0,30 (-1,33; 1,93)	NIE

*liczba oczu

4.2.5.3. Test Schirmera

Na podstawie badań *Fogagnolo 2015* oraz *Mastropasqua 2013* przeprowadzono analizę średnich wartości uzyskanych przez chorych w teście Schirmera (test stosowany w celu oceny całkowitej ilości wydzielanych łez pomocny w diagnostyce zespołu suchego oka).

Analiza wyników dla 3, 6, 9 i 12 miesięcy wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli a dodatkowo rysunek przedstawiający wynik metaanalizy przedstawiono w załączniku 15.1.

Tabela 19.
Średnie wartości uzyskane w teście Schirmera dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		MD (95% CI)	IS	
			Średnia (SD)	N*	Średnia (SD)	N*			
<i>Fogagnolo 2015</i>	Test Schirmera [mm]	3 mies.	15,7 (10,7)	32	15,9 (9,6)	35	-0,20 (-5,08; 4,68)	NIE	
<i>Fogagnolo 2015</i>		6 mies.		14,3 (10,4)	32	18,1 (8,9)	35	-3,80 (-8,46; 0,86)	NIE
<i>Mastropasqua 2013</i>				15,87 (1,66)	15	14 (2,19)	15	1,87 (0,48; 3,26)	TAK
Wynik metaanalizy badań <i>Fogagnolo 2015</i> i <i>Mastropasqua 2013</i>				n/d	47	n/d	50	-0,51 (-6,00; 4,97)	NIE
<i>Fogagnolo 2015</i>			9 mies.	17,8 (10,3)	32	17,8 (8,8)	35	0,00 (-4,61; 4,61)	NIE
<i>Fogagnolo 2015</i>		12 mies.	16,9 (10,9)	32	18,0 (10,1)	35	-1,10 (-6,15; 3,95)	NIE	

4.2.5.4. Zaczerwienienie spojówek

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany wyniku w skali dotyczącej oceny przekrwienia (w badaniu *Traverso 2010*) / zaczerwienienia (w badaniu *Uusitalo 2010*) spojówek na podstawie badań dotyczących porównania TAF względem LAT (obydwa stosowane z konserwantami).

W badaniu *Traverso 2010* wskazano, że w czasie trwania leczenia u większości chorych w każdej grup nie odnotowano przekrwienia spojówek. Największy wzrost średniej liczby chorych z przekrwieniem spojówek nastąpił w dniu 7. badania. Większość przypadków została określona jako łagodna i została sklasyfikowana w 5-cio stopniowej skali (0-5) jako wartość poniżej 1. Największy wzrost zdefiniowany jako zmiana o 2 punkty na skali nasilenia wystąpił u 3 chorych z obu grup. Po dniu 7. badania przekrwienie spojówek było bardziej widoczne w grupie LAT. Do momentu zakończenia badania zaczerwienienie spojówek powróciło do poziomu wyjściowego. Różnice pomiędzy grupami nie zostały uznane za istotne statystycznie.

W badaniu *Uusitalo 2010* w trakcie leczenia u większości chorych w każdej grup nie odnotowano zaczerwienienia spojówek lub miało ono łagodny stopień nasilenia. Jeśli pogorszenie było obserwowane (≥ 1 punkt na skali nasilenia), to głównie w 2. tygodniu a różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W 24. miesiącu terapii średni wzrost

wyniku na skali oceniającej zaczerwienienie spojówek (gdzie 0 oznacza wartość prawidłową, a 4 zaczerwienienie o bardzo ciężkim stopniu nasilenia) wynosił poniżej 0,2 punktu w obu grupach (p-wartość wynosiła 0,830).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 21.

Zmiana wyniku na skali oceniającej zaczerwienienie spojówek względem wartości początkowej dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		MD (95% CI)*	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Traverso 2010</i>	Zmiana wyniku na skali oceniającej przekrwienie / zaczerwienienie spojówek względem wartości początkowej	6 tyg. 1d.	0,0* (b/d)	19	0,2* (b/d)	19	0,2 (b/d; b/d)	NIE**
<i>Uusitalo 2010</i>		24 mies.	0,12* (0,81)^	264	0,16* (0,65)	264	-0,04 (-0,17; 0,09)	NIE

*odczytano z wykresu

**informacja przedstawiona przez autorów badania

^SD obliczono na podstawie wartości SE odczytanej z wykresu

Na podstawie badania *Ikeda 2016*, dotyczącego populacji chorych na NTG po 12 tygodniach leczenia, średnia ocena dotycząca przekrwienia spojówek wynosiła 1,1 pkt wśród chorych stosujących TAF i 0,9 pkt w grupie stosującej LAT. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.

Przekrwienie spojówek dla porównania TAF względem LAT (populacja NTG)

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N*	Średnia (SD)	N*		
<i>Ikeda 2016</i>	Przekrwienie spojówek [pkt]	12 tyg.	1,1 (0,6)	15	0,9 (0,3)	15	0,20 (-0,14; 0,54)	NIE

*liczba oczu

4.2.5.5. Ocena nabłonka rogówki

W badaniu *Ikeda 2016*, dotyczącym chorych na NTG po 12 tygodniach leczenia, średnia ocena dotycząca skali oceny nabłonka rogówki (ang. *corneal epitheliopathy score*) wynosiła 0,7 pkt wśród chorych stosujących TAF i 0,7 pkt w grupie stosującej LAT. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Ocena nabłonka rogówki dla porównania TAF względem LAT (populacja NTG)

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N*	Średnia (SD)	N*		
<i>Ikeda 2016</i>	Ocena nabłonka rogówki [pkt]	12 tyg.	0,7 (1,0)	15	0,7 (1,0)	15	0,0000 (-0,72; 0,72)	NIE

*liczba oczu

4.2.6. Wyniki badania za pomocą mikroskopii konfokalnej

W badaniu *Fogagnolo 2015* wszyscy chorzy leczeni latanoprostem, którzy w momencie przeprowadzenia pomiarów początkowych nie wykazywali obecności rozgałęzień nerwów przypodstawnych (ang. *sub-basal nerve branching*) rozwinęli system rozgałęzień między 9 a 12 miesiącem terapii. Efektu tego nie obserwowano w grupie stosującej tafluprost w czasie 12 miesięcy. Żaden z chorych, który w momencie przeprowadzenia pomiaru początkowego nie wykazał powstawania „paciorków” (ang. *beading*) oraz był leczony latanoprostem, nie rozwinął ich do końca badania. W grupie stosującej tafluprost proces ten odnotowano u 75% chorych, którzy nie wykazywali go na etapie początkowym ($p = 0,05$). Stosowanie zarówno tafluprostu, jak i latanoprostu było związane z aktywacją keratocytów przedniej stromy (ang. *anterior stromal keratocytes*), zmiana poziomu ich aktywacji w porównaniu do wartości początkowej była istotna statystycznie po 3 miesiącach stosowania latanoprostu ($p = 0,02$) i po 6 miesiącach stosowania tafluprostu ($p = 0,04$). Zaobserwowano również niewielki i nieistotny statystycznie wzrost gęstości komórek dendrytycznych w czasie trwania leczenia.

Dane uzyskane z badania *Mastropasqua 2013* wskazują na znamiennej statystycznie przewagę tafluprostu bez środka konserwującego nad latanoprostem ze środkiem konserwującym w zakresie gęstości komórek kubkowych spojówki. Im mniejsza gęstość komórek kubkowych tym wyższa niestabilność filmu łzowego, a także wydłużenie czasu przerwania filmu łzowego [*Groblewska 2014, Wytyczne PTO 2018*]. Istotnym jest, że znacząca przewaga TAF nad LAT została wykazana na podstawie pomiarów przeprowadzonych dwoma metodami, tj. LSCM i IC.

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy TAF i LAT odnotowano również w odniesieniu do gęstości włókien w kadrze, wskazującą na wyższe wyniki w grupie LAT.

W badaniu *Traverso 2010* wskazano jedynie, iż żadna z terapii nie wpływała na wyniki badań biomikroskopowych powiek, rogówki, komory przedniej oka, tęczówki, soczewki i ciała szklistego.

Z kolei na podstawie badania *Uusitalo 2010* stwierdzono, że wyniki uzyskane dla TAF i LAT były porównywalne.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Średnie wartości pomiarów mikroskopii konfokalnej dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy		OBS	TAF		LAT		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Mastropasqua 2013</i>	Gęstość komórek kubkowych spojówki [liczba komórek/mm ²] ^^	LSCM*	6 mies.	282,8 (47,69) [^]	15	227,55 (26,13)	15	55,25 (27,73; 82,77)	TAK
		IC**		237,96 (52,12) [^]	15	156,06 (16,68)	15	81,90 (54,21; 109,59)	TAK
<i>Fogagnolo 2015</i>	Gęstość nabłonka, [liczba komórek/mm ²]		12 mies.	6051 (886)	32	5848 (726)	35	203,00 (-186,98; 592,98)	NIE
	Gęstość włókien w kadrze			4,0 (1,6)	32	4,8 (1,7)	35	-0,80 (-1,59; -0,01)	TAK
	Gęstość komórek dendrytycznych w kadrze			7,2 (5,3)	32	9,3 (7,6)	35	-2,10 (-5,22; 1,02)	NIE

*konfokalna skaningowa mikroskopia laserowa (ang. *laser scanning confocal microscopy*)

**cytologia odciskowa (ang. *impression cytology*)

[^]p<0,001 względem wartości początkowej

^{^^}ang. *goblet cells density*

W odniesieniu do większości pomiarów mikroskopowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Znamienne statystycznie rzadziej stwierdzano u chorych poddanych terapii tafluprostem obecność subbazaalnych zgrubień nerwów („paciorków”) (ang. *sub-basal nerve beading*) oraz obecność układu rozgałęzień.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Średnie wartości pomiarów mikroskopii konfokalnej dla porównania TAF względem LAT (cd.)

Badanie	Punkt końcowy		OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Fogagnolo 2015	Powierzchnowe punkcikowate zapalenie rogówki		12 mies.	3 (9,4)	32	1 (2,9)	35	3,52 (0,35; 35,67)	0,07 (-0,05; 0,18)	n/d	NIE
	Współczynnik odbicia nerwu subbazalnego (ang. <i>sub-basal nerve reflectivity</i>)	Stopień 0	12 mies.	0 (0,0)	32	0 (0,0)	35	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Stopień 1		3 (9,4)	32	3 (8,6)	35	1,10 (0,21; 5,90)	0,01 (-0,13; 0,15)	n/d	NIE
		Stopień 2		12 (37,5)	32	9 (25,7)	35	1,73 (0,61; 4,92)	0,12 (-0,10; 0,34)	n/d	NIE
		Stopień 3		11 (34,4)	32	16 (45,7)	35	0,62 (0,23; 1,67)	-0,11 (-0,35; 0,12)	n/d	NIE
		Stopień 4		6 (18,8)	32	7 (20,0)	35	0,92 (0,27; 3,11)	-0,01 (-0,20; 0,18)	n/d	NIE
	Obecność subbazalnej krętości nerwu (ang. <i>sub-basal nerve tortuosity</i>)	Stopień 0	12 mies.	0 (0,0)	32	0 (0,0)	35	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Stopień 1		3 (9,4)	32	1 (2,9)	35	3,52 (0,35; 35,67)	0,07 (-0,05; 0,18)	n/d	NIE
		Stopień 2		7 (21,9)	32	9 (25,7)	35	0,81 (0; 2,6; 2; 50)	-0,04 (-0,24; 0,17)	n/d	NIE
		Stopień 3		10 (31,3)	32	17 (48,6)	35	0,48 (0,18; 1,31)	-0,17 (-0,40; 0,06)	n/d	NIE
		Stopień 4		12 (37,5)	32	8 (22,9)	35	2,02 (0,70; 5,88)	0,15 (-0,07; 0,36)	n/d	NIE
	Obecność subbazalnych zgrubień nerwów („paciorków”) (ang. <i>sub-basal nerve beading</i>)		12 mies.	24 (75,0)	32	33 (94,3)	35	0,18 (0,04; 0,93)	-0,19 (-0,36; -0,02)	6 (3; 50)	TAK

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Obecność aktywacji keratocytów przedniej stromy (ang. <i>presence of activation of the anterior stromal keratocytes</i>)	12 mies.	27 (84,4)	32	28 (80,0)	35	1,35 (0,38; 4,78)	0,04 (-0,14; 0,23)	n/d	NIE
	Układ rozgałęzień (ang. <i>branching pattern</i>)	12 mies.	27 (84,4)	32	35 (100)	35	0,07 (0,004; 1,33)	-0,16 (-0,29; -0,02)	7 (4; 50)	TAK

4.2.7. Zwiększona pigmentacja tęczówki

Autorzy badania *Uusitalo 2010* wskazali, iż wśród chorych niestosujących uprzednio analogów prostaglandyn, nieznacznie częściej w grupie stosującej LAT występowała zwiększona pigmentacja tęczówki o ciężkim stopniu nasilenia. Jak wskazują autorzy badania ogółem różnica między grupami w zakresie pigmentacji tęczówki po 24 miesiącach terapii nie była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,848). Analiza wyników wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zarówno zwiększonej pigmentacji ogółem, jak również w odniesieniu do nasilenia łagodnego, umiarkowanego oraz ciężkiego.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.

Zwiększona pigmentacja tęczówki w podgrupie chorych wcześniej niepoddanych terapii prostaglandynami dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)*	N	n (%)*	N			
Zwiększona pigmentacja tęczówki									
<i>Uusitalo 2010</i>	Ogółem	24 mies.	46 (27,9)	165	49 (29,3)	167	0,93 (0,58; 1,50)	-0,01 (-0,11; 0,08)	NIE
	Nasilenie łagodne		21 (12,7)	165	23 (13,8)	167	0,91 (0,48; 1,72)	-0,01 (-0,08; 0,06)	NIE
	Nasilenie umiarkowane		18 (10,9)	165	15 (9,0)	167	1,24 (0,60; 2,55)	0,02 (-0,05; 0,08)	NIE
	Nasilenie ciężkie		6 (3,6)	165	11 (6,6)	167	0,54 (0,19; 1,48)	-0,03 (-0,08; 0,02)	NIE

*liczbę chorych obliczono na podstawie odsetków odczytanych z wykresu

4.2.8. BCVA

W badaniu *Uusitalo 2010* wykazano, iż w każdej z grup po 24 miesiącach terapii nie wykazano istotnych zmian w zakresie pola widzenia względem wartości początkowych.

Z kolei autorzy badania *Traverso 2010* wskazali, że wyniki oceniające ostrość wzroku (LogMAR) pozostały stabilne przez cały czas trwania badania w obu grupach.

Wyniki badania *Uusitalo 2010* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Częstość występowania zmiany logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA⁸ o 0,2 względem wartości początkowej dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Uusitalo 2010</i>	Zmiana logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA ⁸ o 0,2 względem wartości początkowej	24 mies.	30 (11,4)	264	37 (14,0)	264	0,79 (0,47; 1,32)	-0,03 (-0,08; 0,03)	NIE

⁸ ang. *best-corrected visual acuity* – najlepsza skorygowana ostrość wzroku

4.2.9. Parametry laboratoryjne

W badaniu *Uusitalo 2010* oraz *Traverso 2010* w czasie trwania badania nie odnotowano istotnych klinicznie zmian ciśnienia krwi lub tętna.

Autorzy badania *Uusitalo 2010* wskazali również, że w przypadku parametrów laboratoryjnych nie odnotowano istotnych klinicznie zmian do 12 miesiąca badania.

4.2.10. Dyskomfort związany z zakraplaniem oczu

Autorzy badania *Traverso 2010* wskazali, iż częstość występowania dyskomfortu związanego z podawaniem kropli była podobna w obu grupach (21,1% chorych z każdej grupy odczuwało dyskomfort, w grupie stosującej tafluprost 3 osoby opisały dyskomfort jako łagodny, 1 jako umiarkowany. W grupie stosującej latanoprost dyskomfort został opisany jako łagodny przez 2 chorych i jako umiarkowany przez 2 chorych).

Autorzy badania *Uusitalo 2010* wskazali, iż częstość występowania dyskomfortu związanego z podawaniem kropli była podobna w obu grupach (p-wartość wynosiła 0,402). Odsetek chorych wolnych od dyskomfortu związanego z podawaniem kropli do oczu wynosił 75-80%.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Dyskomfort związany z zakraplaniem oczu dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OB S	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Dyskomfort związany z zakraplaniem oczu									
<i>Traverso 2010</i>	Ogółem	6 tyg.	4 (21,1)	19	4 (21,1)	19	1,00 (0,21; 4,76)	0,00 (-0,26; 0,26)	NIE
	Łagodny		3 (15,8)	19	2 (10,5)	19	1,59 (0,23; 10,82)	0,05 (-0,16; 0,27)	NIE
	Umiarkowany		1 (5,3)	19	2 (10,5)	19	0,47 (0,04; 5,70)	-0,05 (-0,22; 0,12)	NIE

4.2.11. Stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych

W badaniu *Fogagnolo 2015* wskazano, iż odsetek chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*) wynosił 96%.

5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF względem TRAW na podstawie badań randomizowanych

5.1. Ocena skuteczności TAF względem TRAW

Ocena skuteczności tafluprostu PF względem trawoprostu zawierającego środek konserwujący została przeprowadzona na podstawie badania *El Hajj Moussa 2018*.

Analiza została przeprowadzona na podstawie oceny:

- średniej wartości ciśnienia śródgałkowego;
- odpowiedzi na leczenie.

Dane przedstawiono w poniższych rozdziałach.

5.1.1. Ciśnienie śródgałkowe

5.1.1.1. Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego

Wyniki analizy statystycznej wyników uzyskanych w badaniu *El Hajj Moussa 2018* wskazują na brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy TAF PF i TRAW w odniesieniu do wartości ciśnienia śródgałkowego uzyskanej w czasie 6 miesięcy.

Autorzy badania wskazali, iż w obydwu grupach redukcja ciśnienia śródgałkowego obserwowana w trakcie wizyt kontrolnych po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia była istotna statystycznie względem wartości początkowych. Uzyskane wyniki świadczą o zrealizowaniu celu leczenia w postaci redukcji IOP do wartości docelowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem TRAW

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		TRAW		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Ciśnienie śródgałkowe [mmHg]	6 mies.	18,11 (2,42)	18	16,88 (1,13)	16	1,23 (-0,02; 2,48)	NIE

Na podstawie badania *Mizoguchi 2012* dotyczącego populacji chorych na NTG nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami TAF i TRAW w odniesieniu do średnich wartości ciśnienia śródgałkowego uzyskanych po 12 tygodniach terapii w populacji ogółem oraz w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na średnie IOP na początku udziału w badaniu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem TRAW (populacja NTG)

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		TRAW		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Ciśnienie śródgałkowe [mmHg]								
<i>Mizoguchi 2012</i>	Populacja ogółem	12 tyg.	13,2 (2,3)	90	13,2 (2,3)	90	0,00 (-0,67; 0,67)	NIE
	Podgrupa z początkowym IOP ≥ 15 mmHg		14,0 (2,0)	57	14,2 (2,2)	54	-0,20 (-0,98; 0,58)	NIE
	Podgrupa z początkowym IOP <15 mmHg		11,7 (1,9)	33	11,7 (1,5)	36	0,00 (-0,81; 0,81)	NIE

5.1.2. Odpowiedź na leczenie

Na podstawie wyników badania *Mizoguchi 2012*, dotyczącego populacji chorych na NTG, nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem TAF i TRAW definiowanej jako redukcja IOP o odpowiednio co najmniej 15%, 20%, 25% oraz 30%.

Według autorów badania wykazano znamienne wyższy odsetek chorych poddanych terapii TAF w porównaniu z TRAW, u których stwierdzono redukcję IOP o co najmniej 10% ($p=0,045$).

Obliczenia wykonane na potrzeby niniejszej analizy nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem TRAW (populacja NTG)

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		TRAW		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja IOP – populacja ogółem									
Mizoguchi 2012	≥10%	12 tyg.	65 (72,2)	90	56 (62,2)	90	1,58 (0,84; 2,96)	0,10 (-0,04; 0,24)	NIE
	≥20%		33 (36,7)	90	32 (35,6)	90	1,05 (0,57; 1,93)	0,01 (-0,13; 0,15)	NIE
	≥30%		7 (7,8)	90	5 (5,6)	90	1,43 (0,44; 4,70)	0,02 (-0,05; 0,10)	NIE
Odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja IOP – podgrupa z początkowym IOP ≥15 mmHg									
Mizoguchi 2012	≥10%	12 tyg.	43 (75,4)	57	37 (68,5)	54	1,41 (0,61; 3,25)	0,07 (-0,10; 0,24)	NIE
	≥20%		26 (45,6)	57	23 (42,6)	54	1,13 (0,53; 2,39)	0,03 (-0,15; 0,21)	NIE
	≥30%		6 (10,5)	57	3 (5,6)	54	2,00 (0,47; 8,43)	0,05 (-0,05; 0,15)	NIE
Odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja IOP – podgrupa z początkowym IOP <15 mmHg									
Mizoguchi 2012	≥10%	12 tyg.	22 (66,7)	33	19 (52,8)	36	1,79 (0,67; 4,75)	0,14 (-0,09; 0,37)	TAK/ NIE*
	≥20%		7 (21,2)	33	9 (25,0)	36	0,81 (0,26; 2,49)	-0,04 (-0,24; 0,16)	NIE
	≥30%		1 (3,0)	33	2 (5,6)	36	0,53 (0,05; 6,15)	-0,03 (-0,12; 0,07)	NIE

*wynik istotny statystycznie wg autorów badania (p=0,045)

5.2. Ocena bezpieczeństwa TAF względem TRAW

Według Cochrane Handbook 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 (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Ocena bezpieczeństwa tafluprostu PF względem trawoprostu zawierającego środek konserwujący została przeprowadzona na podstawie badania *El Hajj Moussa 2018*.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- częstość występowania działań niepożądanych;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ocena zaburzeń powierzchni oka

W poniższych podrozdziałach szczegółową analizę wyników.

5.2.1. Działania niepożądane

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy TAF PF i TRAW w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń oczu w postaci orbitopatii związanej ze stosowaniem leków z grupy prostaglandyn.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Częstość występowania działań niepożądanych dla porównania TAF względem TRAW

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		TRAW		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane									
Zaburzenia oka									
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Orbitopatia związana ze stosowaniem prostaglandyn	6 mies.	0 (0,0)	18	0 (0,0)	16	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,11; 0,11)	NIE

5.2.2. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie badanej i kontrolnej była porównywalna. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w czasie 6 miesięcy w odniesieniu do zdarzeń ogółem i poszczególnych zdarzeń ocenianych w badaniu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania TAF względem TRAW

Badanie	Punkt końcowy		OBS	TAF		TRAW		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane										
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Zdarzenia niepożądane inne niż związane z narządem wzroku	Reaktywacja opryszczki	6 mies.	0 (0,0)	18	0 (0,0)	16	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,11; 0,11)	NIE
		Ostra alergія o ciężkim nasileniu		0 (0,0)	18	0 (0,0)	16	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,11; 0,11)	NIE
		Obrzęk naczyńnioruchowy o ciężkim nasileniu		0 (0,0)	18	0 (0,0)	16	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,11; 0,11)	NIE
Zaburzenia oka										
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Przekrwienie spojówek		6 mies.	9 (50,0)	18	4 (25,0)	16	3,00 (0,70; 12,93)	0,25 (-0,06; 0,56)	NIE
	Powierzchnowe zapalenie rogówki			3 (16,7)	18	3 (18,8)	16	0,87 (0,15; 5,06)	-0,02 (-0,28; 0,24)	NIE
	Folikularne zapalenie spojówek			5 (27,8)	18	3 (18,8)	16	1,67 (0,33; 8,46)	0,09 (-0,19; 0,37)	NIE
	Przebarwienie tęczęwki			0 (0,0)	18	0 (0,0)	16	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,11; 0,11)	NIE
	Pogrubienie rzęs			0 (0,0)	18	2 (12,5)	16	0,11 (0,01; 1,87)	-0,13 (-0,31; 0,06)	NIE

5.2.3. Ocena zaburzeń powierzchni oka

5.2.3.1. Ocena OSDI

W badaniu *El Hajj Moussa 2018* subiektywna ocena tolerancji stosowanych leków została wykonana w oparciu o wyniki skali oceny choroby powierzchni oka, OSDI (ang. *Ocular Surface Disease Index*), po 6 miesiącach leczenia.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na istotną statystycznie przewagę TRAW nad TAF w odniesieniu do stopnia nasilenia choroby powierzchni oka. Uzyskany wynik należy interpretować z ostrożnością ze względu na stosunkowo niewielką próbę, niską jakość badania oraz fakt, iż ocena OSDI ma charakter subiektywny.

Szczegółowe zestawienie wyników zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Średnia wartość oceny OSDI dla porównania TAF względem TRAW

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF-PF		TRAW		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	OSDI	6 mies.	25,60 (6,25)	18	10,68 (5,73)	16	14,92 (10,89; 18,95)	TAK

*w badaniu podano informację, że wyniki uzyskane przez chorych w grupie badanej i kontrolnej odzwierciedlają odpowiednio umiarkowane nasilenie choroby powierzchni oka w grupie TAF PF oraz brak tej choroby w grupie TRAW

6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF względem BIM na podstawie badań randomizowanych

6.1. Ocena skuteczności TAF względem BIM

Ocena skuteczności tafluprostu PF względem bimatoprostu zawierającego środek konserwujący została przeprowadzona na podstawie badania *El Hajj Moussa 2018*.

Analiza została przeprowadzona na podstawie oceny średniej wartości ciśnienia śródgałkowego w czasie 6 miesięcy.

Dane przedstawiono w poniższych rozdziałach.

6.1.1. Ciśnienie śródgałkowe

6.1.1.1. Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego

Wyniki analizy statystycznej wyników uzyskanych w badaniu *El Hajj Moussa 2018* wskazują na istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego bimatoprostu w porównaniu do TAF PF w czasie 6 miesięcy.

Autorzy badania wskazali, iż w obydwu grupach redukcja ciśnienia śródgałkowego obserwowana w trakcie wizyt kontrolnych po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia była istotna statystycznie względem wartości początkowych. Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować o skuteczności zastosowanego leczenia – chorzy osiągnęli cel leczenia w postaci osiągnięcia docelowej wartości IOP.

Należy podkreślić niską jakość badania *El Hajj Moussa 2018* (ocena w skali Jadad 2/5 punktów, stosunkowo niewielka liczba uczestników badania), co wpływa na niską wiarygodność uzyskanego wyniku). Autorzy badania wskazują również, że pomimo trendu wskazującego na wyższą skuteczność BIM w obniżaniu IOP, w porównaniu do innych prostaglandyn nie wykazano znamienych statystycznie różnic ($p=0,112$).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.

Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem BIM

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		BIM		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Ciśnienie śródgałkowe [mmHg]	6 mies.	18,11 (2,42)	18	15,50 (2,93)	16	2,61 (0,79; 4,43)	TAK

6.2. Ocena bezpieczeństwa TAF względem BIM

Według Cochrane Handbook 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 (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Ocena bezpieczeństwa tafluprostu PF względem bimatoprostu zawierającego środek konserwujący została przeprowadzona na podstawie badania *El Hajj Moussa 2018*.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- częstość występowania działań niepożądanych;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ocena zaburzeń powierzchni oka

W poniższych podrozdziałach szczegółową analizę wyników.

6.2.1. Działania niepożądane

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy TAF PF i BIM w odniesieniu do częstości występowania zaburzenia oczu w postaci orbitopatii związanej ze stosowaniem leków z grupy prostaglandyn. Nie stwierdzono jej wystąpienia w żadnej z grup.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Częstość występowania działań niepożądanych dla porównania TAF względem BIM

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		BIM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane									
Zaburzenia oka									
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Orbitopatia związana ze stosowaniem prostaglandyn	6 mies.	0 (0,0)	18	0 (0,0)	16	Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,11; 0,11)	NIE

6.2.2. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i związanych z zaburzeniami oka w grupie badanej i kontrolnej była porównywalna. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w czasie 6 miesięcy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania TAF względem BIM

Badanie	Punkt końcowy		OBS	TAF		BIM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane										
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Zdarzenie niepożądane inne niż związane z narządem wzroku	Reaktywacja opryszczki	6 mies.	0 (0,0)	18	0 (0,0)	16	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,11; 0,11)	NIE
		Ostra alergia o ciężkim nasileniu		0 (0,0)	18	0 (0,0)	16	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,11; 0,11)	NIE
		Obrzęk naczynioruchowy o ciężkim nasileniu		0 (0,0)	18	0 (0,0)	14	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,11; 0,11)	NIE
Zaburzenia oka										
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	Przekrwienie spojówek		6 mies.	9 (50,0)	18	6 (37,5)	16	1,67 (0,42; 6,56)	0,13 (-0,21; 0,46)	NIE
	Powierzchnowe zapalenie rogówki			3 (16,7)	18	4 (25,0)	16	0,60 (0,11; 3,21)	-0,08 (-0,36; 0,19)	NIE
	Folikularne zapalenie spojówek			5 (27,8)	18	2 (12,5)	16	2,69 (0,44; 16,37)	0,15 (-0,11; 0,42)	NIE
	Przebarwienie tęczęwki			0 (0,0)	18	0 (0,0)	16	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,11; 0,11)	NIE
	Pogrubienie rzęs			0 (0,0)	18	1 (6,3)	16	0,12 (0,002; 6,06)	-0,06 (-0,22; 0,09)	NIE

6.2.3. Ocena zaburzeń powierzchni oka

6.2.3.1. Ocena OSDI

W badaniu *El Hajj Moussa 2018* subiektywna ocena tolerancji stosowanych leków została wykonana w oparciu o wyniki skali oceny choroby powierzchni oka, OSDI, po 6 miesiącach leczenia.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do nasilenia choroby powierzchni oka.

Szczegółowe zestawienie wyników zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Średnia wartość oceny OSDI dla porównania TAF względem BIM

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF-PF		BIM		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	OSDI	6 mies.	25,60 (6,25)	18	21,76 (11,10)	16	3,84 (-2,32; 10,00)	NIE

*w badaniu podano informację, że wyniki uzyskane przez chorych w grupie badanej i kontrolnej odzwierciedlają odpowiednio umiarkowane i łagodne nasilenie choroby powierzchni oka odpowiednio w grupie TAF PF oraz BIM

7. Ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa TAF względem LAT, BIM oraz TRAW na podstawie badań obserwacyjnych

7.1. Ocena skuteczności praktycznej TAF względem LAT, TRAW, BIM

Ocena skuteczności praktycznej tafluprostu względem TRAW, LAT i BIM w populacji chorych NTG została wykonana w oparciu o wyniki obserwacyjnego badania *Inoue 2016*. W badaniu nie przedstawiono informacji o obecności środków konserwujących w stosowanych produktach. Wskazano jedynie, że stosowano produkty dostępne na rynku japońskim, w związku czym najprawdopodobniej stosowano produkty zawierające środki konserwujące.

W badaniu oceniono ciśnienie śródgałkowe.

Wszystkie przedstawione wyniki podano dla liczby badanych oczu (która jest równoznaczna z liczbą chorych w badaniu).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1.1. Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego

Według autorów badania, niezależnie od zastosowanego leczenia (TAF, LAT, TRAW, BIM) w populacji ogółem, podczas pierwszej wizyty (po 1 mies.) uzyskane wartości ciśnienia śródgałkowego były istotnie statystycznie niższe niż przed leczeniem.

Analiza wyników między TAF a pozostałymi grupami nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami dla porównania z LAT oraz TRAW.

Z kolei, dla porównania TAF względem BIM wykazano istotne statystycznie różnice wskazujące na większą redukcję ciśnienia śródgałkowego w grupie kontrolnej dla populacji ogółem natomiast u chorych z ciśnieniem śródgałkowym ≥ 16 mmHg redukcja ta była wyższa w grupie chorych poddanych terapii TAF niż w grupie BIM. Należy jednak podkreślić, iż badanie dotyczyło populacji azjatyckiej, w związku z czym wnioskowanie może być obarczone ryzykiem. Jednocześnie należy podkreślić, że kluczowe w interpretacji uzyskanych danych jest wskazanie nie tyle na istotność statystyczną różnicy pomiędzy analizowanymi produktami, co na fakt zrealizowania głównego celu terapeutycznego w postaci osiągnięcia przez chorych docelowego IOP.

Poniższe tabele zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 39.
Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem LAT (populacja NTG)

Badanie	Podgrupa	OBS	TAF		LAT		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego [%]								
Inoue 2016	Ogółem	1 mies.	15,3 (7,9)	52	17,8 (10,6)	40	-2,50 (-6,42; 1,42)	NIE
	Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym <16 mmHg		12,2 (1,3)	29	12,2 (2,0)	17	0,00 (-1,06; 1,06)	NIE
	Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym ≥ 16 mmHg		14,7 (1,7)	23	14,3 (1,9)	23	0,40 (-0,64; 1,44)	NIE

Tabela 40.
Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego porównania TAF względem TRAW (populacja NTG)

Badanie	Podgrupa	OBS	TAF		TRAW		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego [%]								
<i>Inoue 2016</i>	Ogółem	1 mies.	15,3 (7,9)	52	16,1 (10,0)	64	-0,80 (-4,06; 2,46)	NIE
	Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym <16 mmHg		12,2 (1,3)	29	11,9 (1,9)	25	0,30 (-0,36; 0,96)	NIE
	Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym ≥16 mmHg		14,7 (1,7)	23	15,0 (1,9)	39	-0,30 (-1,14; 0,54)	NIE

Tabela 41.
Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego porównania TAF względem BIM (populacja NTG)

Badanie	Podgrupa	OBS	TAF		BIM		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego [%]								
<i>Inoue 2016</i>	Ogółem	1 mies.	15,3 (7,9)	52	22,6 (12,0)	53	-7,30 (-11,18; -3,42)	TAK
	Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym <16 mmHg		12,2 (1,3)	29	11,8 (2,3)	18	0,40 (-0,76; 1,56)	NIE
	Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym ≥16 mmHg		14,7 (1,7)	23	13,3 (2,0)	35	1,40 (0,44; 2,36)	TAK

7.1.2. Częstość występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla obserwowanych zmian wartości ciśnienia śródgałkowego w przypadku porównania TAF względem LAT lub TRAW, zarówno dla populacji ogółem, jak i podgrup wyodrębnionych ze względu na wartości ciśnienia śródgałkowego przed rozpoczęciem badania.

W przypadku porównania TAF względem BIM zaobserwowano znamienne statystycznie różnice między grupami w przypadku populacji ogółem, gdzie redukcja >10% do <20% występowała częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Z kolei, w przypadku redukcji ciśnienia z zakresu >30% do <40% – występowała ona istotnie statystycznie częściej w grupie BIM niż TAF.

W przypadku redukcji wyniku $<10\%$ w podgrupie chorych z ciśnieniem śródgałkowym <16 mmHg w ramach obliczeń wykonanych na potrzeby niniejszej analizy nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, jednak autorzy badania wskazują, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 42.

Częstość występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem LAT (populacja NTG)

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N					
Zmiany wartości ciśnienia śródgałkowego												
<i>Inoue 2016</i>	Redukcja <10%*	Ogółem	1 mies.	13 (25,0)	52	9 (22,5)	40	1,15 (0,43; 3,03)	0,02 (-0,15; 0,20)	NIE		
		Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym <16 mmHg		7 (24,1)	29	5 (29,4)	17	0,76 (0,20; 2,93)	-0,05 (-0,32; 0,21)	NIE		
		Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym ≥16 mmHg		6 (26,1)	23	4 (17,4)	23	1,68 (0,40; 6,97)	0,09 (-0,15; 0,32)	NIE		
	Redukcja >10% do <20%	Ogółem		2-3 mies.	23 (44,2)	52	12 (30,0)	40	1,85 (0,78; 4,42)	0,14 (-0,05; 0,34)	NIE	
	Redukcja >20% do <30%				13 (25,0)	52	12 (30,0)	40	0,78 (0,31; 1,96)	-0,05 (-0,23; 0,13)	NIE	
	Redukcja >30% do <40%				3 (5,8)	52	7 (17,5)	40	0,29 (0,07; 1,20)	-0,12 (-0,25; 0,02)	NIE	
	Redukcja <10%**				4 (7,7)	52	6 (15,0)	40	0,47 (0,12; 1,80)	-0,07 (-0,21; 0,06)	NIE	
					Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym <16 mmHg	4 (13,8)	29	3 (17,6)	17	0,75 (0,15; 3,82)	-0,04 (-0,26; 0,18)	NIE
					Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym ≥16 mmHg	0 (0,0)	29	2 (13,0)	23	0,10 (0,01; 1,67)	-0,09 (-0,22; 0,04)	NIE

*chorzy z niską odpowiedzią na leczenie – redukcja <10% podczas 1. wizyty

**chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie – redukcja <10% podczas 1. oraz 2. wizyty

Tabela 43.
Częstość występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem TRAW (populacja NTG)

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TAF		TRAW		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N					
Zmiany wartości ciśnienia śródgałkowego												
<i>Inoue 2016</i>	Redukcja <10%*	Ogółem	1 mies.	13 (25,0)	52	15 (23,8)	64	1,09 (0,46; 2,56)	0,02 (-0,14; 0,17)	NIE		
		Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym <16 mmHg		7 (24,1)	29	9 (36,0)	25	0,57 (0,17; 1,84)	-0,12 (-0,36; 0,13)	NIE		
		Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym ≥16 mmHg		6 (26,1)	23	6 (15,8)	38	1,88 (0,53; 6,74)	0,10 (-0,11; 0,32)	NIE		
	Redukcja >10% do <20%	Ogółem		2-3 mies.	23 (44,2)	52	26 (41,3)	64	1,16 (0,55; 2,43)	0,04 (-0,14; 0,22)	NIE	
	Redukcja >20% do <30%				13 (25,0)	52	16 (25,4)	64	1,00 (0,43; 2,33)	0,00 (-0,16; 0,16)	NIE	
	Redukcja >30% do <40%				3 (5,8)	52	6 (9,5)	64	0,59 (0,14; 2,49)	-0,04 (-0,13; 0,06)	NIE	
	Redukcja <10%**				4 (7,7)	52	9 (14,1)	64	0,51 (0,15; 1,76)	-0,06 (-0,18; 0,05)	NIE	
					Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym <16 mmHg	4 (13,8)	29	5 (20,0)	25	0,64 (0,15; 2,70)	-0,06 (-0,26; 0,14)	NIE
					Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym ≥16 mmHg	0 (0,0)	29	4 (10,3)	39	0,16 (0,02; 1,22)	-0,10 (-0,21; 0,01)	NIE

*chorzy z niską odpowiedzią na leczenie – redukcja <10% podczas 1. wizyty

**chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie – redukcja <10% podczas 1. oraz 2. wizyty

Tabela 44.
Częstość występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem BIM (populacja NTG)

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TAF		BIM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
Zmiany wartości ciśnienia śródgałkowego													
<i>Inoue 2016</i>	Redukcja <10%*	Ogółem	1 mies.	13 (25,0)	52	9 (17,0)	53	1,63 (0,63; 4,23)	0,08 (-0,07; 0,24)	n/d	NIE		
		Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym <16 mmHg		7 (24,1)	29	6 (33,3)	18	0,64 (0,17; 2,33)	-0,09 (-0,36; 0,18)	n/d	NIE		
		Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym ≥16 mmHg		6 (26,1)	23	3 (8,6)	35	3,76 (0,84; 16,97)	0,18 (-0,03; 0,38)	n/d	NIE		
	Redukcja >10% do <20%	Ogółem		2-3 mies.	23 (44,2)	52	9 (17,0)	53	3,88 (1,57; 9,56)	0,27 (0,10; 0,44)	NNT=4 (3; 10)	TAK	
	Redukcja >20% do <30%				13 (25,0)	52	19 (35,8)	53	0,60 (0,26; 1,38)	-0,11 (-0,28; 0,07)	n/d	NIE	
	Redukcja >30% do <40%				3 (5,8)	52	16 (30,2)	53	0,14 (0,04; 0,52)	-0,24 (-0,38; -0,11)	NNH=4 (2; 9)	TAK	
	Redukcja <10%**				4 (7,7)	52	0 (0,0)	53	8,00 (1,09; 58,45)	0,08 (-0,002; 0,16)	n/d	TAK/ NIE	
					Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym <16 mmHg	4 (13,8)	29	0 (0,0)	18	5,66 (0,70; 45,55)	0,14 (-0,01; 0,28)	n/d	TAK/ NIE
					Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym ≥16 mmHg	0 (0,0)	29	0 (0,0)	35	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

*chorzy z niską odpowiedzią na leczenie – redukcja <10% podczas 1. wizyty

**chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie – redukcja <10% podczas 1. oraz 2. wizyty

7.2. Ocena bezpieczeństwa TAF względem LAT, TRAW, BIM

Oceny bezpieczeństwa TAF względem terapii LAT, TRAW i BIM w populacji chorych na OAG lub OH dokonano na podstawie badania *Inoue 2012* wraz z publikacją *Inoue 2013* dla następujących punktów końcowych:

- pigmentacja powieki;
- zagęszczenie rzęs;
- pogłębienie bruzdy górnej powieki.

Wszystkie przedstawione wyniki podano dla liczby badanych oczu (co jest równoznaczne z liczbą chorych biorących udział w badaniu).

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

7.2.1. Pigmentacja powieki

Odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w przypadku subiektywnej oceny pigmentacji powieki przez chorego dla porównania TAF względem TRAW oraz TAF względem BIM. Niskie wartości NNT świadczą o wysokiej sile interwencji.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w przypadku pozostałych porównań.

Poniższe tabele zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 45.
Częstość występowania pigmentacji powieki dla porównania TAF względem LAT

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ocena pigmentacji powieki									
<i>Inoue 2012</i>	Subiektywna ocena przez badacza	>3 mies.	2 (4,0)	50	3 (6,0)	50	0,65 (0,10; 4,09)	-0,02 (-0,11; 0,07)	NIE
	Subiektywna ocena przez chorego		11 (22,0)	50	15 (30,0)	50	0,66 (0,27; 1,62)	-0,08 (-0,25; 0,09)	NIE

Tabela 46.
Częstość występowania pigmentacji powieki dla porównania TAF względem TRAW

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TAF		TRAW		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ocena pigmentacji powieki										
<i>Inoue 2012</i>	Subiektywna ocena przez badacza	>3 mies.	2 (4,0)	50	2 (4,0)	50	1,00 (0,14; 7,39)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
	Subiektywna ocena przez chorego		11 (22,0)	50	21 (42,0)	50	0,39 (0,16; 0,93)	-0,20 (-0,38; -0,02)	5 (3; 50)	TAK

Tabela 47.
Częstość występowania pigmentacji powieki dla porównania TAF względem BIM

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TAF		BIM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ocena pigmentacji powieki										
<i>Inoue 2012</i>	Subiektywna ocena przez badacza	>3 mies.	2 (4,0)	50	3 (6,0)	50	0,65 (0,10; 4,09)	-0,02 (-0,11; 0,07)	n/d	NIE
	Subiektywna ocena przez chorego		11 (22,0)	50	29 (58,0)	50	0,20 (0,09; 0,49)	-0,36 (-0,54; -0,18)	3 (2; 6)	TAK

7.2.2. Zagęszczenie rzęs

Odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na częstsze występowanie zagęszczenia rzęs w grupie TAF w opinii badacza dla porównania z LAT. W przypadku porównania TAF względem BIM, w grupie kontrolnej istotnie statystycznie częściej obserwowano zagęszczenie rzęs w opinii chorego.

Dla pozostałych porównań nie odnotowano statystycznie znamiennych różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 48.
Częstość występowania zagęszczenia rzęs dla porównania TAF względem LAT

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ocena zagęszczenia rzęs										
<i>Inoue 2012</i>	Subiektywna ocena przez badacza	>3 mies.	23 (46,0)	50	13 (26,0)	50	2,42 (1,04; 5,63)	0,20 (0,02; 0,38)	5 (2; 50)	TAK
	Subiektywna ocena przez chorego		17 (34,0)	50	14 (28,0)	50	1,32 (0,57; 3,10)	0,06 (-0,12; 0,24)	n/d	NIE

Tabela 49.
Częstość występowania zagęszczenia rzęs dla porównania TAF względem TRAW

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TAF		TRAW		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ocena zagęszczenia rzęs									
<i>Inoue 2012</i>	Subiektywna ocena przez badacza	>3 mies.	23 (46,0)	50	23 (46,0)	50	1,00 (0,46; 2,20)	0,00 (-0,20; 0,20)	NIE
	Subiektywna ocena przez chorego		17 (34,0)	50	21 (42,0)	50	0,71 (0,32; 1,60)	-0,08 (-0,27; 0,11)	NIE

Tabela 50.
Częstość występowania zagęszczenia rzęs dla porównania TAF względem BIM

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TAF		BIM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ocena zagęszczenia rzęs										
<i>Inoue 2012</i>	Subiektywna ocena przez badacza	>3 mies.	23 (46,0)	50	27 (54,0)	50	0,73 (0,33; 1,59)	-0,08 (-0,28; 0,12)	n/d	NIE
	Subiektywna ocena przez chorego		17 (34,0)	50	30 (60,0)	50	0,34 (0,15; 0,78)	-0,26 (-0,45; -0,07)	4 (3; 15)	TAK

7.2.3. Pogłębienie bruzdy górnej powieki

Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do częstości występowania pogłębienia bruzdy górnej powieki odnotowano w przypadku porównania TAF względem TRAW dla subiektywnej ocena przez badacza, a także dla porównania TAF względem BIM, niezależnie do tego czy oceny dokonywał badacz, czy chory. Pogłębienie bruzdy górnej powieki odnotowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie chorych poddanych terapii TAF.

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami w przypadku pozostałych porównań, jednak zarówno w porównaniu względem LAT, jak i TRAW częstość występowania tego zdarzenia była niższa w grupie chorych stosujących TAF.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 51.

Częstość występowania pogłębienia bruzdy górnej powieki dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ocena pogłębienia bruzdy górnej powieki									
<i>Inoue 2013</i>	Subiektywna ocena przez badacza	>3 mies.	9 (18,0)	50	12 (24,0)	50	0,70 (0,26; 1,83)	-0,06 (-0,22; 0,10)	NIE
	Subiektywna ocena przez chorego		5 (10,0)	50	6 (12,0)	50	0,81 (0,23; 2,87)	-0,02 (-0,14; 0,10)	NIE

Tabela 52.

Częstość występowania pogłębienia bruzdy górnej powieki dla porównania TAF względem TRAW

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		TRAW		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ocena pogłębienia bruzdy górnej powieki										
<i>Inoue 2013</i>	Subiektywna ocena przez badacza	>3 mies.	9 (18,0)	50	25 (50,0)	50	0,22 (0,09; 0,55)	-0,32 (-0,49; -0,15)	4 (3; 7)	TAK
	Subiektywna ocena przez chorego		5 (10,0)	50	12 (24,0)	50	0,35 (0,11; 1,09)	-0,14 (-0,28; 0,005)	n/d	NIE

Tabela 53.

Częstość występowania pogłębienia bruzdy górnej powieki dla porównania TAF względem BIM

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		BIM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ocena pogłębienia bruzdy górnej powieki										
<i>Inoue 2013</i>	Subiektywna ocena przez badacza	>3 mies.	9 (18,0)	50	30 (60,0)	50	0,15 (0,06; 0,37)	-0,42 (-0,59; -0,25)	3 (2; 4)	TAK
	Subiektywna ocena przez chorego		5 (10,0)	50	20 (40,0)	50	0,17 (0,06; 0,49)	-0,30 (-0,46; -0,14)	4 (3; 8)	TAK

8. Ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa tafluprostu na podstawie badań jednoramiennych

8.1. Ocena skuteczności praktycznej

Ocena skuteczności praktycznej tafluprostu została wykonana w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych jednoramiennych, w których większość chorych była poddana terapii z powodu jaskry z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym: badania *Erb 2011*, badania *Hommer 2010* oraz *Lanzl 2013*, w których wszyscy chorzy stosowali TAF bez środka konserwującego

Analiza była możliwa dla oceny ciśnienia śródgałkowego.

Z kolei oceny skuteczności tafluprostu u chorych z NTG dokonano na podstawie jednoramiennego, obserwacyjnego badania *Nomura 2018* oraz badania *Kuwayama 2014* wraz z publikacją *Kuwayama 2017*, w których stosowano tafluprost zawierający środek konserwujący.

Ocena była możliwa do przeprowadzenia dla następujących punktów końcowych:

- ciśnienie śródgałkowe;
- średnie odchylenie w perymetrze Humphreya.

Wszystkie przedstawione poniżej wyniki zaprezentowano w przeliczeniu na liczbę oczu udanych chorych w grupie (N). W przypadku, gdy dane przedstawiono dla liczby chorych, informacje te opatrzone odpowiednim komentarzem.

W poniższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonych analiz.

8.1.1. Ciśnienie śródgałkowe

W badaniu *Erb 2011* u chorych ogółem zaobserwowano obniżenie ciśnienia śródgałkowego z 19,5 (4,4) mmHg do 16,4 (2,9) mmHg. Zmiana ta była istotna statystycznie.

Średnie wartości ciśnienia śródgałkowego uległy znamiennej statystycznie redukcji także w podgrupach chorych, u których dokonano zmiany wcześniejszej monoterapii

z zastosowaniem beta-blokerów (-3,6 mmHg), leków alfa-2-adrenergicznych (-3,1 mmHg), inhibitorów anhidrazy węglanowej (-3,0 mmHg), czy analogów prostaglandyn (-1,0 mmHg) na monoterapię TAF PF oraz u chorych, którzy wcześniej nie stosowali żadnego leczenia (-5,9 mmHg).

Ponadto, zaobserwowano, iż dodanie TAF PF do stosowanej już przez chorych monoterapii, również skutkuje redukcją ciśnienia śródgałkowego. Tafluprost zapewnił dodatkowy efekt redukcji ciśnienia śródgałkowego: u chorych wcześniej leczonych beta-blokerami średnie ciśnienie śródgałkowe zmniejszyło się o 4,5 mmHg, u chorych wcześniej stosujących inhibitory anhidrazy węglanowej o 3,8 mmHg, a u chorych poddanych wcześniejszej monoterapii lekami alfa-2-adrenergicznymi zaobserwowano redukcję o 3,9 mmHg.

Z kolei na podstawie badania *Hommer 2010* wykazano, że po 4 do 6 tygodniach stosowania tafluprostu wartość ciśnienia śródgałkowego spadła do 15,7 (4,1) mmHg, a po 12 tygodniach do 15,3 (3,5) mmHg. W przeliczeniu na procenty wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego została zredukowana odpowiednio o 19,1% i o 21,1%. Zmiany względem wartości początkowych były istotne statystycznie w populacji ogółem oraz w przypadku większości analizowanych podgrup wyodrębnionych ze względu na wcześniej stosowane terapie oraz powody zmiany terapii.

Wśród chorych stosujących przed rozpoczęciem badania monoterapię beta-blokerami, inhibitorami anhidrazy węglanowej i analogami prostaglandyn obserwowana redukcja ciśnienia wewnątrzgałkowego po 12 tygodniach terapii TAF wynosiła odpowiednio 25,6%, 21,9% oraz 8,7% ($p < 0,001$). U chorych niestosujących wcześniej leczenia zmiana ta wynosiła 32,1%.

W podgrupie chorych, którzy zmienili terapię na tafluprost ze względu na kwestie związane ze skutecznością wcześniejszej monoterapii, ciśnienie śródgałkowe uległo znacznemu obniżeniu ($p < 0,001$). W podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na zmianę terapii z powodu kwestii związanych z tolerancją leczenia (objawy związane z narządem wzroku oraz subiektywne objawy) uzyskano znacznie mniejszy wpływ TAF na redukcję ciśnienia śródgałkowego, jednak dla chorych ogółem zmiany te były znamienne statystycznie.

W badaniu *Lanzl 2013* wykazano, że ogółem w czasie 12 tygodni trwania badania zaobserwowano obniżenie ciśnienia śródgałkowego z 23,6 (4,0) mmHg do 16,8 (2,9) mmHg. Zmiana ta była istotna statystycznie. Średnie wartości ciśnienia śródgałkowego uległy

znamiennej statystycznie redukcji względem wartości z początku badania także w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na różne typy jaskry.

U chorych z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego ≥ 20 -23 mmHg lub ≥ 24 mmHg zmiany względem wartości początkowych również były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.
Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego na podstawie badań jednoramiennych

Badanie	Podgrupa	OBS	TAF		IS zmiany*
			Średnia (SD)	N	
Ciśnienie śródgałkowe [mmHg]					
<i>Hommer 2010</i>	Ogółem	4-6 tyg.	15,7 (4,1)	1088	TAK p<0,001
<i>Erb 2011</i>		6-12 tyg.	16,4 (2,9)	4246 [^]	TAK p<0,001
<i>Hommer 2010</i>		12 tyg.	15,3 (3,5)	1088	TAK p<0,001
<i>Lanzl 2013</i>			16,8 (2,9)	579	TAK p<0,001
<i>Hommer 2010</i>	Chorzy nie stosujący uprzednio żadnego leczenia	4-6 tyg.	15,0 (3,0)*	90	TAK p<0,001
<i>Erb 2011</i>		6-12 tyg.	16,7 (2,7)	872	TAK p<0,001
<i>Hommer 2010</i>		12 tyg.	15,0 (2,9)	90	TAK p<0,001
<i>Hommer 2010</i>	Chorzy leczeni uprzednio beta-blokerami	4-6 tyg.	15,5 (3,2)*	258	TAK p<0,001
<i>Erb 2011</i>		6-12 tyg. ***	16,7 (2,6)	607	TAK p<0,001
<i>Hommer 2010</i>		12 tyg.	15,7 (3,1)*	258	TAK p<0,001
<i>Erb 2011</i>	Chorzy leczeni uprzednio lekami alfa-2-adrenergicznymi***	6-12 tyg.	16,0 (2,8)**	201	TAK p<0,001
<i>Hommer 2010</i>	Chorzy leczeni uprzednio inhibitorami anhidrazy węglanowej	4-6 tyg.	15,0 (3,2)*	138	TAK p<0,001
<i>Erb 2011</i>		6-12 tyg. ***	16,0 (2,6)	313	TAK p<0,001
<i>Hommer 2010</i>		12 tyg.	14,8 (3,3)*	138	TAK p<0,001
<i>Hommer 2010</i>	Chorzy leczeni uprzednio analogami prostaglandyn	4-6 tyg.	14,8 (2,6)*	248	TAK p<0,001
<i>Erb 2011</i>		6-12 tyg. ***	15,8 (2,6)	888	TAK p<0,001

Badanie	Podgrupa	OBS	TAF		IS zmiany*
			Średnia (SD)	N	
<i>Hommer 2010</i>		12 tyg.	15,0 (2,6)*	248	TAK p<0,001
<i>Lanzl 2013</i>	Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania	12 tyg.	17,3 (2,4)	349	TAK p<0,001
	Chorzy z nadciśnieniem ocznym		17,5 (2,4)	105	TAK p<0,001
	Chorzy z jaskrą normalnego ciśnienia		13,3 (2,4)	71	TAK p<0,001
	Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego ≥20-23 mmHg na początku badania		16,5 (2,2)	172	TAK p<0,0001
	Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego ≥24 mmHg na początku badania		17,9 (2,4)	282	TAK p<0,0001

*ocena na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**wartości odczytane z wykresu

***w monoterapii

^liczbę oczu dla populacji ogółem przyjęto, zakładając, że u każdego z 2 123 oceniono dwoje oczu

Tabela 55.

Wartość ciśnienia śródgałkowego po 12 tygodniach terapii na podstawie badań jednoramiennych

Badanie	Podgrupa			OBS	TAF		IS zmiany*
					Średnia (SD)	N	
Ciśnienie śródgałkowe [mmHg]							
<i>Hommer 2010</i>	Chorzy stosujący uprzednio monoterapię – przyczyny zmiany terapii	Niska skuteczność leczenia/ nieosiągnięcie docelowego ciśnienia wewnątrzgałkowego	Ogółem	12 tyg.	15,6 (b/d)	346	TAK p<0,001
			Chorzy leczeni uprzednio beta-blokerami		15,8 (b/d)	176	TAK p<0,001
			Chorzy leczeni uprzednio analogami prostaglandyn		16,3 (b/d)	48	TAK p<0,001
			Chorzy leczeni uprzednio inhibitorami anhydrazy węglanowej		15,5 (b/d)	76	TAK p<0,001
			Chorzy leczeni uprzednio alfa-2-agonistami		14,5 (b/d)	46	TAK p<0,001
		Objawy kliniczne	Ogółem		14,4 (b/d)	80	TAK p<0,001
			Chorzy leczeni uprzednio beta-blokerami		13,0 (b/d)	6	b/d***
			Chorzy leczeni uprzednio analogami prostaglandyn		14,1 (b/d)	62	TAK p=0,009
			Chorzy leczeni uprzednio inhibitorami anhydrazy węglanowej		16,5 (b/d)	6	b/d***
			Chorzy leczeni uprzednio alfa-2-agonistami		16,5 (b/d)	6	b/d***
		Subiektywna ocena chorych	Ogółem		14,6 (b/d)	110	TAK p=0,06
			Chorzy leczeni uprzednio beta-blokerami		14,6 (b/d)	10	b/d***

Badanie	Podgrupa		OBS	TAF		IS zmiany*	
				Średnia (SD)	N		
				Chorzy leczeni uprzednio analogami prostaglandyn	14,8 (b/d)	82	NIE p=0,761
				Chorzy leczeni uprzednio inhibitorami anhidrazy węglanowej	13,7 (b/d)	16	b/d***
				Chorzy leczeni uprzednio alfa-2-agonistami	11,5 (b/d)	2	b/d***

*ocena na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**wartości SD odczytanie z wykresu

***autorzy nie dokonali oceny IS zmian względem wartości z początku badania ze względu na niską liczebność analizowanej grupy

W populacji chorych na NTG wykazano, że średnie ciśnienie śródgałkowe uległo znamiennej statystycznie redukcji względem wartości z początku badania w populacji ogółem oraz w większości z analizowanych podgrup. Wyjątek stanowili chorzy, którzy zmienili wcześniejszą monoterapię (latanoprost, trawoprost, unoproston) na TAF, gdzie obserwowane zmiany nie były istotne statystycznie.

Autorzy badania podkreślają, iż istotną redukcję ciśnienia odnotowano podczas całego czasu trwania badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56.
Wartość ciśnienia śródgałkowego na podstawie badania jednoramiennego

Badanie	Podgrupa	OBS	TAF		IS zmiany*
			Średnia (SD)	N	
Ciśnienie śródgałkowe [mmHg]					
<i>Nomura 2018</i>	Ogółem	12 mies.	12,8 (2,4)	331	TAK p<0,001
		24 mies.	12,8 (2,2)	304	TAK p<0,001
		36 mies.	13,0 (2,6)	142	TAK p<0,001
	Chorzy nie stosujący wcześniejszej monoterapii	12 mies.	12,9 (2,3)	201	TAK p<0,001
		24 mies.	12,9 (2,0)	182	TAK p<0,001
		36 mies.	13,0 (2,6)	77	TAK p<0,001
	Chorzy, którzy zmienili wcześniejszą monoterapię na TAF	12 mies.	12,2 (2,2)	53	NIE p=0,336
		24 mies.	12,2 (1,7)	54	NIE p=0,249
		36 mies.	12,7 (2,2)	29	NIE p=0,439
	Chorzy stosujący jednocześnie inne terapie niż TAF	12 mies.	13,0 (2,8)	77	TAK p<0,001
		24 mies.	13,2 (2,9)	68	TAK p=0,002
		36 mies.	13,5 (2,9)	36	TAK p=0,046

*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

8.1.1.1. Częstość występowania danych wartości ciśnienia śródgałkowego

W badaniu *Erb 2011* spośród wszystkich 2123 chorych (4098 oczu), dla 79,4% ocenianych oczu osiągnięto ciśnienie śródgałkowe wynoszące co najmniej 18 mmHg, dla 50,9% oczu uzyskano ciśnienie wynoszące ≤ 16 mmHg, a dla 24,4% oczu – ciśnienie ≤ 14 mmHg.

W porównaniu z wartościami ciśnienia śródgałkowego na początku badania, uległo ono redukcji u 76,6% oczu, pozostało bez zmian u 11,1% oczu i zwiększyło się u 12,3% oczu.

Z kolei w badaniu *Hommer 2011* po 12 tygodniach stosowania tafluprostu w większości analizowanych oczu wartość ciśnienia śródgałkowego wynosiła ≤ 18 mmHg (79,5% oczu).

Wartość ciśnienia śródgałkowego uległa redukcji w przypadku 66,2% oczu, pozostała na niezmiennym poziomie w przypadku 11,8% analizowanych oczu oraz wzrosła dla 22% oczu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 57.

Częstość występowania danych wartości ciśnienia śródgałkowego na podstawie badań jednoramiennych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF	
			n (%)	N*
Wartości ciśnienia śródgałkowego				
<i>Erb 2011</i>	≤ 18 mmHg	6-12 tyg.	3254 (79,4)	4098
	≤ 16 mmHg		2086 (50,9)	4098
	≤ 14 mmHg		1000 (24,4)	4098
	Ciśnienie niższe niż na początku badania		3224 (76,6)	4210
	Ciśnienie bez zmian względem początku badania		467 (11,1)	4210
	Ciśnienie wyższe niż na początku badania		519 (12,3)	4210
<i>Hommer 2010</i>	≤ 18 mmHg	12 tyg.	865 (79,5)	1088**
	≤ 16 mmHg		694 (63,8)	1088**
	≤ 14 mmHg		515 (47,3)	1088**
	Ciśnienie niższe niż na początku badania		658 (66,2)	994
	Ciśnienie bez zmian względem początku badania		117 (11,8)	994
	Ciśnienie wyższe niż na początku badania		219 (22,0)	994

*wartości N różnią się, w zależności od ocenianych parametrów u danych chorych (ich oczu)

**w badaniu nie podano wartości dla jakiej wykonano obliczenia %, założono więc, że N odpowiada ogólnej liczbie oczu ocenianych w badaniu

W przypadku ok. 90% ocenianych oczu chorych z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym oraz prawie wszystkich (99,6%) oczu chorych z jaskrą normalnego ciśnienia odnotowano wartości ciśnienia śródgałkowego wynoszące ≤ 20 mmHg.

Także u prawie wszystkich ocenianych oczu chorych odnotowano redukcję ciśnienia śródgałkowego co najmniej o $\geq 10\%$ – u ok. 97% oczu chorych z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym oraz ok. 86% oczu chorych z jaskrą normalnego ciśnienia.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 58.
Częstość występowania danych wartości ciśnienia śródgałkowego na podstawie badania jednoramiennego

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TAF	
				n (%)	N
Wartości ciśnienia śródgałkowego					
Lanzl 2013	≤ 21 mmHg	Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym	3 mies.	433 (95,4)	454
		Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego ≥ 20 -23 mmHg na początku badania		169 (98,3)	172
		Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego ≥ 24 mmHg na początku badania		264 (93,6)	282
	≤ 20 mmHg	Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym		409 (90,0)*	454
		Chorzy z jaskrą normalnego ciśnienia		71 (99,6)*	71
	≤ 18 mmHg	Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym		280 (61,7)	454
		Chorzy z jaskrą normalnego ciśnienia		70 (98,6)	71
		Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego ≥ 20 -23 mmHg na początku badania		138 (80,2)	172

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TAF		
				n (%)	N	
	≤16 mmHg	Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego ≥24 mmHg na początku badania		174 (61,7)	282	
		Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym		117 (25,8)*	454	
	≤15 mmHg	Chorzy z jaskrą normalnego ciśnienia		64 (89,6)*	71	
		Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym		87 (19,2)	454	
		Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego ≥20-23 mmHg na początku badania		52 (30,2)	172	
	≤14 mmHg	Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego ≥24 mmHg na początku badania		35 (12,4)	282	
		Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym		30 (6,7)	454	
	≤12 mmHg	Chorzy z jaskrą normalnego ciśnienia		49 (69,0)	71	
		Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym		11 (2,5)*	454	
	≤10 mmHg	Chorzy z jaskrą normalnego ciśnienia		28 (39,4)*	71	
		Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym		0 (0,0)*	454	
	Redukcja o ≥10%	Chorzy z jaskrą normalnego ciśnienia		7 (9,7)*	71	
		Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym		440 (96,9)*	454	
		Chorzy z jaskrą normalnego ciśnienia		61 (85,7)*	71	
		Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego ≥20-23 mmHg na początku badania		162 (94,2)	172	
			Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z		278 (98,6)	282

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TAF		
				n (%)	N	
	Redukcja o $\geq 20\%$	wartością ciśnienia śródgałkowego ≥ 24 mmHg na początku badania				
		Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania lub z nadciśnieniem ocznym		379 (83,4)	454	
		Chorzy z jaskrą normalnego ciśnienia		38 (53,5)	71	
		Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego $\geq 20-23$ mmHg na początku badania		120 (69,8)	172	
		Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego ≥ 24 mmHg na początku badania		258 (91,5)	282	
		Redukcja o $\geq 30\%$	Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym		200 (44,1)	454
			Chorzy z jaskrą normalnego ciśnienia		15 (21,1)	71
			Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego $\geq 20-23$ mmHg na początku badania		51 (29,7)	172
			Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego ≥ 24 mmHg na początku badania		149 (52,8)	282
		Redukcja o $\geq 40\%$	Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym		58 (12,8)	454
			Chorzy z jaskrą normalnego ciśnienia		2 (2,8)	71
			Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego $\geq 20-23$ mmHg na początku badania		8 (4,7)	172
			Chorzy z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym z wartością ciśnienia śródgałkowego ≥ 24 mmHg na początku badania		50 (17,7)	282

*dane odczytane z wykresu

U chorych na NTG, w podgrupie wcześniej leczonych prostaglandynami dokonano analizy częstości występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego. Wykazano, iż u 44,7% odnotowano poprawę wyniku.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 59.

Częstość występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego u chorych wcześniej leczonych prostaglandynami na podstawie badania jednoramiennego (populacja NTG)

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF	
			n (%)	N
Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego u chorych wcześniej leczonych prostaglandynami				
<i>Kuwayama 2014</i>	Poprawa (zmiana \leq-10%)	2 mies.	383 (44,7)	856

8.1.1.2. Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego

Średnie wartości ciśnienia śródgałkowego w populacji osób z NTG uległy redukcji do <15 mmHg w czasie 24 miesięcy. Zarówno dla populacji ogółem, jak i analizowanych podgrup wyodrębnionych ze względu na rodzaj schorzenia, czy wcześniejsze terapie, zmiany względem wartości początkowych były znamienne statystycznie zarówno dla okresu obserwacji wynoszącego 2, jak i 24 miesiące.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60.

Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego na podstawie badania jednoramiennego (populacja NTG)

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS	TAF		IS zmiany	
					Średnia zmiana (SD)	N		
<i>Kuwayama 2014</i>	Zmiana ciśnienia śródgałkowego [mmHg]	Ogółem		2 mies.	-3,6 (4,5)	3543	TAK p<0,001	
<i>Kuwayama 2017</i>				24 mies.	-3,2; -3,6***	1797	TAK p<0,001	
<i>Kuwayama 2014</i>		Jaskra pierwotna otwartego kąta		2 mies.	-4,3 (5,2)	1354	TAK p<0,001	
<i>Kuwayama 2017</i>				24 mies.	-5,1; -5,8***	214	TAK p<0,001	
<i>Kuwayama 2014</i>		Jaskra normalnego ciśnienia	Ogółem		2 mies.	-2,4 (2,5)	1559	TAK p<0,001
<i>Kuwayama 2017</i>					24 mies.	-2,5; -2,8***	473	TAK p<0,001
<i>Kuwayama 2017</i>			Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym ≤15 mmHg na początku badania		24 mies.	-1,5; -1,8***	531	TAK p<0,001
<i>Kuwayama 2017</i>			Chorzy z ciśnieniem śródgałkowym >15 mmHg na początku badania		24 mies.	-3,5; -3,9***	523	TAK p<0,001
<i>Kuwayama 2014</i>		Jaskra pierwotna zamkniętego kąta			2 mies.	-3,6 (5,3)	135	TAK p<0,001
<i>Kuwayama 2017</i>					24 mies.	-4,8; -5,7***	23	TAK p<0,001
<i>Kuwayama 2014</i>		Inny typ jaskry			2 mies.	-5,6 (7,1)	243	TAK p<0,001

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS	TAF		IS zmiany			
					Średnia zmiana (SD)	N				
<i>Kuwayama 2017</i>				24 mies.	-5,1; -5,6	28	TAK p<0,001			
<i>Kuwayama 2014</i>		Nadciśnienie oczne		2 mies.	-5,3 (4,8)	252	TAK p<0,001			
<i>Kuwayama 2017</i>				24 mies.	-6,5; -7,8***	49	TAK p<0,001			
<i>Kuwayama 2014</i>				Jaskra w przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia		2 mies.	-6,0 (7,0)	101	TAK p<0,001	
		Jaskra wtórna do zapalenia błony naczyniowej oka		2 mies.	-7,7 (8,0)	31	TAK p<0,001			
		Jaskra neowaskularna		2 mies.	-3,2 (5,2)	28	TAK p<0,001			
		Chorzy nie stosujący uprzednio żadnego leczenia		2 mies.	-4,3 (4,0)	1859	TAK p<0,001			
<i>Kuwayama 2017</i>				24 mies.	-3,8; -4,3***	787	TAK p<0,001			
<i>Kuwayama 2014</i>		Ogółem		2 mies.	-1,9 (3,5)	1231	TAK p<0,001			
<i>Kuwayama 2017</i>				Chorzy, którzy zmienili terapię na TAF		24 mies.	1,7; 2,0	371	TAK p<0,001	
		Wcześniejsza terapia prostaglandynami	Ogółem			24 mies.	-1,6 (3,1)	197	TAK p<0,001	
			Zmiana z powodu niewystarczającej skuteczności			24 mies.	-2,0 (2,2)	29	TAK p<0,001	
<i>Kuwayama 2014</i>		Wcześniejsza terapia LAT	Ogółem	2 mies.	-1,5 (3,4)	671	TAK p<0,001			

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa			OBS	TAF		IS zmiany	
						Średnia zmiana (SD)	N		
Kuwayama 2017				Zmiana z powodu niewystarczającej skuteczności	24 mies.	b/d (b/d)	162	TAK p<0,001	
					24 mies.	b/d (b/d)	23	TAK p<0,001	
Kuwayama 2014					Wcześniejsza terapia TRAW	2 mies.	-1,3 (3,7)	176	TAK p<0,001
					Wcześniejsza terapia unoprostonem izopropylu	2 mies.	-2,4 (3,0)	113	TAK p<0,001
					Wcześniejsza terapia tymololem	2 mies.	-3,0 (2,5)	93	TAK p<0,001
					Wcześniejsza terapia karteololem	2 mies.	-3,5 (3,3)	66	TAK p<0,001
Kuwayama 2017				Chorzy, którzy stosują równocześnie inne leki niż TAF	2 mies.	-3,7 (4,1)	213	TAK p<0,001	
					24 mies.	-3,3; -3,7***	639	TAK p<0,001	
Kuwayama 2014				Chorzy stosujący inne terapie**	2 mies.	b/d (b/d)	240	TAK p<0,001	

*IS określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**terapię inne niż wymienione powyżej

***średni zakres zmian

8.1.1.3. Średnie odchylenie w perymetrze Humphreya

U 416 chorych z populacji chorych na NTG ogółem średni czas trwania badania pola widzenia, spełniający wszystkie wskaźniki niezawodności wynosił 5,7 (0,7) raza. Średnie odchylenie w perymetrze Humphreya ogółem wynosiło -0,09 (SD: 0,85) dB/rok. Analizie poddano również podgrupy chorych wyodrębnione ze względu na wcześniej stosowane terapie. U chorych nie poddanych wcześniej monoterapii wynik wyniósł -0,02 (SD: 0,80) dB/rok, u chorych, którzy zmienili wcześniejszą monoterapię na TAF odnotowano wynik -0,07 (SD: 0,68) dB/rok, a u chorych stosujących jednocześnie inne terapie niż TAF średnia (SD) wyniosła -0,32 (1,04) dB/rok. Niemożliwe było określenie istotności statystycznej obserwowanych zmian względem wartości początkowych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 61.

Wartość średniego odchylenia w perymetrze Humphreya na podstawie badania jednoramiennego

Badanie	Podgrupa	OBS	TAF			
			Średnia (SD)	N		
Średnie odchylenie w perymetrze Humphreya [dB/rok]						
<i>Nomura 2018</i>	Ogółem			-0,09 (0,85)	416	
	Chorzy nie stosujący wcześniej monoterapii lub którzy zmienili wcześniejszą monoterapię na TAF			-0,03 (0,78)	323	
	Chorzy nie stosujący wcześniej monoterapii	Ogółem			-0,02 (0,80)	263
		Chorzy z $\geq 20\%$ redukcją ciśnienia śródgałkowego			0,05 (0,79)	75
		Chorzy z $\geq 10\%$ do $< 20\%$ redukcją ciśnienia śródgałkowego			0,18 (0,67)	74
		Chorzy z $\geq 0\%$ do $< 10\%$ redukcją ciśnienia śródgałkowego		24-36 mies.	-0,11 (0,78)	67
		Chorzy z $< 0\%$ redukcją ciśnienia śródgałkowego			-0,45 (1,00)	35
		Chorzy z $\geq 10\%$ redukcją ciśnienia śródgałkowego			0,11 (0,73)	149
		Chorzy z $< 10\%$ redukcją ciśnienia śródgałkowego			-0,22 (0,87)	102
		Chorzy, którzy zmienili wcześniejszą monoterapię na TAF				-0,07 (0,68)
	Chorzy stosujący jednocześnie inne terapie niż TAF				-0,32 (1,04)	93

8.2. Ocena bezpieczeństwa tafluprostu na podstawie badań jednoramiennych

Ocena bezpieczeństwa tafluprostu została wykonana w oparciu o wyniki 3 jednoramiennych badań obserwacyjnych, których większość chorych była poddana terapii z powodu jaskry z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym *Erb 2011*, *Hommer 2010* oraz *Lanzl 2013*.

Z kolei analizę bezpieczeństwa tafluprostu u chorych z NTG dokonano na podstawie 2 jednoramiennych badań obserwacyjnych: badania *Nomura 2018* oraz badania *Kuwayama 2014* wraz z *Kuwayama 2017*.

Analiza była możliwa dla następujących punktów końcowych:

- ciężkie działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- działania niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- tolerancja na leczenie;
- satysfakcja z terapii;
- ocena zaburzeń powierzchni oka.

Przedstawione poniżej wyniki zaprezentowano w przeliczeniu na liczbę chorych w grupie (N) (n (%) oznacza liczbę chorych z danym zdarzeniem w grupie). W przypadku, gdy dane przedstawiono dla liczby chorych, informacje te opatrzone odpowiednim komentarzem.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.2.1. Ciężkie działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych oceniono na podstawie badania *Nomura 2018*, dotyczącego populacji NTG. W badaniu u żadnego z chorych nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 62.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania jednoramiennego

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF	
			n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane				
<i>Nomura 2018</i>	Ciężkie działania niepożądane ogółem	24-36 mies.	0 (0,0)	1353

8.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Poniższa tabela zawiera wyniki.

Tabela 63.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania Hommer 2010

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>Hommer 2010</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	12 tyg.	0 (0,0)	1088

8.2.3. Działania niepożądane

W populacji chorych na NTG w czasie 2 mies. trwania badania *Kuwayama 2014* odnotowano 395 przypadków działań niepożądanych u 322 (7,7%) badanych oczu, natomiast w czasie 24 mies. zaobserwowano 1119 przypadków działań niepożądanych u 795 (18,6%) badanych oczu. Obserwowano głównie przekrwienie spojówki oraz pigmentację skóry powiek.

Analiza podgrup chorych stosujących lub niestosujących wcześniej analogi prostaglandyn wykazała, że działania niepożądane obserwowano rzadziej u chorych poddanych wcześniej terapii analogami prostaglandyn (4,4% w czasie 2 mies.) niż u chorych nieleczonych tymi lekami (8,8% w czasie 2 mies.). Różnice te dotyczyły także niższej częstości występowania przekrwienia spojówek, pigmentacji (skóry) powiek oraz zmian włosów pierwotnych (ang. *vellus*) powieki / nadmiernego owłosienia powieki, a także hiperpigmentacji tęczęwki

u chorych leczonych wcześniej analogami prostaglandyn niż u chorych, u których ich nie zastosowano.

W badaniu *Nomura 2018*, działania niepożądane odnotowano u 9,5% chorych. Spośród działań niepożądanych związanych z narządem wzroku, najczęściej obserwowano pigmentację powiek (1,9% chorych) oraz przekrwienie oczu i wzrost rzęs (po 1,3% chorych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64.
Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań jednoramiennych (populacja NTG)

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TAF	
				n (%)	N
Działania niepożądane					
<i>Kuwayama 2014</i>	Działania niepożądane ogółem	Ogółem	2 mies.	322 (7,7)	4180
<i>Kuwayama 2017</i>			24 mies.	795 (18,6)	4265
<i>Nomura 2018</i>			24-36 mies.	129 (9,5)	1353
<i>Kuwayama 2014</i>		Chorzy leczeni wcześniej analogami prostaglandyn	2 mies.	44 (4,4)	1010
		Chorzy nieleczeni wcześniej analogami prostaglandyn		278 (8,8)	3170
<i>Kuwayama 2014</i>		Przekrwienie spojówek	Ogółem*	2 mies.	84 (2,0)
	Chorzy leczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		5 (0,5)		1010
	Chorzy nieleczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		79 (2,5)		3170
<i>Kuwayama 2017</i>	Przekrwienie oczu	Ogółem*	24 mies.	134 (3,1)	4265
<i>Nomura 2018**</i>			24-36 mies.	18 (1,3)	1353
<i>Kuwayama 2017</i>		Chorzy leczeni wcześniej analogami prostaglandyn*	24 mies.	14 (1,2)	1145
		Chorzy nieleczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		120 (3,9)	3120
<i>Kuwayama 2014*</i>		Pigmentacja skóry powiek	Ogółem	24 mies.	45 (1,1)
<i>Nomura 2018**</i>	24-36 mies.			26 (1,9)	1353
<i>Kuwayama 2017</i>	Chorzy leczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		24 mies.	2 (0,2)	1010
	Chorzy nieleczeni wcześniej analogami prostaglandyn*			43 (1,4)	3170
<i>Kuwayama 2017</i>			Ogółem*	24 mies.	168 (3,9)

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TAF		
				n (%)	N	
	Pigmentacja powiek	Chorzy leczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		26 (2,3)	1145	
		Chorzy nieleczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		142 (4,6)	3120	
Kuwayama 2014	Zaburzenie nabłonka rogówki	Ogółem*	2 mies.	34 (0,8)	4180	
		Chorzy leczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		7 (0,7)	1010	
		Chorzy nieleczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		27 (0,9)	3170	
Kuwayama 2014	Zmiana włosów pierwotnych (ang. vellus) powieki	Ogółem*	2 mies.	31 (0,7)	4180	
		Chorzy leczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		1 (0,1)	1010	
		Chorzy nieleczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		30 (1,0)	3170	
Kuwayama 2017	Nadmierne owłosienie powiek	Ogółem*	24 mies.	87 (2,0)	4265	
		Chorzy leczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		7 (0,6)	1145	
		Chorzy nieleczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		80 (2,6)	3120	
Kuwayama 2014	Hiperpigmentacja tęczówki	Ogółem*	2 mies.	29 (0,7)	4180	
Kuwayama 2017			24 mies.	80 (1,9)	4265	
Kuwayama 2014		Chorzy leczeni wcześniej analogami prostaglandyn*	2 mies.	4 (0,4)	1010	
Kuwayama 2017		Chorzy leczeni wcześniej analogami prostaglandyn*	24 mies.	14 (1,2)	1145	
Kuwayama 2014		Chorzy nieleczeni wcześniej analogami prostaglandyn*	2 mies.	25 (0,8)	3170	
Kuwayama 2017		Chorzy nieleczeni wcześniej analogami prostaglandyn*	24 mies.	66 (2,1)	3120	
Kuwayama 2014		Zapalenie spojówek	Ogółem	2 mies.*	29 (0,7)	4180
Kuwayama 2017				24 mies.	40 (0,9)	4265
Kuwayama 2014	Zapalenie spojówek	Chorzy leczeni wcześniej analogami prostaglandyn*	2 mies.	3 (0,3)	1010	
		Chorzy nieleczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		26 (0,8)	3170	
Kuwayama 2014	Świąd oczu	Ogółem*	2 mies.	25 (0,6)	4180	
		Chorzy leczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		5 (0,5)	1010	
		Chorzy nieleczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		20 (0,6)	3170	
Kuwayama 2014	Zapalenie skóry powiek	Ogółem	2 mies.*	20 (0,5)	4180	
Kuwayama 2017				44 (1,0)	4265	
Kuwayama 2017		Zapalenie skóry powiek	Chorzy leczeni wcześniej analogami prostaglandyn*	24 mies.	3 (0,3)	1010
			Chorzy nieleczeni wcześniej analogami prostaglandyn*		17 (0,5)	3170

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TAF		
				n (%)	N	
Nomura 2018**	Zapalenie brzegów powiek	Ogółem	24-36 mies.	7 (0,5)	1353	
Kuwayama 2014	Nieprawidłowości / zmiany w obrębie rzesz	Ogółem*	2 mies.	16 (0,4)	4180	
Kuwayama 2017			24 mies.	100 (2,3)	4265	
Kuwayama 2014		Chorzy leczeni wcześniej analogami prostaglandyn*	2 mies.	1 (0,1)	1010	
Kuwayama 2017			24 mies.	20 (1,8)	1145	
Kuwayama 2014		Chorzy nieleczeni wcześniej analogami prostaglandyn*	2 mies.	15 (0,5)	3170	
Kuwayama 2017			24 mies.	80 (2,6)	3120	
Kuwayama 2014			Ogółem	2 mies.*	13 (0,3)	4180
Kuwayama 2017				24 mies.	21 (0,5)	4265
Kuwayama 2014	Podrażnienie oka***	Chorzy leczeni wcześniej analogami prostaglandyn*	2 mies.	5 (0,5)	1010	
				Chorzy nieleczeni wcześniej analogami prostaglandyn*	8 (0,3)	3170
Kuwayama 2017	Punkcikowe zapalenie rogówki	Ogółem	24 mies.	63 (1,5)	4265	
	Alergiczne zapalenie spojówek			47 (1,1)		
	Suche oko			46 (1,1)		
	Zapalenie powiek			44 (1,0)		
	Zapalenie spojówek			40 (0,9)		
	Erozja rogówki			37 (0,9)		
	Świąd oka			35 (0,8)		
	Zaburzenie rogówki			25 (0,6)		
	Ból oka			15 (0,4)		
	Krwotok spojówkowy			12 (0,3)		
	Nieprawidłowe odczucie w oczach			11 (0,3)		
	Zmęczenie oka			11 (0,3)		
	Uczucie ciała obcego w oczach			9 (0,2)		
	Zaćma			7 (0,2)		
	Zapalenie rogówki			7 (0,2)		
	Zapalenie tęczówki			7 (0,2)		
	Ból głowy			6 (0,1)		
	Rumień powieki			5 (0,1)		
	Niedrożność żyły siatkówki			5 (0,1)		
	Zaburzone widzenie			5 (0,1)		

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TAF	
				n (%)	N
	Wzrost ciśnienia śródgałkowego			5 (0,1)	
	Bakteryjne zapalenie spojówek			4 (0,1)	
	Pogłębienie bruzdy górnej powieki			4 (0,1)	
Nomura 2018**	Wzrost rzęs		12-36 mies.	17 (1,3)	1353
	Świąd oka			8 (0,6)	1353

*określone w badaniu jako poważne działania niepożądane (ang. *major adverse drug reactions*)

**n obliczone na podstawie odsetków przedstawionych przez autorów badania

***w Kuwayama 2014 określono jako *eye irritation*, a w Kuwayama 2017 – jako *ocular irritation*

8.2.4. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Erb 2011* wskazano, że w trakcie trwania badania zaobserwowano jedynie kilka przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych (nie wskazano ich w tekście).

Z kolei w badaniu *Hommer 2010* wszystkie obserwowane zdarzenia niepożądane dotyczyły mniej niż 10% chorych uczestniczących w badaniu.

Jak wskazali autorzy badania, do końca 12 tygodnia poprawie uległy obserwowane objawy kliniczne.

Częstość występowania przekrwienia spojówek uległa redukcji w czasie 12 tyg. badania zarówno u chorych ogółem, jak i w podgrupie chorych leczonych uprzednio analogami prostaglandyn. Co istotne, w podgrupie tej, w czasie 12 tygodni leczenia u nie odnotowano żadnego przypadku przekrwienia spojówek o ciężkim stopniu nasilenia.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 65.

Częstość występowania przekrwienia spojówek o różnym stopniu nasilenia na podstawie badania jednoramiennego

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TAF	
				n (%)	N
Zaburzenia oka					
<i>Hommer 2010</i>	Brak przekrwienia spojówek	Ogółem	4-6 tyg.	922 (84,7)	1088
			12 tyg.	960 (88,2)	
		Chorzy leczeni uprzednio analogami prostaglandyn	4-6 tyg.	200 (80,6)	248
			12 tyg.	214 (86,3)	

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TAF	
				n (%)	N
	Przekrwienie spojówek o łagodnym stopniu nasilenia	Ogółem	4-6 tyg.	136 (12,5)	1088
			12 tyg.	104 (9,6)	
		Chorzy leczeni uprzednio analogami prostaglandyn	4-6 tyg.	44 (17,7)	248
			12 tyg.	24 (9,7)	
	Przekrwienie spojówek o umiarkowanym stopniu nasilenia	Ogółem	4-6 tyg.	28 (2,6)*	1088
			12 tyg.	22 (2,0)*	
		Chorzy leczeni uprzednio analogami prostaglandyn	4-6 tyg.	2 (0,8)*	248
			12 tyg.	10 (4,0)*	
	Przekrwienie spojówek o ciężkim stopniu nasilenia	Ogółem	4-6 tyg.	2 (0,2)*	1088
			12 tyg.	2 (0,2)*	
		Chorzy leczeni uprzednio analogami prostaglandyn	4-6 tyg.	2 (0,8)*	248
			12 tyg.	0 (0,0)*	

*wartości odczytane z wykresu i obliczone dla liczby oczu

W trakcie trwania badania zaobserwowano nieliczne przypadki zdarzeń niepożądanych (<2%).

Przekrwienie spojówek odnotowano ogółem tylko u 0,7% badanych oczu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania jednoramiennego

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TAF	
				n (%)	N
Zdarzenie niepożądane					
Lanzl 2013	Przekrwienie spojówek	Ogółem	3 mies.	4 (0,7)	579
		Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania		1 (0,3)	349
		Chorzy z nadciśnieniem ocznym		2 (1,9)	105
	Przekrwienie i hiperpigmentacja powiek	Ogółem		1 (0,2)	579
		Chorzy z nadciśnieniem ocznym		1 (1,0)	105
	Świąd	Ogółem		1 (0,2)	579
		Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania		1 (0,3)	349
	Ból głowy	Ogółem		1 (0,2)	579
		Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania		1 (0,3)	349
		Ogółem		1 (0,2)	579

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TAF	
				n (%)	N
	Większa wrażliwość na kontrast (ang. <i>increased contrast sensitivity</i>)	Chorzy z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania		1 (0,3)	349

8.2.5. Tolerancja na leczenie

Tolerancja na leczenie uległa poprawie u większości chorych po zmianie dotychczasowo stosowanej terapii na tafluprost. Po zmianie leku na TAF PF 85,7% chorych oceniło terapię jako „bardzo dobrą” lub „dobrą”. Szczególny wzrost stopnia tolerancji terapii był widoczny u chorych leczonych uprzednio analogami prostaglandyn. Na końcu badania terapia TAF PF została oceniona w tej podgrupie jako „bardzo dobra” przez 39,6% chorych, a jako „dobra” przez 46,3% chorych.

W badaniu *Lanzl 2013*, po 3 miesiącach leczenia tafluprostem 91,4% chorych oceniło miejscową tolerancję leku jako „bardzo dobrą” lub „dobrą”. Ocena tolerancji była porównywalna pomiędzy poszczególnymi podgrupami chorych. Miejscowa tolerancja tafluprostu okazała się „mało satysfakcjonująca” lub „nieakceptowalna” w przypadku tylko kilku chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 67.

Częstość występowania tolerancji na leczenie na podstawie badania jednoramiennego

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF	
			n (%)	N
Ocena tolerancji TAF w opinii chorych				
<i>Lanzl 2013</i>	Bardzo dobra	12 tyg.	312 (53,9)	579
	Dobra		217 (37,5)	
	Satysfakcjonująca		20 (3,6)	
	Mało satysfakcjonująca		6 (1,0)	
	Nieakceptowalna		4 (0,7)	
	Brak danych		20 (3,6)	
Ocena tolerancji TAF w opinii chorych z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania				
<i>Lanzl 2013</i>	Bardzo dobra	3 mies.	193 (55,3)	349
	Dobra		130 (37,2)	
	Satysfakcjonująca		10 (2,9)	

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF	
			n (%)	N
	Mało satysfakcjonująca		2 (0,6)	
	Nieakceptowalna		2 (0,6)	
	Brak danych		12 (3,4)	
Ocena tolerancji TAF w opinii chorych na nadciśnienie oczne				
<i>Lanzl 2013</i>	Bardzo dobra	3 mies.	52 (49,4)	105
	Dobra		43 (41,1)	
	Satysfakcjonująca		4 (4,0)	
	Mało satysfakcjonująca		1 (1,0)	
	Nieakceptowalna		0 (0,0)	
	Brak danych		5 (4,8)	
Ocena tolerancji TAF w opinii chorych na jaskrę normalnego ciśnienia				
<i>Lanzl 2013</i>	Bardzo dobra	3 mies.	36 (50,7)	71
	Dobra		26 (36,6)	
	Satysfakcjonująca		2 (2,8)	
	Mało satysfakcjonująca		3 (4,2)**	
	Nieakceptowalna		2 (2,8)**	
	Brak danych		2 (2,8)	
Ocena tolerancji TAF w opinii chorych, którzy zmienili terapię na TAF				
<i>Erb 2011</i>	Bardzo dobra	6-12 tyg.	688 (39,5)	1741
	Dobra		804 (46,2)	
	Satysfakcjonująca		174 (10,0)	
	Mało satysfakcjonująca		37 (2,1)*	
	Nieakceptowalna		38 (2,2)*	
Ocena tolerancji TAF w opinii chorych leczonych uprzednio analogami prostaglandyn				
<i>Erb 2011</i>	Bardzo dobra	6-12 tyg.	177 (39,6)	447
	Dobra		207 (46,3)	
	Satysfakcjonująca		49 (11,0)	
	Mało satysfakcjonująca		7 (1,6)*	
	Nieakceptowalna lub brak danych		7 (1,6)*	

*wartości odczytane z wykresu (w przypadku badania *Lanzl 2013* ze względu na zastosowane zaokrąglenia wartości procentowych, odsetki mogą nie sumować się do wartości 100%)

**według autorów badania ocenę „mało satysfakcjonująca” lub „nieakceptowalna” odnotowano u 1,4%, co nie wynika z danych przedstawionych na wykresie; przyczyna rozbieżności jest nieznana

Po upływie 12 tygodni leczenia tafluprostem 69,2% lekarzy oraz 94,8% chorych oceniło tolerancję stosowanej terapii jako „bardzo satysfakcjonującą” lub „satysfakcjonującą”. Obserwowane subiektywne objawy dotyczące narządu wzroku uległy poprawie po 12 tygodniach stosowania tafluprostu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68.
Ocena tolerancji na leczenia na podstawie badania jednoramiennego

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	TAF	
				%*	N
<i>Hommer 2010</i>	Pieczenie	Pogorszenie	12 tyg.	4,0	b/d**
		Brak zmian		6,0	
		Polepszenie		90,0	
	Wrażenie obecności ciała obcego	Pogorszenie		0,2	
		Brak zmian		9,8	
		Polepszenie		90,0	
	Świąd	Pogorszenie		0,2	
		Brak zmian		6,3	
		Polepszenie		93,5	
	Podrażnienie	Pogorszenie		1,4	
		Brak zmian		10,2	
		Polepszenie		88,4	
	Szczypanie	Pogorszenie		2,6	
		Brak zmian		7,6	
		Polepszenie		89,8	
	Łzawienie	Pogorszenie		0,7	
		Brak zmian		6,9	
		Polepszenie		92,4	
	Suchość oka	Pogorszenie		0,5	
		Brak zmian		17,1	
		Polepszenie		82,4	

*ze względu na brak wskazania wartości N przez autorów badania, podano odczytane z wykresu odsetki chorych, u których wystąpiło zdarzenie, niemożliwe było przeliczenie wartości na odpowiadającą na liczbę oczu

*autorzy badania nie wskazali jakiej liczby chorych/oczu dotyczą wymienione objawy

8.2.6. Satysfakcja z terapii

W badaniu *Erb 2011* w opinii większości chorych (92,9%) i ich lekarzy (92,6%) terapia TAF PF przyczyniła się do wykazania bardzo dużego zadowolenia lub zadowolenia z leczenia.

Zbliżone wyniki uzyskano w badaniu *Lanzl 2013*, gdzie w opinii większości chorych (96,5%) i ich lekarzy (95,2%) terapia TAF PF przyczyniła się do wykazania bardzo dużego zadowolenia lub zadowolenia z leczenia (wyniki z tego badania przedstawiono wyłącznie opisowo).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 69.

Częstość występowania satysfakcji z terapii tafluprostem w ocenie chorych oraz lekarzy na podstawie badania jednoramiennego

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF	
			n (%)*	N
Poziom zadowolenia chorych z terapii TAF (opinia chorych)**				
<i>Erb 2011</i>	Bardzo zadowolony	6-12 tyg.	943 (44,4)	2123
	Zadowolony		1030 (48,5)	
	Umiarkowanie zadowolony		83 (3,9)	
	Niezadowolony		45 (2,1)	
	Brak danych		25 (1,2)	
Poziom zadowolenia chorych z terapii TAF (opinia lekarzy)**				
<i>Erb 2011</i>	Bardzo zadowolony	6-12 tyg.	1061 (50,0)	2123
	Zadowolony		904 (42,6)	
	Umiarkowanie zadowolony		113 (5,3)	
	Niezadowolony		38 (1,8)	
	Brak danych		8 (0,4)	

*n obliczono na podstawie wartości odczytanych z wykresu

**wyniki przedstawione na wykresie nie sumują się do 100%, najprawdopodobniej ze względu na możliwe różne udzielone odpowiedzi przez chorych/ich lekarzy

8.2.7. Ocena zaburzeń powierzchni oka

8.2.7.1. Przekrwienie spojówek

W populacji chorych na NTG odnotowano redukcję wyniku na skali oceniającej przekrwienie spojówek w czasie 2 mies. W przypadku populacji ogółem oraz chorych nie stosujących uprzednio żadnego leczenia oraz stosujących wcześniej analogi prostaglandyn, zmiany względem wartości początkowych były znamienne statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 70.

Wynik na skali oceniającej przekrwienie spojówek na podstawie badania jednoramiennego (populacja NTG)

Badanie	Podgrupa	OBS	TAF		IS zmiany*
			Średnia (SD)	N	
Wynik na skali oceniającej przekrwienie spojówek					
<i>Kuwayama 2014</i>	Ogółem	2 mies.	0,14 (0,38)	4180**	TAK
	Chorzy nie stosujący uprzednio żadnego leczenia		0,15 (b/d)	1337	TAK p<0,05
	Chorzy, którzy zmienili terapię z analogów prostaglandyn na TAF		0,13 (b/d)	677	TAK p<0,05
	Chorzy, którzy stosują równocześnie inne leki niż TAF		0,10 (b/d)	155	NIE

*IS określona na podstawie informacji/p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**autorzy badania nie podali informacji u ilu chorych (oczu) wykonano test, przyjęto liczebność dla całej grupy analizowanych oczu

8.2.7.2. Barwienie rogówki fluoresceiną

W populacji chorych na NTG wykazano redukcję wyniku uzyskanego podczas barwienia rogówki fluoresceiną w czasie 2 mies. Niemożliwe było określenie istotności statystycznej zmian względem wartości początkowych.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniej stosowane terapie wykazała znamiennej statystycznie redukcję wyniku u chorych, którzy zmienili terapię z analogów prostaglandyn na TAF.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 71.

Wynik uzyskany podczas barwienia rogówki fluoresceiną na podstawie badania jednoramiennego

Badanie	Podgrupa	OBS	TAF		IS zmiany*
			Średnia (SD)	N	
Wynik uzyskany podczas barwienia rogówki fluoresceiną					
<i>Kuwayama 2014</i>	Ogółem	2 mies.	0,07 (0,27)	4180**	b/d
	Chorzy nie stosujący uprzednio żadnego leczenia		0,06 (b/d)	1236	NIE
	Chorzy, którzy zmienili terapię z analogów prostaglandyn na TAF		0,09 (b/d)	687	TAK p<0,05
	Chorzy, którzy stosują równocześnie inne leki niż TAF		0,08 (b/d)	129	NIE

*IS określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**autorzy badania nie podali informacji u ilu chorych (oczu) wykonano test, przyjęto liczebność dla całej grupy analizowanych oczu

8.2.7.3. Ocena stabilności filmu łzowego

U niewielkiej grupy chorych analizowano dodatkowo zmianę czasu przzerwania filmu łzowego. Po 12 tygodniach terapii tafluprostem TBUT istotnie statystycznie wzrósł z 9,4 (3,5) s (pomiar początkowy) do 11,8 (3,1) s.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 72.

Czas przzerwania filmu łzowego na podstawie badania jednoramiennego

Badanie	OBS	TAF		IS zmiany*
		Średnia (SD)	N	
Czas przzerwania filmu łzowego [s]				
<i>Hommer 2010</i>	12 tyg.	11,8 (3,1)	64	TAK p<0,0005

*IS określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

8.2.7.4. Test Schirmera

Analiza wyników uzyskanych w teście Schirmera wykazała wzrost wartości z 12,7 (5,3) mm (pomiar początkowy) do 14,9 (5,5) mm. Zmiana była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73.

Wartość testu Schirmera na podstawie badania jednoramiennego

Badanie	OBS	TAF		IS zmiany*
		Średnia (SD)	N	
Test Schirmera [mm]				
<i>Hommer 2010⁹</i>	12 tyg.	14,9 (5,5)	74	TAK p<0,0005

*IS określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

⁹ W publikacji *Hommer 2010* wskazano nieprawidłowo jednostkę pomiaru wyniku w teście Schirmera jako mmHg. Sposób przeprowadzania badania wyklucza możliwość wykonania tego pomiaru w mmHg. W analizie wskazano zatem na wyniki w mm.

9. Ocena bezpieczeństwa TAF względem LAT, BIM oraz TRAW na podstawie danych z międzynarodowych rejestrów

Na podstawie badania *Ohyama 2017* możliwa była ocena bezpieczeństwa (zdarzeń związanych ze zwiększonym ciśnieniem krwi) terapii TAF względem LAT, BIM i TRAW. Badanie to obejmowało dane zebrane z 2 rejestrów – FAERS¹⁰ (rejestr amerykański) oraz JADER¹¹ (rejestr japoński).

Wszystkie przedstawione poniżej wyniki podano w obliczeniu na liczbę ocenianych zgłoszeń (n (%)) oraz całkowitą liczbę dostępnych sprawozdań dla danego leku (N).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

9.1. Zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem

Ogółem nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między TAF a żadną z analizowanych grup. W przypadku rejestru FAERS wyniki w grupie TAF były korzystniejsze niż w grupach LAT, BIM i TRAW, natomiast w rejestrze JADER zdarzenia te odnotowano nieznacznie częściej u chorych poddanych terapii TAF niż w pozostałych grupach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej

¹⁰ ang. *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* – System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA

¹¹ ang. *Japanese Adverse Drug Event Report* – japoński system raportowania zdarzeń niepożądanych

Tabela 74.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	Analizowany rejestr	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane										
Ohyama 2017	Zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem	FAERS	ok. 11 lat (od I kwartału 2004 r. do 2015 r.)	15 (2,3)	65 5	439 (2,7)	160 64	0,83 (0,50; 1,40)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
		JADER	ok. 11 lat (od 04.2004 r. do 01.2016 r.)	4 (4,8)	84	5 (1,0)	493	4,88 (1,28; 18,56)	0,04 (-0,01; 0,08)	NIE

Tabela 75.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania TAF względem BIM

Badanie	Punkt końcowy	Analizowany rejestr	OBS	TAF		BIM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane										
Ohyama 2017	Zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem	FAERS	ok. 11 lat (od I kwartału 2004 r. do 2015 r.)	15 (2,3)	65 5	154 (2,9)	523 3	0,77 (0,45; 1,32)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
		JADER	ok. 11 lat (od 04.2004 r. do 01.2016 r.)	4 (4,8)	84	3 (3,0)	99	1,60 (0,35; 7,36)	0,02 (-0,04; 0,07)	NIE

Tabela 76.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania TAF względem TRAW

Badanie	Punkt końcowy	Analizowany rejestr	OBS	TAF		TRAW		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane										
Ohyama 2017	Zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem	FAERS	ok. 11 lat (od I kwartału 2004 r. do 2015 r.)	15 (2,3)	65 5	128 (3,5)	365 6	0,65 (0,38; 1,11)	-0,01 (-0,03; 0,0008)	NIE
		JADER	ok. 11 lat (od 04.2004 r. do 01.2016 r.)	4 (4,8)	84	2 (1,9)	106	2,60 (0,46; 14,55)	0,03 (-0,02; 0,08)	NIE

10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego Taflotan Multi®;
- FDA 2018;
- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports);
- dane z rekordu WHO UMC.

10.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

Taflotan Multi®

Dodatkową analizę bezpieczeństwa produktu leczniczego analizowanej interwencji przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Taflotan Multi® [ChPL Taflotan Multi®]*.

10.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Taflotan Multi® chorzy powinni zostać poinformowani o możliwości wzrostu rzęs, ściemnienia skóry powiek i zmian w nasileniu zabarwienia tęczówki – zwłaszcza u osób o mieszanym kolorze oczu (np. niebiesko – brązowym, szaro – brązowym, żółto – brązowym, zielono – brązowym). Niektóre z wymienionych zmian mogą być trwałe i prowadzić do różnic w wyglądzie obu oczu, zwłaszcza u chorych stosujących Taflotan Multi® tylko do jednego oka. Zmiany w zabarwieniu tęczówki pojawiają się powoli i mogą zostać zauważone dopiero po kilku miesiącach.

W miejscach, w których stosowany roztwór tafluprostu wchodzi wielokrotnie w kontakt ze skórą, istnieje możliwość wzrostu włosów.

Brak jest danych na temat stosowania tafluprostu u osób cierpiących na jaskrę neowaskularną, jaskrę wrodzoną i jaskrę z zamkniętym lub wąskim się kątem przesączania. Ograniczone są

również informacje na temat leczenia tafluprostem jaskry barwnikowej, jaskry torebkowej oraz jego stosowania u chorych z bezsoczewkowatością.

Taflotan Multi® powinien być stosowany z zachowaniem szczególnej ostrożności u osób z bezsoczewkowatością, bezsoczewkowatością rzekomą z rozdarcie tylną częścią torebki soczewki lub po wszczepieniu soczewki przedniokomorowej. Ostrożność należy również zachować stosując preparat u chorych będących w grupie ryzyka rozwoju torbielowatego obrzęku plamki żółtej lub zapalenia tęczówki i (lub) błony naczyniowej oka.

Nie ma danych na temat stosowania produktu Taflotan Multi® u chorych z ciężką astmą. Z tego powodu w przypadku stosowania tafluprostu u chorych z astmą należy zachować ostrożność.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z uwagi na fakt, iż ogólnoustrojowe stężenie tafluprostu po podaniu do oka jest bardzo niskie, u chorych nie przewiduje się występowania interakcji. W związku z powyższym nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji tafluprostu z innymi produktami leczniczymi.

W badaniach klinicznych, w których stosowano tafluprost jednocześnie z tymololem, nie wykazano występowania interakcji.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/zapobieganie ciąży

Produkt leczniczy Taflotan Multi® nie może być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym lub mogących zajść w ciążę, chyba, że stosują one skuteczną metodę zapobiegania ciąży.

Ciąża

Nie istnieją wystarczające dane na temat stosowania tafluprostu u kobiet w ciąży. Tafluprost może wywierać szkodliwe działanie farmakologiczne na przebieg ciąży i (lub) rozwój płodu/novorodka. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały jego szkodliwy wpływ na reprodukcję, dlatego też nie należy stosować produktu leczniczego Taflotan Multi® w okresie ciąży, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne – jeśli nie ma innych dostępnych możliwości leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tafluprost lub jego metabolity przenikają do mleka kobiet. Badanie przeprowadzone na szczurach wykazało, że po podaniu miejscowym tafluprost i (lub) jego metabolity przenikają do mleka. W związku z tym tafluprostu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Tafluprost podawany dożylnie w dawkach do 100 µg/kg/dobę nie miał wpływu na reprodukcję i płodność u samic i samców szczurów.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ustalono, że tafluprost wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę maszyn. Bezpośrednio po zakropleniu może wystąpić przejściowe niewyraźne widzenie. W takim przypadku należy odczekać do momentu powrotu całkowitej ostrości widzenia przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn.

10.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Wyniki badań klinicznych, w których uczestniczyło ponad 1400 chorych jako najczęściej występujące zdarzenie niepożądane wymieniają przekrwienie oka, które występowało u 13% chorych stosujących tafluprost ze środkiem konserwującym (badania przeprowadzone na terenie Europy i USA). Przekrwienie oka miało charakter łagodny. W badaniu przeprowadzonym na terenie USA, w którym analizowano skuteczność tafluprostu bez środka konserwującego przekrwienie oka wystąpiło u 4,1% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) działania niepożądane zidentyfikowane u chorych leczonych produktem leczniczym Taflotan Multi®. Uwzględniono również działania niepożądane, których częstość jest bardzo rzadka lub nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 77.
Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych tafluprostem

	Interwencja	
	Objawy niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia oka	Świąd oczu Podrażnienie oczu Ból oczu Przekrwienie spojówek/oka Zmiany dotyczące rzęs (zwiększenie długości, grubości i ilości rzęs) Suchość oczu Uczucie obecności ciała obcego w oku Zmiana koloru rzęs Rumień powiek Powierzchniowe punkcikowe zapalenie rogówki Światłowstręt Nadmierne łzawienie Niewyraźne widzenie Zmniejszenie ostrości wzroku Nasilone zabarwienie tęczówki	Często
	Przebarwienie powiek Obrzęk powiek Niedomoga widzenia (astenopia) Obrzęk spojówek Wydzielina z oczu Zapalenie powiek Obecność komórek w komorze przedniej oka Dyskomfort w oku Odczyn zapalny w komorze przedniej oka Przebarwienie spojówek Grudki na spojówkach Alergiczne zapalenie spojówek Nieprawidłowe odczucia w oku	Niezbyt często
	Zapalenie tęczówki/błony naczyniowej oka Pogłębienie bruzdy powiekowej Obrzęk płamki żółtej/torbielowaty obrzęk płamki żółtej	Nieznana
	Zwapnienie rogówki w związku ze stosowaniem fosforanu zawartego w kroplach do oczu u niektórych chorych ze znacznym uszkodzeniem rogówki	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego	Zaostrzenie astmy Duszność	Nieznana

Interwencja		
Objawy niepożądane		Częstość występowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne owłosienie powiek	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Taflotan Multi®*

10.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2018 roku wskazano na możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Zioptan®. W sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, przedstawiono informacje dotyczące możliwego zwiększenia ryzyka pigmentacji, zmian w obrębie rzęs, zapalenia śródgałkowego oraz obrzęku płamki żółtej.

Wyniki badań klinicznych wskazują na to, że roztwór oftalmiczny tafluprostu powoduje zmiany w pigmentowanych tkankach. Najczęściej zgłaszanymi zmianami były zwiększona pigmentacja tęczówki, tkanki okołoczołowej (powieki) i rzęs. Oczekuje się, że stopień pigmentacji wzrastał wraz z długością czasu podawania tafluprostu, jednak zmiana pigmentacji wynika raczej ze zwiększonej zawartości melaniny w melanocytach niż ze wzrostu liczby melanocytów. Podczas gdy, po odstawieniu tafluprostu pigmentacja tęczówki może pozostać trwała, zmiany zabarwienia tkanki okołoczołowej i rzęs u niektórych chorych okazały się odwracalne, w związku z czym istnieje konieczność powiadamiania chorych o możliwości zwiększonej pigmentacji. Długoterminowe skutki zwiększonej pigmentacji nie są znane, a zmiana koloru tęczówki może nie być zauważalna przez kilka miesięcy, a nawet lat. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki, a cała tęczówka lub jej części stają się bardziej brązowawe. Dodatkowo zauważono, że samo leczenie nie ma wpływu na znamiona ani piegi tęczówki. W dokumencie podkreślono również, że leczenie produktem leczniczym Zioptan® można kontynuować u chorych, u których zauważalnie wzrasta pigmentacja tęczówki jednak chorzy ci powinni być regularnie badani.

Wskazano również, że produkt leczniczy Zioptan® może stopniowo zmieniać rzęsy i włosy meszkowe w leczonym oku. Zmiany te obejmują zwiększenie długości, nasilenia koloru,

grubości, kształtu i liczby rzęs jednak są one zwykle odwracalne po zakończeniu leczenia. Dodatkowo zwrócono uwagę na zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Zioptan® u chorych z aktywnym zapaleniem śródgałkowym (np. zapalenie tęczówki/ zapalenie błony naczyniowej oka), ponieważ może dojść do jego zaostrzenia. W związku z tym, że podczas leczenia analogami prostaglandyny F_{2α} zgłaszano obrzęk plamki żółtej, w tym torbielowaty obrzęk plamki żółtej, produkt leczniczy Zioptan® należy stosować ostrożnie u chorych z bezsoczewkowatością, u chorych z bezsoczewkowatością rzekomą z rozdarcie tylniej części torebki soczewki lub u chorych ze znanymi czynnikami ryzyka obrzęku plamki żółtej.

W dokumencie zamieszczono także informacje, dotyczące najczęściej występujących działań niepożądanych pochodzące z badań klinicznych oraz zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. Zwrócono uwagę na fakt, że badania kliniczne są przeprowadzane w bardzo różnych warunkach, a częstości występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych leku nie można bezpośrednio porównać z częstościami odnotowanymi w badaniach klinicznych innego leku, gdyż mogą nie odzwierciedlać wartości obserwowanych w praktyce. Występowanie działań niepożądanych zgłaszanych po zatwierdzeniu produktu do obrotu raportowane jest dobrowolnie z populacji o niepewnej wielkości, zatem nie zawsze można wiarygodnie oszacować ich częstość lub ustalić związek działań niepożądanych z danym lekiem.

Roztwór tafluprostu (0,0015%) zawierający konserwanty lub bez konserwantów oceniono w populacji 905 chorych w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych trwających do 24 miesięcy. Najczęstszym działaniem niepożądany obserwowanym u chorych leczonych tafluprostem było przekrwienie spojówek, które zgłaszano u 4-20% chorych. Około 1% chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych związanych z narządem wzroku. Zgłaszane w analizowanych badaniach klinicznych działania niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ obejmowały: kłucie/podrażnienie oka (7%), świąd oka, w tym alergiczne zapalenie spojówek (5%), zaćmę (3%), suchość oka (3%), ból oka (3%), ciemnienie rzęs (2%), wzrost rzęs (2%) i niewyraźne widzenie (2%). Działania niepożądane nie związane z narządem wzroku zgłaszane z częstością od 2% do 6% obejmowały: ból głowy (6%), przeziębienie (4%), kaszel (3%) i infekcję dróg moczowych (2%).

Podczas stosowania tafluprostu po wprowadzeniu do obrotu stwierdzono zaburzenia układu oddechowego (zaostrenie astmy, duszność) oraz zaburzenia w obrębie oka (zapalenie tęczówki/zapalenie błony naczyniowej oka). W przypadku jednoczesnego stosowania z analogami prostaglandyn zaobserwowano zmiany wokół oczu i powiek, w tym pogłębienie bruzdy powieki.

10.3. 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 tafluprostu w analizowanej populacji chorych. 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 poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie liczb przypadków zdarzeń niepożądanych zgłoszonych dla chorych poddanych terapii tafluprostem. Dane te zbierano do stycznia 2020.

Tabela 78.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tafluprostem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	32	Zapalenie nosogardzieli (11), Zapalenie spojówek (5), nieżyt nosa (3), infekcje dróg moczowych (3)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	20	Nowotwór złośliwy (3), rak prostaty (2), rak piersi (2), rak żołądka (2)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0	n/d
Zaburzenia układu immunologicznego	28	Nadwrażliwość (16), nadwrażliwość na lek (7), alergia sezonowa (4)
Zaburzenia endokrynologiczne	2	Wole (1), hiperaldosteronizm pierwotny (1)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4	Hiperglikemia (1), hiperlipidemia (1), hipowolemia (1), zaburzenia metabolizmu (1)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zaburzenia psychiczne	19	Bezsennaść (4), zaburzenia snu (4), myśli samobójcze (2), niepokój (2), depresja (3)
Zaburzenia układu nerwowego	82	Ból głowy (29), zawroty głowy (14), parestezje (6), wady pola widzenia (7)
Zaburzenia w obrębie oka	261	Przekrwienie oczu (62), podrażnienie oczu (55), ból oka (43), niewyraźne widzenie (22), świąd oka (26), wada wzroku (18), wzmożone łzawienie (20), torbielowaty obrzęk płamki (12), suche oko (17), astenopia (9), zapalenie powiek (6), ślepotą (9), przemijająca ślepotą (5), przekrwienie spojówek (7), zwyrodnienie rogówki (5), obrzęk rogówki (5), rumień powiek (6), krwotok z oka (5), zapalenie oka (9), obrzęk oka (14), obrzęk powiek (5), uczucie obecności obcego ciała w oku (12), obrzęk płamki żółtej (10), światłowstręt (11), obrzęk powiek (7), obniżona ostrość widzenia (7)
Zaburzenia ucha i błędnika	9	Głuchota (2), ból ucha (1), zawroty głowy (2), nadwrażliwość słuchowa (1), szum w uszach (5)
Zaburzenia serca	17	Migotanie przedsionków (2), palpacje (6), arytmia (5)
Zaburzenia naczyniowe	9	Nadciśnienie (5), zakrzepica żył głębokich (1), niedociśnienie (2), obwodowe uczucie zimna (1)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	51	Duszność (19), astma (7), kaszel (9)
Zaburzenia żołądka i jelit	28	Nudności (7), dyskomfort w jamie brzusznej (3), zaparcia (3), biegunka (2), ból w górnej okolicy jamy brzusznej (2), suchość w ustach (4), dyspepsja (2), funkcjonalne zaburzenie żołądkowo-jelitowe (2), nadmierne wydzielanie śliny (2), obrzęk języka (2)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3	Kamica żółciowa (1), nieprawidłowe funkcje wątroby (1), polekowy uraz wątroby (1)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	37	Wysypka (9), wyprysk (3), świąd (5), alopecia (4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	19	Artralgia (7), ból pleców (3), bóle mięśni (4), ból w kończynach (3)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	9	Zaburzenia nerek (2), piasek moczowy (2)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1	Aborcja (1)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5	Wypadanie macicy (1), metrorrhagia (1), łagodny rozrost gruczołu krokowego (2), prostatomegalia (1)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0	n/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	66	Brak skuteczności (19), dyskomfort w klatce piersiowej (5), zmęczenie (7), złe samopoczucie (5)
Badania diagnostyczne	49	Podwyższone ciśnienia śródgałkowe (23), podwyższone ciśnienie krwi (5), nieprawidłowy wynik badania pola widzenia (4), podwyższone tętno (3)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	42	Przedawkowanie (3), pozarejestryjne stosowanie leku (6), błędne przechowywanie leku (10), celowe błędne użycie leku (4)
Uwarunkowania społeczne	2	Upośledzona zdolność prowadzenia pojazdów (1), brak satysfakcji chorego z leczenia (1)
Procedury medyczne i chirurgiczne	19	Operacja zaćmy (7), operacja (2)
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	15	Nieprawidłowa jakość produktu (8), problem ze zakraplaczem (2), podejrzenie podmiany produktu (2)

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń w obrębie oka, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

10.4. 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 TAF. 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 79.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Taflotan Multi®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	61
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	15
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3
Zaburzenia układu immunologicznego	36
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6
Zaburzenia psychiczne	30
Zaburzenia układu nerwowego	173
Zaburzenia w obrębie oka	1 285
Zaburzenia ucha i błędnika	14
Zaburzenia serca	25
Zaburzenia naczyniowe	19
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	91
Zaburzenia żołądka i jelit	44
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	227
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	36
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	14
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	261
Badania diagnostyczne	70
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	110
Uwarunkowania społeczne	4
Procedury medyczne i chirurgiczne	26
Kwestie związane z produktem	21

U chorych leczonych TAF najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia w obrębie oka, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

11. Ograniczenia

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

- stosunkowo niska jakość badań randomizowanych dotyczących oceny TAF PF;
- liczby chorych, u których stwierdzono wystąpienie/brak zdarzenia obliczone na podstawie odsetków mogą nieznacznie różnić się od rzeczywistych (nie zawsze wartość procentowa była podana przez autorów badania z wystarczającą do przeprowadzenia precyzyjnych obliczeń dokładnością);
- część danych odczytano z wykresów;
- część badań dotyczy populacji azjatyckiej (nie zidentyfikowano dowodów na różnice w skuteczności i bezpieczeństwie terapii poszczególnymi prostaglandynami ze względu na rasę chorych, jednak populacja azjatycka może nie być populacją reprezentatywną dla wnioskowania na ten temat);
- w badaniu *Erb 2011* nie podano wartości dla jakiej wykonano obliczenia %, założono więc, że N odpowiada ogólnej liczbie oczu ocenianych w badaniu;
- w badaniu *El Hajj Moussa 2018* autorzy nie podali informacji o liczbie oczu poddanych analizie, jednak ze względu na fakt, iż wszyscy chorzy zakraplali obydwójce oczu, uznano za zasadne uznanie, że analiza dotyczy obydwójga oczu od każdego z chorych biorących udział w badaniu. Na potrzeby niniejszej analizy dokonano przeliczenia liczby chorych na liczbę oczu (liczba chorych x 2).

12. Podsumowanie i wnioski końcowe

12.1. Ocena skuteczności na podstawie badań randomizowanych

12.1.1. TAF względem LAT

Analiza porównawcza skuteczności TAF względem LAT została przeprowadzona na podstawie badań randomizowanych dotyczących stosowania TAF ze środkiem konserwującym oraz takich, w których zastosowano TAF bez konserwantu.

W wyniku analizy wykazano, że w populacji chorych na OAG/OH TAF PF jest tak samo skuteczny jak LAT ze środkiem konserwującym w odniesieniu do redukcji ciśnienia śródgałkowego w czasie od 6 do 12 miesięcy. Wyniki uzyskane dla populacji chorych na NTG z badania, w którym zastosowano TAF ze środkiem konserwującym również wskazują na porównywalną skuteczność TAF i LAT w czasie 3 miesięcy. Uzyskane średnie wartości wskazują, iż chorzy osiągnęli cel leczenia zdefiniowany jako uzyskanie docelowego IOP.

Ocena dziennego ciśnienia śródgałkowego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania typu *non-inferiority* przeprowadzonego dla porównania TAF ze środkiem konserwującym względem LAT potwierdziła hipotezę *non-inferiority* na podstawie analizy ANOVA w populacji ITT. Nie wykazano różnic pomiędzy TAF i LAT w czasie 6 tygodni dla średniej wartości dziennego ciśnienia śródgałkowego, natomiast wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy TAF i LAT w czasie 24 miesięcy. Autorzy badania wskazują jednak, że różnica nie ma dużego znaczenia klinicznego. Dla wnioskowania na temat skuteczności terapii kluczowe jest uzyskanie przez chorych docelowych wartości IOP. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy TAF ze środkiem konserwującym a LAT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie definiowanych odpowiednio jako redukcja IOP o co najmniej 15%, 20%, 25% i 30% w czasie 6 tygodni.

12.1.2. TAF względem TRAW

Wyniki analizy przeprowadzone dla porównania TAF PF względem TRAW wykazały brak różnic w skuteczności pomiędzy analizowanymi lekami. Obydwa okazały się być tak samo skuteczne pod względem obniżania IOP w czasie 6 miesięcy. Uzyskane wyniki świadczą o zrealizowaniu celu leczenia w postaci redukcji IOP do wartości docelowych.

Nie wykazano również różnic pomiędzy TAF względem TRAW w populacji ogółem oraz w podgrupach z IOP poniżej i powyżej 15 mmHg na początku udziału w badaniu na podstawie badania w populacji chorych na NTG w zakresie redukcji IOP oraz odpowiedzi na leczenie definiowanej jako redukcja IOP o co najmniej 10%, 20% i 30%. TAF okazał się być znamienne statystycznie skuteczniejszy od TRAW w zakresie dla redukcji IOP o co najmniej 10% w czasie 3 miesięcy w podgrupie chorych z początkowym IOP poniżej 15 mmHg.

12.1.3. TAF względem BIM

Wyniki analizy skuteczności dla porównania TAF względem BIM przeprowadzono na podstawie 1 badania randomizowanego niskiej jakości. Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy TAF PF i BIM w odniesieniu do oceny ciśnienia śródgałkowego w czasie 6 miesięcy. Autorzy badania wskazali, iż w obydwu grupach redukcja ciśnienia śródgałkowego obserwowana w trakcie wizyt kontrolnych po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia była istotna statystycznie względem wartości początkowych. Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować o skuteczności zastosowanego leczenia – chorzy osiągnęli cel leczenia w postaci osiągnięcia docelowej wartości IOP. Należy jednak traktować uzyskany wynik z ostrożnością ze względu na wspomnianą powyżej niską jakość badania (ocena w skali Jadad 2/5 punktów, stosunkowo niewielka liczba uczestników badania).

12.2. Ocena skuteczności praktycznej

12.2.1. Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną

Ocenę przeprowadzono w populacji chorych na NTG dla porównania TAF (najprawdopodobniej zawierającego środek konserwujący) względem LAT, TRAW i BIM (również ze środkami konserwującymi).

Dla porównania TAF względem LAT i TRAW nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do zmiany wartości ciśnienia śródgałkowego w czasie 1 miesiąca.

Wykazano natomiast znamienne statystycznie różnicę pomiędzy TAF i BIM dla zmiany wartości ciśnienia śródgałkowego ogółem oraz w podgrupie chorych z IOP na początku udziału w podgrupie chorych z IOP wynoszącym co najmniej 16 mmHg. Różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami uzyskane w podgrupach są nie są znaczące, co może świadczyć o niskiej istotności klinicznej tych danych. Ponadto ograniczeniem może być fakt, iż są to wyniki uzyskane na podstawie badania obserwacyjnego w populacji azjatyckiej. Jednocześnie należy podkreślić, że kluczowe w interpretacji uzyskanych danych jest wskazanie nie tyle na istotność statystyczną różnicy pomiędzy analizowanymi produktami, co na fakt zrealizowania głównego celu terapeutycznego w postaci osiągnięcia przez chorych docelowego IOP.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla obserwowanych zmian wartości ciśnienia śródgałkowego w przypadku porównania TAF względem LAT lub TRAW,

zarówno dla populacji ogółem, jak i podgrup wyodrębnionych ze względu na wartości ciśnienia śródgałkowego przed rozpoczęciem badania.

Stwierdzono natomiast znamienne statystycznie różnice między grupami TAF i BIM w przypadku populacji ogółem, gdzie redukcja >10% do <20% występowała częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Z kolei, w przypadku redukcji ciśnienia z zakresu >30% do <40% – występowała ona istotnie statystycznie częściej w grupie BIM niż TAF.

12.2.2. Badania jednoramienne

Ocena skuteczności praktycznej tafluprostu została wykonana w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych jednoramiennych, w których większość chorych była poddana terapii z powodu OAG/OH oraz wszyscy chorzy stosowali TAF bez środka konserwującego. Dodatkowo do analizy włączono dla populacji chorych na NTG badania dla TAF zawierającego środek konserwujący.

W odniesieniu do redukcji ciśnienia śródgałkowego względem wartości początkowych wykazano, że w czasie od 4 do 12 tygodni bez względu na to, czy analizowano redukcję IOP w populacji ogółem, czy też przeprowadzono analizę w podgrupach – wyniki wskazywały znamienne statystycznie redukcję IOP względem wartości początkowych.

Wyniki dotyczące populacji chorych na NTG wskazują również na wysoką skuteczność TAF w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego (wykazano znamienne statystycznie różnice w zakresie redukcji IOP względem wartości początkowych zarówno ogółem, jak również w podgrupach). Wyniki w tej populacji przedstawiono dla 12, 24 i 36 miesięcy.

Wysoka skuteczność TAF PF została wykazana również w odniesieniu do odsetków chorych, u których osiągnięto IOP poniżej określonej wartości. Wartość IOP nie wyższą niż 18 mmHg uzyskano w czasie 6-12tyg. i 12 tyg. u ok. 80% chorych.

W przypadku ok. 90% ocenianych oczu chorych z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym oraz prawie wszystkich (99,6%) oczu chorych z jaskrą normalnego ciśnienia odnotowano wartości ciśnienia śródgałkowego wynoszące ≤ 20 mmHg w czasie 3 miesięcy.

Także u prawie wszystkich ocenianych oczu chorych odnotowano redukcję ciśnienia śródgałkowego co najmniej o $\geq 10\%$ – u ok. 97% oczu chorych z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym oraz ok. 86% oczu chorych z jaskrą normalnego ciśnienia.

U chorych na NTG, w podgrupie wcześniej leczonych prostaglandynami dokonano analizy częstości występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego. Wykazano, iż u 44,7% odnotowano poprawę wyniku.

W badaniach dotyczących TAF zawierającego środek konserwujący przeprowadzonych w populacji NTG wykazano, że zarówno dla populacji ogółem, jak i analizowanych podgrup wyodrębnionych ze względu na rodzaj schorzenia, czy wcześniejsze terapie, zmiany względem wartości początkowych były znamienne statystycznie zarówno dla okresu obserwacji wynoszącego 2, jak i 24 miesiące. Średnie odchylenie w perymetrze Humphreya ogółem wynosiło -0,09 (SD: 0,85) dB/rok. Analizie poddano również podgrupy chorych wyodrębnione ze względu na wcześniej stosowane terapie. U chorych nie poddanych wcześniej monoterapii wynik wyniósł -0,02 (SD: 0,80) dB/rok, u chorych, którzy zmienili wcześniejszą monoterapię na TAF odnotowano wynik -0,07 (SD: 0,68) dB/rok, a u chorych stosujących jednocześnie inne terapie niż TAF średnia (SD) wyniosła -0,32 (1,04) dB/rok. Niemożliwe było określenie istotności statystycznej obserwowanych zmian względem wartości początkowych.

12.3. Ocena bezpieczeństwa

12.3.1. TAF względem LAT

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy TAF i LAT w odniesieniu do częstości występowania zgonów, działań niepożądanych (w tym tych o ciężkim stopniu nasilenia), ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz większości zdarzeń niepożądanych. W ramach oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść TAF PF w odniesieniu do pogrubienia rzęs (zdarzenie odnotowano znamienne statystycznie rzadziej w grupie TAF PF w porównaniu z LAT).

W ramach oceny zaburzeń powierzchni oka na podstawie skali OSDI stwierdzono, że w czasie 6 miesięcy nasilenie zaburzeń było znamienne statystycznie niższe w grupie chorych poddanych terapii TAF PF w porównaniu z tymi, którzy stosowali LAT.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TAF PF i LAT w zakresie czasu przerwania filmu łzowego, wyników uzyskanych w teście Schirmera w czasie od 3 do 12 miesięcy oraz dla porównania TAF względem LAT w odniesieniu do zmiany wyniku w skali oceniającej przekrwienie/zaczerwienie spojówek (brak różnic dla tego punktu końcowego odnotowano również w populacji chorych na NTG w czasie 3 miesięcy).

W populacji chorych na NTG nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy TAF i LAT w odniesieniu do oceny nabłonka rogówki w czasie 3 miesięcy.

W wyniku oceny parametrów ocenianych za pomocą pomiarów biomikroskopowych stwierdzono znamienne statystycznie przewagę TAF PF nad LAT w zakresie gęstości komórek kubkowych spojówki. Im mniejsza gęstość komórek kubkowych tym wyższa niestabilność filmu łzowego, a także wydłużenie czasu przerwania filmu łzowego. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy TAF PF i LAT odnotowano również w odniesieniu do gęstości włókien w kadrze, wskazującą na wyższe wyniki w grupie LAT. Wyniki z badań dotyczących porównania TAF ze środkiem konserwującym względem LAT wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Nie odnotowano różnic pomiędzy TAF i LAT w zakresie różnic w zwiększonej pigmentacji tęczęwki (ogółem oraz w poszczególnych stopniach nasilenia), zmian ostrości widzenia, istotnych klinicznie zmian ciśnienia krwi lub tętna oraz innych parametrów laboratoryjnych, jak również odczucia dyskomfortu związanego z zakraplaniem oczu.

W badaniu dotyczącym stosowania TAF PF wykazano, że odsetek chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych wynosił 96%.

12.3.2. TAF względem TRAW

Nie wykazano różnic pomiędzy TAF PF a TRAW w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych (orbitopatii związanej ze stosowaniem prostaglandyn) oraz zdarzeń niepożądanych ogółem i poszczególnych zdarzeń ocenianych w badaniu w czasie 6 miesięcy.

Analiza statystyczna wykazała istotną statystycznie przewagę TRAW nad TAF PF w odniesieniu do stopnia nasilenia choroby powierzchni oka. Uzyskany wynik należy interpretować z ostrożnością ze względu na stosunkowo niewielką próbę, niską jakość badania oraz fakt, iż ocena OSDI ma charakter subiektywny.

12.3.3. TAF względem BIM

Nie wykazano różnic pomiędzy TAF PF a BIM w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych (orbitopatii związanej ze stosowaniem prostaglandyn) oraz zdarzeń niepożądanych ogółem i poszczególnych zdarzeń ocenianych w badaniu w czasie 6 miesięcy.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują również na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do nasilenia choroby powierzchni oka na podstawie skali OSDI.

12.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych

12.4.1. Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla porównania TAF (prawdopodobnie zawierającego środek konserwujący) względem LAT, TRAW i BIM w populacji chorych na OAG/OH.

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy TAF i LAT w odniesieniu do subiektywnej oceny pigmentacji powieki, natomiast w przypadku porównania przeprowadzonego dla tego punktu końcowego względem TRAW i BIM wykazano istotnie statystycznie lepsze bezpieczeństwo TAF.

W odniesieniu do oceny częstości występowania zagęszczenia rzęs odnotowano, iż częściej było ono raportowane w grupie chorych poddanych terapii TAF niż LAT oraz częściej w grupie BIM niż TAF.

Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do częstości występowania pogłębienia bruzdy górnej powieki odnotowano

w przypadku porównania TAF względem TRAW dla subiektywnej ocena przez badacza, a także dla porównania TAF względem BIM, niezależnie do tego czy oceny dokonywał badacz, czy chory.

12.4.2. Badania jednoramienne

W populacji chorych na NTG, w czasie od 24 do 36 miesięcy nie stwierdzono żadnego ciężkiego działania niepożądanego a w badaniu dotyczącym chorych na OAG/OH nie odnotowano żadnego zdarzenia niepożądanego w czasie 3 miesięcy.

W populacji chorych na NTG w czasie 2 miesięcy częstość występowania działań niepożądanych wynosiła 7,7%, w czasie 24 miesięcy – 18,6% a w czasie 24-36 miesięcy odnotowano je u 9,5% chorych.

W czasie 24-36 miesięcy spośród działań niepożądanych związanych z narządem wzroku, najczęściej obserwowano pigmentację powiek (1,9% chorych) oraz przekrwienie oczu i wzrost rzęs (po 1,3% chorych).

Analiza podgrup chorych stosujących lub niestosujących wcześniej analogi prostaglandyn wykazała, że działania niepożądane obserwowano rzadziej u chorych poddanych wcześniej terapii analogami prostaglandyn (4,4% w czasie 2 mies.) niż u chorych nieleczonych tymi lekami (8,8% w czasie 2 mies.). Różnice te dotyczyły także niższej częstości występowania przekrwienia spojówek, pigmentacji (skóry) powiek oraz zmian włosów pierwotnych (ang. *vellus*) powieki / nadmiernego owłosienia powieki, a także hiperpigmentacji tęczęwki u chorych leczonych wcześniej analogami prostaglandyn niż u chorych, u których ich nie zastosowano.

Zdarzenia niepożądane występowały stosunkowo rzadko. U większości chorych (84,7% w czasie 4-6 tyg. oraz 88,2% w czasie 12 tyg.) nie odnotowano wystąpienia przekrwienia spojówek a w przypadku ich wystąpienia najczęściej były to zaburzenia o łagodnym stopniu nasilenia.

Tolerancja na leczenie uległa poprawie u większości chorych po zmianie dotychczasowo stosowanej terapii na tafluprost. Po zmianie leku na TAF PF 85,7% chorych oceniło terapię jako „bardzo dobrą” lub „dobrą”. Szczególny wzrost stopnia tolerancji terapii był widoczny u chorych leczonych uprzednio analogami prostaglandyn. Na końcu badania terapia TAF PF

została oceniona w tej podgrupie jako „bardzo dobra” przez 39,6% chorych, a jako „dobra” przez 46,3% chorych.

Po 3 miesiącach leczenia tafluprostem PF 91,4% chorych oceniło miejscową tolerancję leku jako „bardzo dobrą” lub „dobrą”. Ocena tolerancji była porównywalna pomiędzy poszczególnymi podgrupami chorych. Miejscowa tolerancja tafluprostu okazała się „mało satysfakcjonująca” lub „nieakceptowalna” w przypadku tylko kilku chorych.

W czasie 6-12 tyg. w opinii większości chorych (92,9%) i ich lekarzy (92,6%) terapia TAF PF przyczyniła się do wykazania bardzo dużego zadowolenia lub zadowolenia z leczenia. Zbliżone wyniki uzyskano w innym badaniu, gdzie w opinii większości chorych (96,5%) i ich lekarzy (95,2%) terapia TAF PF przyczyniła się do wykazania bardzo dużego zadowolenia lub zadowolenia z leczenia.

W populacji chorych na NTG odnotowano redukcję wyniku na skali oceniającej przekrwienie spojówek w czasie 2 mies. W przypadku populacji ogółem oraz chorych nie stosujący uprzednio żadnego leczenia oraz stosujących wcześniej analogi prostaglandyn, zmiany względem wartości początkowych były znamienne statystycznie.

W populacji chorych na NTG wykazano redukcję wyniku uzyskanego podczas barwienia rogówki fluoresceiną w czasie 2 mies. Analiza dotycząca wyników uzyskanych podczas barwienia rogówki fluoresceiną przeprowadzona w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniej stosowane terapie wykazała znamienne statystycznie redukcję wyniku u chorych, którzy zmienili terapię z analogów prostaglandyn na TAF.

U niewielkiej grupy chorych analizowano dodatkowo zmianę czasu przzerwiania filmu łzowego. Po 12 tygodniach terapii tafluprostem TBUT istotnie statystycznie wzrósł z 9,4 (3,5) s (pomiar początkowy) do 11,8 (3,1) s, z kolei analiza wyników uzyskanych w teście Schirmera wykazała istotny statystycznie wzrost wartości z 12,7 (5,3) mm (pomiar początkowy) do 14,9 (5,5) mm.

12.4.3. Rejestry międzynarodowe – porównanie TAF względem LAT, TRAW i BIM

Ocenę bezpieczeństwa (zdarzeń związanych ze zwiększonym ciśnieniem krwi) terapii TAF względem LAT, BIM i TRAW przeprowadzono na podstawie danych zebranych z 2 rejestrów – FAERS¹² (rejestr amerykański) oraz JADER¹³ (rejestr japoński).

Ogółem nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między TAF a żadną z analizowanych grup. W przypadku rejestru FAERS wyniki w grupie TAF były korzystniejsze niż w grupach LAT, BIM i TRAW, natomiast w rejestrze JADER zdarzenia związane z nadciśnieniem odnotowano nieznacznie częściej u chorych poddanych terapii TAF niż w pozostałych grupach.

12.4.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Wyniki dodatkowej oceny bezpieczeństwa są zgodne z danymi uzyskanymi z głównej części analizy.

Zgodnie z danymi uzyskanymi z ChPL Taflotan Multi® odnotowane działania niepożądane występowały z częstością nie wyższą niż $\geq 1/100$ do $< 1/10$ (często). Dane przedstawione w ChPL wskazują na znacznie niższą częstość występowania przekrwienia oka u chorych poddanych terapii TAF PF w porównaniu z tymi, u których zastosowano TAF ze środkiem konserwującym (odpowiednio 4,1% vs 13%).

Zgodnie z danymi przedstawionymi w dokumencie FDA 2018 najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym występującym w obrębie narządu wzroku było przekrwienie spojówek. Z kolei spośród zaburzeń, które odnotowano poza narządem wzroku najczęściej występowały ból głowy oraz przeziębienie.

Analiza danych z baz ADRReports i WHO wskazuje, że najczęściej odnotowywano u chorych poddanych terapii tafluprostem zaburzenia w obrębie oka (najczęściej przekrwienie oczu),

¹² ang. *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* – System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA

¹³ ang. *Japanese Adverse Drug Event Report* – japoński system raportowania zdarzeń niepożądanych

zaburzenia układu nerwowego (najczęściej ból głowy) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (brak skuteczności leczenia). Należy podkreślić, iż dane te dotyczą danych na temat zaburzeń powstałych w czasie terapii tafluprostem niezależnie od obecności środka konserwującego.

12.5. WNIOSKI

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa tafluprostu została przeprowadzona na podstawie zarówno dowodów pochodzących z badań randomizowanych, jak i badań obserwacyjnych.

Uzyskane wyniki wskazują, iż tafluprost (niezależnie od obecności środka konserwującego) jest lekiem skutecznym w zakresie najważniejszego celu terapeutycznego w analizowanej populacji chorych jakim jest redukcja ciśnienia śródgałkowego. Skuteczność ta jest porównywalna z LAT, TRAW i BIM. Pojedyncze wyniki świadczące o istotnych statystycznie różnicach pomiędzy grupami należy interpretować z ostrożnością z uwagi na niską wiarygodność badań z których pochodzą (szczególnie w zakresie metodyki i populacji, której dotyczą), zwłaszcza mając na uwadze fakt, iż dla właściwej interpretacji uzyskanych wyników kluczowe jest nie tyle wykazanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, co ocena osiągnięcia głównego celu terapeutycznego jakim jest redukcja IOP do wartości docelowych.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje jednoznacznie na korzystny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. W wyniku analizy porównawczej względem LAT, TRAW i BIM nie wykazano w większości przypadków znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Uzyskane wyniki świadczą także o korzyściach związanych ze stosowaniem produktu bez konserwantów w porównaniu z LAT w populacji OAG/OH. Wykazano, że nasilenie zaburzeń powierzchni oka było znamienne statystycznie niższe w grupie TAF PF względem LAT.

Uzyskane wyniki dają podstawę do wnioskowania, iż tafluprost bez środka konserwującego jest bezpieczniejszy. Wydaje się być zasadne twierdzić, iż szczególne znaczenie wyniki te mają dla chorych z zaburzeniami powierzchni oka, takimi jak np. zespół suchego oka, nadwrażliwość oka czy obecność różnego rodzaju podrażnień

Kluczowym wydaje się też zwrócenie uwagi, na fakt, że zarówno w opinii lekarzy jak i chorych, po zmianie dotychczas stosowanej terapii na TAF tolerancja terapii uległa poprawie, w szczególności w subpopulacji chorych leczonych uprzednio analogami prostaglandyn.

Mając na uwadze, możliwe korzyści, jak i potencjalne ryzyka związane ze stosowaniem ocenianej interwencji, uzasadnionym wydaje się być stwierdzenie, że jest to wartościowa opcja terapeutyczna, pozwalająca na osiągnięcie wyznaczonego celu terapeutycznego i zapewniająca większości chorych wysoką satysfakcję z leczenia.

13. Dyskusja

Wyniki analiz przeprowadzonych na potrzeby niniejszego opracowania potwierdzają skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania tafluprostu u chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnienie oczne.

W ramach analizy przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak redukcja ciśnienia śródgałkowego, odpowiedź na leczenie czy częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych. Odniesiono się również do tolerancji stosowanej przez chorych terapii oraz stopnia, w jakim chorzy stosują się do zaleceń terapeutycznych.

Analizę przeprowadzono w oparciu o badania randomizowane i badania obserwacyjne z grupą kontrolną dla porównania TAF względem LAT, TRAW i BIM oraz w oparciu o badania obserwacyjne badania jednoramienne. W celu umożliwienia kompleksowego odniesienia się do skuteczności tafluprostu, do analizy włączono badania zarówno dotyczące zastosowania produktu bez środka konserwującego, będącego przedmiotem niniejszej analizy, ale także takie, w których stosowano produkty zawierające środek konserwujący. Podejście to wynika głównie z faktu, iż w APD Taflotan Multi® (na podstawie badań randomizowanych dotyczących porównania TAF FP względem TAF) wykazano, że produkty te nie różnią się pod względem skuteczności i mogą wykazywać różnice w ocenie bezpieczeństwa ze względu na obecność nieobojętnego dla oka środka konserwującego.

Do analizy włączono dodatkowo badania dotyczące populacji chorych na NTG. Jaskra z otwartym kątem przesączania i normalnym ciśnieniem śródgałkowym jest w klasyfikacji jaskry uznawana za jeden z rodzajów jaskry z otwartym kątem przesączania. Dodatkowo, na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono badanie ankietowe, w wyniku którego wykazano, że

Istotnym jest, że nie są obecnie dostępne badania, na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie porównania pośredniego tafluprostu bez środka konserwującego względem jednej ze wskazanych prostaglandyn bez środka konserwującego przez wspólną referencję. Co więcej, z danych przedstawionych w części klinicznej niniejszego raportu wynika, że obecność środka konserwującego może mieć wpływ co najwyżej na bezpieczeństwo. Nie wpływa natomiast na skuteczność stosowanej terapii. Nawet jeśli byłoby możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego, zawsze będzie się ono cechowało znacznie niższym poziomem wiarygodności niż porównanie bezpośrednie. Biorąc te argumenty pod uwagę należy przyjąć, że przedstawione w analizie klinicznej dane dotyczące bezpośrednich porównań tafluprostu względem komparatorów stanowią kompilację najlepszych aktualnie dostępnych dowodów naukowych i w najlepszy możliwy obecnie sposób odzwierciedlają polską praktykę kliniczną leczenia jaskry u dorosłych chorych. Wytoczne PTO 2017 dotyczące diagnostyki i leczenia jaskry wskazują, że „należy rozważyć wybór leku bez środków konserwujących w przypadku choroby powierzchni oka i/lub alergii na konserwanty”. Nie jest to kryterium obligatoryjne, definiujące podgrupę chorych, u której produkty bez konserwantów powinny być stosowane.

W kontekście toksyczności związanej ze stosowaniem produktów zawierających prostaglandyny istotnym jest, że zastosowanie PGA (TAF, BIM, TRAW i LAT) związane jest z pewnym poziomem uszkodzenia komórek, który jest istotnie skorelowany ze stężeniem podanej substancji czynnej. Szczególnie przewlekłe stosowanie tych preparatów może być związane z wystąpieniem miejscowych zaburzeń. W kilku badaniach wykazano, że stosowanie PGA może prowadzić do wystąpienia przekrwienia spojówek, zwiększonej pigmentacji tęczówki, zmian właściwości biomechanicznych rogówki, zapalenia powierzchni oka, zespołu suchego oka i niepowodzenia zabiegu filtracji. Spośród 4 przebadanych PGA, TAF okazał się być najmniej toksyczny (wywierał najmniejszy wpływ na powierzchnię oka), natomiast najbardziej szkodliwy dla komórek był LAT. Ponadto TAF zastosowany w omawianym badaniu, jako jedyny nie posiadał dodatku konserwantów, co przemawia za obecną tendencją eliminacji konserwantów z kropli do oczu.

Krytyczne znaczenie w zakresie wnioskowania o skuteczności leczenia OAG/OH ma obniżanie ciśnienia śródgałkowego. Jest to bowiem główny cel leczenia, warunkujący ograniczenie progresji choroby a tym samym zachowanie ostrości widzenia i przekładający się na jakość życia chorych. W ramach niniejszej analizy wykazano, iż tafluprost (niezależnie od obecności środka konserwującego) jest lekiem o wysokiej skuteczności w obniżaniu IOP. W porównaniu do LAT, TRAW i BIM należy wnioskować o porównywalnej skuteczności.

Pojedyncze wyniki, dla których wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami należy interpretować z ostrożnością z uwagi na niską wiarygodność z badań z których pochodzą w szczególności w zakresie metodyki i populacji, której dotyczą. Co więcej, jak wskazano w opisach wyników, kluczowe w prawidłowej interpretacji uzyskanych wartości nie jest tyle odniesienie się do istotności statystycznej uzyskanych różnic, co wskazanie na osiągnięcie u chorych głównego celu leczenia jaskry z otwartym kątem przesączania w postaci redukcji IOP do wartości docelowych.

Należy zwrócić uwagę na ograniczenia, które zaważają o braku lub ograniczonej możliwości bezpośredniego odniesienia tych wyników na populację polską. Do ograniczeń tych należy zaliczyć przede wszystkim fakt, iż część badań została przeprowadzona z udziałem populacji azjatyckiej. Wyniki wykorzystane do przeprowadzenia analiz pochodzą w części z badań niskiej jakości. O stosunkowo niskiej jakości badań świadczą przede wszystkim niewielkie grupy uczestników tych badań, brak opisu randomizacji a tym samym brak możliwości określenia jej poprawności, brak zaślepienia lub zastosowanie tylko maskowania a przy tym brak dokładnego opisu ich procedur czy wreszcie sposób prezentacji wyników i związana z tym konieczność odczytywania ich z wykresów czy też dokonywania przeliczeń umożliwiających porównanie grup. Co więcej, w przypadku wyników porównania TAF względem BIM należy wskazać, iż o ile w skuteczności wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami, o tyle w analizie bezpieczeństwa lepsze wyniki uzyskali chorzy poddani terapii TAF. Należy także zwrócić uwagę na fakt, iż wyniki w zakresie skuteczności nie są w pełni jednoznaczne a te dotyczące bezpieczeństwa są korzystniejsze dla TAF. Rozważając więc bilans korzyści do ryzyka zasadne jest wnioskowanie o porównywalności obydwu interwencji. Wniosek taki wskazywany jest również w innych opracowaniach wtórnych.

Analiza częstości występowania zdarzeń i działań niepożądanych wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa tafluprostu. Wskazuje na to stosunkowo niska częstość występowania

poszczególnych zaburzeń oraz fakt, iż w przypadku ich wystąpienia najczęściej są to zdarzenia o łagodnym stopniu nasilenia. Szczególnie należy zwrócić uwagę na wpływ środka konserwującego na bezpieczeństwo stosowania tafluprostu. Uzyskane wyniki dają podstawę do wnioskowania, iż tafluprost bez środka konserwującego jest bezpieczniejszy. Wydaje się być zasadne twierdzić, iż szczególne znaczenie wyniki te mają dla chorych z zaburzeniami powierzchni oka, takimi jak np. zespół suchego oka, nadwrażliwość oka czy obecność różnego rodzaju podrażnień.

W ramach niniejszej analizy nie uwzględniono badań randomizowanych, skrzyżowanych, w których nie zastosowano okresu wymywania przed skrzyżowaniem grup a wyniki przedstawiono łącznie dla okresu przed i po skrzyżowaniu terapii. Uznano, że wnioskowanie na podstawie takich badań będzie cechowało się bardzo niską wiarygodnością, co wynika przede wszystkim ze zjawiska przeniesienia efektu zdrowotnego uzyskanego w pierwszym etapie badania na efekty zdrowotne, które chory osiąga po zmianie terapii w etapie drugim. W badaniu *Konstas 2013* wskazano, że skuteczność TAF PF i LAT w czasie 24 godzin jest porównywalna ($p=0,417$). Co istotne, wykazano, że wprowadzenie latanoprost okazał się w większym stopniu redukować IOP niż TAF PF ($p=0,041$), jednak w grupie chorych poddanych terapii TAF PF fluktuacje dobowe ciśnienia śródgałkowego były istotnie statystycznie niższe ($p=0,008$). Z kolei w badaniu *Konstas 2017* wykazano, że TAF PF jest znamienne statystycznie skuteczniejszy od LAT w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego w czasie 24 godzin, w tym porównując maksymalne i minimalne wartości IOP, jak również fluktuacje dobowe włączając czas pomiędzy godziną 2 a 6 nad ranem ($p<0,05$). Autorzy badania podkreślają, że o ile w ujęciu całodobowym TAF PF i LAT są tak samo skuteczne, o tyle biorąc pod uwagę wyniki uzyskane przez chorych w dzień i w nocy TAF PF jest skuteczniejszy w godzinach nocnych ($p<0,001$). Jako że w terapii jaskry kluczowe jest utrzymywanie ciśnienia śródgałkowego na stałym, niskim poziomie, wyniki te pomimo ograniczeń metodycznych wydają się być wartościowe do oceny analizowanej interwencji.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych ze zróżnicowaną grupą chorych, jak również stosunkowo wysokiej jakości badaniach obserwacyjnych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna niniejszej analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno badania eksperymentalne z grupą kontrolną, jak i badania obserwacyjne z i bez grupy kontrolnej. Wnioski sformułowane na podstawie wyników analizy badań eksperymentalnych pokrywają się z tymi, które opracowano w wyniku analizy danych pochodzących z badań obserwacyjnych, w związku z czym wiarygodność zewnętrzna została oceniona jako wysoka.

Poszukiwano informacji na temat istotności klinicznej zmian wyników dla punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie. Dane na ten temat są w ramach rozpatrywanego problemu zdrowotnego ograniczone. Zasadniczo przyjmuje się, że redukcja IOP o co najmniej 10% to redukcja świadcząca o odpowiedzi na leczenie. Przyjmuje się również, że należy dążyć do obniżenia IOP do poniżej 18-20 mmHg a w przypadkach zaawansowanej i szybko postępującej jaskry należy je obniżać nawet do 12 mmHg. Ograniczone dane i zalecenia różniące się w zależności od zróżnicowanej sytuacji klinicznej poszczególnych chorych skłaniają do wnioskowania o wysokiej indywidualizacji celów terapeutycznych. W ramach niniejszej analizy dążono do odniesienia się do istotności klinicznej uzyskanych wyników, jednak nie zawsze było to możliwe.

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono 8 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy. Wnioski autorów tych opracowań pokrywają się z wnioskami z niniejszej analizy. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż we włączonych przeglądach wnioskowanie zostało oparte na małej liczbie badań dotyczących tafluprostu, opublikowanych przed 2013 rokiem. W związku z tym wyniki niniejszego opracowania mogą stanowić uzupełnienie dla poprzednich analiz i potwierdzenie wniosków w nich zawartych.

Dokonano również przeglądu zakończonych (nieopublikowanych), trwających i planowanych badań klinicznych. Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 17 badań, z których 12 opisano jako zakończone (nieopublikowane), 3 jako badania trwające, 1 jako zakończone przed rozpoczęciem rekrutacji oraz 1 jako badanie, którego status oznaczono jako nieznan. Dane te świadczą o średnim ryzyku opublikowania w najbliższym czasie wyników badań, które mogłyby mieć wpływ na zmianę wniosków sformułowanych w ramach niniejszej analizy (większość badań nieopublikowanych zakończono przed 2015 rokiem).

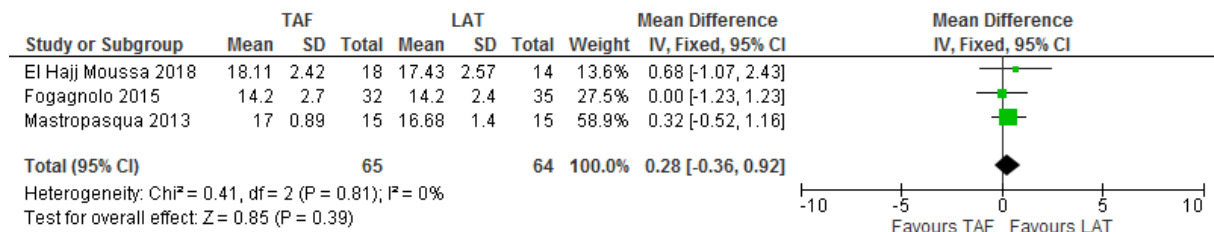
Dostępne dane kliniczne wskazują na korzyści kliniczne związane ze stosowaniem ocenianej interwencji, uzyskane wyniki potwierdzają dane z innych opracowań wtórnych. Uwzględniając dostępne dane ich jakość, zróżnicowanie metodyczne jak również fakt, iż jest to rekomendowana na świecie terapia, finansowanie tafluprostu ze środków publicznych wydaje się być jak najbardziej uzasadnione.

14. Załączniki

14.1. Wykresy typu forrest-plot dla porównania TAF względem LAT

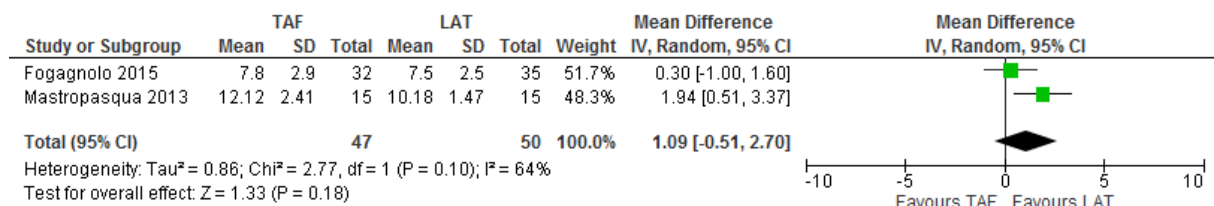
Rysunek 2.

Ciśnienie śródgałkowe po 6 miesiącach dla porównania TAF względem LAT



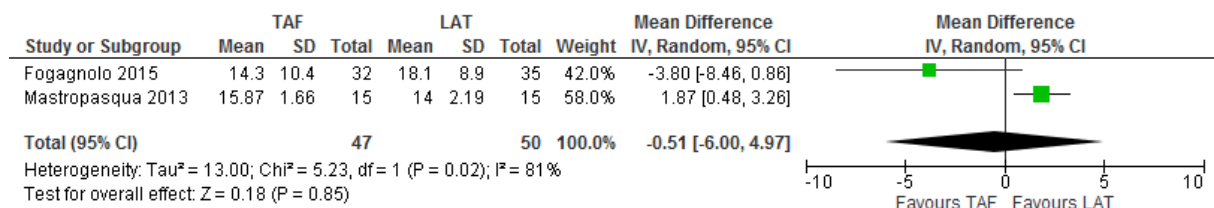
Rysunek 3.

Czas przerwania filmu łzowego po 6 miesiącach dla porównania TAF względem LAT



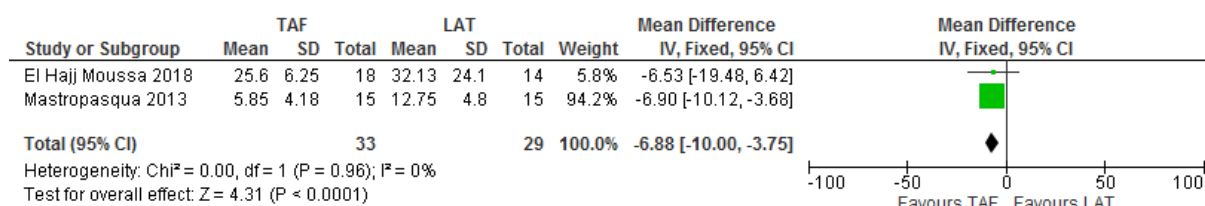
Rysunek 4.

Wynik testu Schirmera po 6 miesiącach dla porównania TAF względem LAT



Rysunek 5.

Wynik w skali OSDI po 6 miesiącach dla porównania TAF względem LAT



14.2. Zakończony (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 80
Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla tafluprostu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
Pharmacodynamics of Tafluprost 0.0015% Eye Drops: a Comparison Between the Preserved and Unpreserved Formulation in Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension	NCT00918346	Zakończone (nieopublikowane)	Santen Oy	RCT, skrzyżowane	Ocena wpływu terapii TAF PF i TAF na zmiany ciśnienia śródgałkowego u chorych na POAG lub OH	wrzesień 2005	kwiecień 2006
An Open, Non-randomized Pilot Study on the Effect of Preservative Free Tafluprost (Safutan® Augentropfen) in Patients With Ocular Hypertension or Primary Open Angle Glaucoma With an Uncontrolled Intraocular Pressure of 30 mmHg and More	NCT01979913	Zakończone (nieopublikowane)	dr Anton Hommer	Eksperymentalne, 1R	Ocena wpływu terapii TAF trwającej 8 tygodni na IOP u chorych na POAG lub OH, u których stwierdzono IOP wynoszące co najmniej 30 mmHg	październik 2013	wrzesień 2014
Ocular Signs and Symptoms in Patients With Ocular Hypertension or Open-angle Glaucoma Switched From Preserved Latanoprost 0.005% Eye Drops to Preservative Free Tafluprost Eye Drops	NCT01087671	Zakończone (nieopublikowane)	Santen Oy	Eksperymentalne, 1R	Ocena objawów POAG i OH u chorych, u których dokonano zmiany terapii z LAT na TAF PF	kwiecień 2010	październik 2010

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
IOP and Tolerability Study of Preserved Bimatoprost 0.1% or Tafluprost Unit Dose Preservative Free 15microgram/ml, in Patients With OHT or Glaucoma Suitable for Prostaglandin Therapy	NCT02471105	Nieznany	Universitaire Ziekenhuizen Leuven	RCT, skrzyżowane	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF PF względem BIM	wrzesień 2015	grudzień 2017
An Open-label, Phase IV, Pilot Study, to Evaluate Confocal Microscopic Findings of Cornea, Ocular Signs and Symptoms in Patients With OH or OAG Switching From Latanoprost 0.005% to Preservative Free Tafluprost 0.0015% Eye Drops	NCT01369771	Zakończone (nieopublikowane)	FinnMedi Oy	Eksperymentalne, 1R	Ocena objawów POAG i OH u chorych, u których dokonano zmiany terapii z LAT na TAF PF	sierpień 2010	czerwiec 2012
Comparative Evaluation of Intraocular Pressure During the 24 Hour in Patients Affected by Primary Open-angle Glaucoma and Ocular Hypertension: Latanoprost 0.005% Versus Tafluprost 0.0015% Ophthalmic Solutions	NCT01162603	Zakończone (nieopublikowane)	Azienda Ospedaliere Spedali Civili di Brescia we współpracy z Aristotle University Of Thessaloniki	Eksperymentalne, randomizowane, skrzyżowane, pojedynczo zaślepione	Porównanie skuteczności LAT vs TAF PF w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego u chorych z POAG i/lub OH	marzec 2011	kwiecień 2012
Efficacy and Tolerability of Preservative-free 0.0015% Tafluprost in Glaucoma Patients	NCT03104621	Zakończone (nieopublikowane)	Gangnam Severance Hospital	Eksperymentalne, randomizowane, skrzyżowane, początkowo zaślepione	Ocena skuteczności i tolerancji TAF PF względem TAF	marzec 2013	wrzesień 2015

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Phase III, Randomized, Active Comparator-Controlled, Twelve-Week, Double-Masked Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Preservative-Free MK2452 (0.0015%) and Preservative-Free Timolol Maleate (0.5%) in Patients With Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension	NCT01026831	Zakończone (nieopublikowane)	Merck Sharp & Dohme Corp.	Eksperymentalne, randomizowane, z równoległym przypisaniem do grupy, podwójnie zaślepione	Porównanie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania TAF PF względem TYM PF w populacji chorych z OAG i OH	6 stycznia 2010	17 września 2010
A Phase III, Randomized, Active Comparator-Controlled, Four-Week, Double-Masked Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Preservative-Free MK-2452 (0.0015%) and Preservative-Free Timolol Maleate (0.5%) in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension in India	NCT01254604	Zakończone (nieopublikowane)	Merck Sharp & Dohme Corp.	Eksperymentalne, randomizowane, z równoległym przypisaniem do grupy, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa TAF PF względem TYM PF w odniesieniu do obniżenia ciśnienia śródgałkowego w populacji chorych z OAG lub OH	1 grudnia 2011	9 maja 2013
Ocular Signs and Symptoms in Glaucoma Patients Switched From Latanoprost 0.005% to Preservative Free Tafluprost Eye Drops	NCT00596791	Zakończone (nieopublikowane)	Santen Oy	Eksperymentalne, 1R	Ocena obserwowanych objawów w populacji chorych z OH lub jaskrą, u których terapię LAT zastąpiono TAF PF	styczeń 2008	sierpień 2008

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multi-center, Randomized, Blinded Evaluator, Active Control, Parallel, Phase IV Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Xalost S in Glaucoma Patients.	NCT04164459	Badanie w fazie aktywnej rekrutacji	Taejoon Pharmaceutica I Co., Ltd.	Eksperymentalne, randomizowane, z równoległym przypisaniem do grupy, pojedynczo zaślepione	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LAT PF/TAF PF względem LAT w populacji chorych z POAG lub NTG	19 grudnia 2019	luty 2020
<i>Clinical Trials Register</i>							
The Efficacy and Safety of Travoprost 0.004% versus Tafluprost 0.005% in Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertensive Patients.	EudraCT Number: 2008-006718-10	Zakończone (nieopublikowane)	Alcon Laboratories, Inc.	Eksperymentalne, randomizowane, skrzyżowane, podwójnie zaślepione	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TAF względem TRAW w populacji chorych na POAG lub OH	17 sierpnia 2009	02 marca 2010
Effectiveness, tolerability and impact in the ocular surface of Bimatoprost and Tafluprost pods in patients with glaucoma and ocular hypertension	EudraCT Number: 2014-000404-10	Badanie trwające	Hospital Clinico San Carlos	Eksperymentalne, randomizowane, skrzyżowane, podwójnie zaślepione	Porównanie skuteczności oraz tolerancji stosowania BIM względem TAF w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego w populacji chorych z POAG lub OH	10 czerwca 2015	b/d

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A phase IIIb study on the changes in ocular signs, symptoms and conjunctival inflammatory markers in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma switched from preserved latanoprost 0.005% eye drops to preservative free tafluprost 0.0015% eye drops.	EudraCT Number: 2007-004872-37	Zakończone (nieopublikowane)	Santen Oy	Badanie otwarte	Ocena objawów i markerów zapalnych spojówek obserwowanych podczas zmiany z terapii LAT na TAF PF w populacji chorych z OH lub POAG	21 listopada 2007	11 lipca 2008
An open-label phase IV study on the changes in ocular signs and symptoms in patients with ocular hypertension or open-angle glaucoma switched from preserved travoprost 0.004% eye drops to preservative free tafluprost 0.0015% eye drops	EudraCT Number: 2010-020746-98	Zakończone przed rozpoczęciem rekrutacji	Santen Oy	Badanie otwarte	Ocena objawów obserwowanych podczas zmiany z terapii TRAW na TAF PF w populacji chorych z OH lub OAG	01 listopada 2010	b/d
Intraocular pressure and tolerability Study of Preserved Bimatoprost 0.1% (BMD) or Tafluprost Unit Dose Preservative Free 15microgram/ml (TUDPF) (Saflutan), in patients with Ocular hypertension or glaucoma suitable for prostaglandin therapy: A Randomized, single masked, 3 month cross-over, Investigator led, European multicentre Trial, II (SPORT II)	EudraCT Number: 2014-004442-10	Badanie trwające	UZ Leuven	Eksperymentalne, randomizowane, skrzyżowane, pojedynczo zaślepione	Porównanie skuteczności obniżania ciśnienia śródgałkowego oraz bezpieczeństwa stosowania BIM względem TAF PF w populacji chorych z OH lub jaskrą	05 luty 2015	b/d

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Evaluation of inflammatory markers in patients on topical anti-glaucoma drop therapy; a comparative trial of preserved and non-preserved primary medical treatment (eye drops) in patients with glaucoma and ocular hypertension – a pilot study	EudraCT Number: 2013-000581-10	Zakończone (nieopublikowane)	Nottingham University NHS Trust	RCT, otwarte	Ocena ekspresji markerów zapalnych w filmie łzowym i na powierzchni oka w populacji chorych z jaskrą i OH leczonych za pomocą kropli zawierających różne rodzaje konserwantów lub bez ich dodatku	25 lipiec 2013	14 czerwca 2018

Data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2020 r.

14.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 81.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw, tn]
#1	("Tafluprost" OR "Tapros" OR "Taflotan" OR "Zioptan" OR "saflutan" OR "AFP-168" OR "AFP168" OR "AFP 168")	215	99*	304

*publikacje odnalezione w bazach The Cochrane Library: baza CENTRAL – 98, Cochrane Protocols – 1

Data wyszukiwania: 10.01.2020 r.

14.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 82.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	tafluprost	64
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	tafluprost	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	tafluprost	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	tafluprost	29
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	tafluprost	28
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	tafluprost	18
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	tafluprost	0

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 09.01.2020 r.

14.5. Ocena przeglądów systematycznych w skali Cook

Tabela 83.
Ocena przeglądów systematycznych w skali Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie							
	<i>Cuchera t 2014</i>	<i>Keating 2016</i>	<i>Li 2016</i>	<i>Lin 2014</i>	<i>Pantchev a 2011</i>	<i>Swym er 2012</i>	<i>Takagi 2018</i>	<i>Tressler 2011</i>
Sprecyzowane pytanie badawcze:	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	5	4	5	5	4	5	4	4

14.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 84.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski ¹⁴
Cucherat 2014	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA AMSTAR 2: Niska jakość	Przeprowadzono przeszukiwanie baz (wszystkie do grudnia 2011 roku): <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE; • EMBASE; • COCHRANE. 	Ocena skuteczność i bezpieczeństwa LAT PF w porównaniu z innymi analogami prostaglandyn (PGA) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego na podstawie porównań pośrednich.	<p>Wyniki metaanalizy oparto na 21 randomizowanych badaniach klinicznych, które spełniały wstępnie zdefiniowane kryteria selekcji. Pięć z tych badań, porównujące >2 interwencje (badania 3-ramienne), włączono jako 10 pozycji do metaanalizy, uzyskując łącznie 26 porównań pomiędzy poszczególnymi interwencjami.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w średnim IOP po 3 miesiącach pomiędzy LAT PF a TRAW, BIM i LAT ze środkami konserwującymi; • Stwierdzono istotną statystycznie przewagę LAT PF nad TAF ze środkiem konserwującym w odniesieniu do średniej wartości IOP po 3 miesiącach (WMD [95% CI], -0,90 [-1,52, -0,28]); • Częstość występowania przekrwienia spojówek wśród chorych poddanych terapii LAT PF była znamienne statystycznie niższa od wszystkich pozostałych interwencji stosowanych ze środkiem konserwującym (TAF, LAT, TRAW i BIM);

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski ¹⁴
				<ul style="list-style-type: none"> Zaobserwowano, że częstość występowania umiarkowanego do ciężkiego przekrwienia spojówek zmniejszała się z upływem czasu u chorych przyjmujących LAT PF (z 7,5% na początku badania do 4,9% w 84 dniu), podczas gdy wzrastała u chorych przyjmujących LAT ze środkiem konserwującym (z 2,6% na początku badania do 7,6% w 84 dniu badania).
Li 2016	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: Wysoka jakość	Przeprowadzono przeszukiwanie baz (wszystkie 17 listopada 2009 roku, po czym dokonano aktualizacji 11 marca 2014 roku): <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE; EMBASE; COCHRANE (Central); Dodatkowo przeszukano także bazę danych FDA (kwiecień 2014 roku).	Ocena skuteczności leczenia pierwszego rzutu u chorych z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową.	<p><u>Wyniki meta analizy oparto na podstawie 114 randomizowanych badań, które zawierały dane od 20 275 chorych.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> analiza dotycząca redukcji średnich wartości IOP po 3 miesiącach wykazała, że najskuteczniejszym lekiem był BIM [MD=5·61 (95%CI: 4·94; 6·29)], a następnie LAT [MD=4·85 (95%CI: 4·24; 5·46)], TRAW [MD= 4·83 (95%CI: 4·12; 5·54)] oraz TAF [MD=4·37 (95%CI: 2·94; 5·83)] (wskazano wyłącznie prostaglandyny uwzględnione w niniejszym opracowaniu jako komparatory dla analizowanej interwencji, przy czym autorzy przeglądu wskazują, że w przypadku uwzględnienia w analizie tylko prostaglandyn różnice pomiędzy nimi nie są małe); w przypadku braku rozróżnienia w analizie 2 stężeń BIM, wykazano, że jest on skuteczniejszy w redukowaniu IOP względem wszystkich leków z wyjątkiem TAF wszystkie aktywne leki pierwszego rzutu są skuteczne w porównaniu z PLC, a prostaglandyny

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski ¹⁴
				okazały się najskuteczniejsze w obniżaniu IOP po 3 miesiącach, w porównaniu do beta-blokerów, agonistów alfa lub anhydryz węglanowych.
<i>Lin 2014</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: Wysoka jakość	Przeprowadzono przeszukiwanie baz: <ul style="list-style-type: none"> PubMed (od 1965 do czerwca 2013 roku); COCHRANE (od 1980 do czerwca 2013 roku); Dodatkowo wyszukano publikacje z listy referencji otrzymanych z baz artykułów.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa 4 analogów prostaglandyn (PGA) stosowanych w monoterapii w ramach pierwszego rzutu leczenia chorych na POAG lub OH	<p><u>Metaanalizę sieciową przeprowadzono w oparciu o 32 badania randomizowane, dotyczące porównań poszczególnych PGA pomiędzy sobą (bimatoprost 0,03%, latanoprost 0,005%, tafluprost 0,0015% i trawoprost 0,004%) lub porównań PGA z tymololem.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Uwzględniając jako referencję tymolol, każda z analizowanych prostaglandyn wykazała większą redukcję średniej wartości IOP o co najmniej 30%, przy czym różnica była istotna statystycznie tylko względem bimatoprostu; Nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy poszczególnymi PGA, jednak uzyskane wyniki wskazują, że BIM jest najskuteczniejszą a LAT - najbezpieczniejszą spośród analizowanych interwencji.
<i>Swymer 2012</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: Niska jakość	Przeprowadzono przeszukiwanie baz (od stycznia 2008 roku do kwietnia 2012 roku): <ul style="list-style-type: none"> PubMed; Web of Science; Google Scholar. 	Ocena farmakologii, farmakokinetyki, danych z badań klinicznych, danych dotyczących skuteczności i częstości występowania działań niepożądanych dla tafluprostu.	<p><u>W niniejszym przeglądzie uwzględniono trzy badania kliniczne: badanie randomizowane dla porównania TAF względem TYM, badanie obserwacyjne (N>500) oraz badanie dotyczące zmiany terapii z LAT na TAF. Czas trwania wszystkich 3 badań wynosił 12 tygodni.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wykazano istotną statystycznie, wyższą skuteczność TAF w redukowaniu IOP po zmianie z wcześniejszej terapii LAT w badaniach randomizowanych dotyczących porównania TAF względem LAT i TYM potwierdzono hipotezę <i>non-inferiority</i>,

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski ¹⁴
				<ul style="list-style-type: none"> • najczęściej występującym działaniem niepożądanym w klasie prostaglandyn jest przekrwienie spojówek. Stwierdzane są również takie zaburzenia jak pieczenie i świąd w obrębie oka, zwiększone przyciemnienie lub wzrost rzęs, przyciemnienie powiek oraz nieodwracalne zmiany wybarwienia tęczówki oka; • na podstawie wyników badań klinicznych stwierdzono, że TAF jest lekiem tak samo skutecznym jak inne leki stosowane w leczeniu OAG i OH; • szczególnie korzystne może być zastosowanie TAF u chorych z alergiami, nadwrażliwością na środki konserwujące zawarte w kroplach do oczu, objawami suchego oka lub wrażliwymi oczami.

14.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 85.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE			
		Cucherat 2014	Li 2016	Lin 2014	Swymer 2012
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Tak	Tak	Nie	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Nie	Tak	Nie	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	Tak	Tak	b/d
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie	Tak	Tak	b/d
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Nie	Nie	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Tak	Nie
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Tak	Tak	Tak	b/d
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Nie	Tak	Nie

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE			
		Cucherat 2014	Li 2016	Lin 2014	Swymer 2012
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Tak	Tak	Tak	Nie dotyczy
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Tak	Tak	Tak	Nie dotyczy
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak	Tak	Tak	Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Nie	Tak	Tak	Nie
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Nie	Nie	Tak	Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Nie	Tak	Tak	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Wysoka	Wysoka	Niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”
przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

14.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

14.8.1. Badania randomizowane

14.8.1.1. Badanie El Hajj Moussa 2018

El Hajj Moussa 2018		
METODYKA		
<p>Badanie randomizowane, prospektywne, otwarte, jednośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: nie;</p> <p>Zaślepienie: brak (zastosowano tylko maskowanie w trakcie wykonywania pomiarów ciśnienia śródgałkowego)</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d (wskazano jedynie, iż pomiar ciśnienia śródgałkowego, jako głównego punktu końcowego w badaniu, był dokonywany dwukrotnie, kolejno przez dwóch chirurgów jaskry (GA i RF). Wartości były zamaskowane. Ostatecznym wynikiem była średnia z tych dwóch pomiarów)</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Z 40 chorych biorących udział w badaniu, łącznie utracono 8 (20,0%) osób. 6 (15,0%) chorych (1 (2,5%) z grupy bimatoprostu, 2 (5,0%) z grupy latanoprostu, 2 (5,0%) z grupy trawoprostu i 1 (2,5%) z grupy tafluprostu) z powodu uzyskania niewystarczającej skuteczności monoterapii (terapia nie była wystarczająca do osiągnięcia ciśnienia śródgałkowego na poziomie <20 mmHg). Kolejnych 2 (5,0%) chorych (1 (2,5%) chory z grupy bimatoprostu i 1 (2,5%) chory z grupy latanoprostu) utracono z okresu obserwacji.</p> <p>Skala Jadad: 2/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1;</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy (badanie trwało od czerwca 2015 do grudnia 2016 roku, tj. łącznie 19 miesięcy);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; w celu porównania 4 małych prób zastosowano test ANOVA a następnie test post-hoc Dunnetta</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli z nowozdiagnozowaną pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania; • brak wcześniejszego leczenia lekami przeciwjaskrowymi (ciśnienie śródgałkowe kontrolowane było monoterapią); • brak jakiegokolwiek choroby powierzchni ocznej (w tym przedniego lub tylnego zapalenia powiek, zapalenia rogówki, ospowatości gałki ocznej i pęcherzykowego lub brodawkowego zapalenia spojówek) lub jakiegokolwiek innej patologii ocznej w momencie włączenia; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek poniżej 18 lat; • wyniki badania powierzchni ocznej na początku badania: obecność powiązanej patologii ocznej; • stosowanie leków wpływających na powierzchnię oka; • zaawansowana jaskra niekontrolowana przez monoterapię; • jakiegokolwiek zapalenie błony naczyniowej oka lub zabieg chirurgiczny usuwania zaćmy w ciągu jednego miesiąca przed dniem włączenia do badania; 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana	Grupy kontrolne

El Hajj Moussa 2018				
	TAF	LAT	TRAW	BIM
Liczba chorych	9	7	8	8
Mężczyźni, n (%)	3 (33,3)	6 (85,7)	3 (37,5)	4 (50,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	57,22 (8,33)	58,71 (7,09)	61,75 (16,29)	62,75 (14,16)
Średnie ciśnienie śródgałkowe (SD) [mmHg]	25,22 (2,28)	24,71 (2,36)	24,38 (1,85)	26,13 (6,15)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: Chorzy biorący udział w badaniu zostali losowo przydzieleni do otrzymywania codziennie, przez 6 miesięcy, jednego z 4 analogów prostaglandyn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 (25%) chorych stosowało 0,01% bimatoprost (z 0,02% (0,3mg/ml) BAK (chlorek benzalkoniowy)); • 7 (21,9%) chorych stosowało 0,005% latanoprost (z 0,02% (0,2mg/ml) BAK); • 8 (25%) chorych stosowało 0,004% trawoprost (z 0,001% polyquad); • 9 (28,1%) chorych stosowało 0,0015% tafluprost (bez konserwantu). <p>Chorzy zostali poinstruowani, aby zakraplać pojedynczą kroplą danego preparatu każde z oczu, każdego wieczora pomiędzy godziną 19:00 a 21:00, zaczynając od pierwszego dnia wizyty. Wizyty w okresie obserwacji ustalono na 1, 3 i 6 miesiąc. Na każdej wizycie, pomiędzy godziną 8:00 a 10:00 mierzono ciśnienie śródgałkowe (metodą Goldmanna).</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe [mmHg] • profil bezpieczeństwa <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane z fig. 1 dotyczące redukcji IOP względem wartości początkowej wyrażonej w procentach, brak miar rozrzutu i jednocześnie autorzy nie przedstawili danych na temat istotności statystycznej różnic pomiędzy TAF a poszczególnymi prostaglandynami • dane z fig. 2 – dokładnie te same dane przedstawione w treści badania 				

14.8.1.2. Badanie Fogagnolo 2015

Fogagnolo 2015
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, otwarte (maskowane dla obserwatora), jednośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja w stosunku 1:1 za pomocą listy numerów losowo przydzielonych chorym;</p> <p>Zaślepienie: badanie otwarte (maskowanie jedynie obserwatora);</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d (wskazano jedynie, iż zastosowano maskowanie osób wykonujących pomiary i badaczy)</p> <p>Opis utraty chorych z badania: brak danych;</p> <p>Skala Jadad: 2/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki przedstawiono dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Sponsor: Merck Sharp & Dohme International;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Włochy);</p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy</p> <p>Analiza statystyczna: p = 0,05;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>
POPULACJA

Fogagnolo 2015

Kryteria włączenia:

- zdiagnozowane nadciśnienie śródgałkowe;
- zdiagnozowana jaskra pierwotna z otwartym kątem przesączania, jaskra w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji lub jaskra z normalnym ciśnieniem, według wytycznych Europejskiego Towarzystwa ds. jaskry;
- brak uprzedniego stosowania środków obniżających ciśnienie śródgałkowe;
- brak stosowania kropli do oczu zawierających chlorek benzalkonium jako konserwant przez co najmniej 6 miesięcy poprzedzających badanie;
- negatywny wynik barwienia fluoresceiną w momencie rozpoczęcia badania;
- brak zauważalnych objawów chorób gałki ocznej.

Kryteria wykluczenia:

- brak pisemnej zgody na przystąpienie do badania;
- wiek poniżej 18 r.ż.;
- schorzenia oczu mogące zaburzać wyniki badania albo stanowić zagrożenie dla zdrowia uczestnika;
- schorzenia oczu wymagające stosowania kropli do oczu w dalszej fazie badania np. zespół suchego oka;
- zamknięty lub zamykający się kąt przesączania lub przebyty w przeszłości ostry atak jaskry zamykającego się kąta;
- operacja okulistyczna lub trabekuloplastyka z użyciem lasera argonowego w czasie roku poprzedzającego badanie;
- zapalenie lub infekcja oka przebyta na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania;
- obecność następujących schorzeń: suchość oka, zapalenie powiek o przebiegu od umiarkowanego do ostrego, trądzik różowaty, zespół Sjögrena, skrzydlik, używanie soczewek kontaktowych;
- nadwrażliwość na chlorek benzalkonium lub którąkolwiek inną substancję użytą w badaniu;
- schorzenia rogówki;
- cukrzyca;
- jakiegokolwiek inne schorzenia w ocenie specjalisty wykluczające z udziału w badaniu;
- osoby poddane chirurgii refrakcyjnej;
- kobiety w ciąży lub niestosujące odpowiednio dobranej metody antykoncepcji;
- brak możliwości dostosowania się do planu leczenia i wizyt kontrolnych.

Dane demograficzne

Parametr	TAF	LAT
Liczba chorych	20	20
Liczba oczu	32	35
Mężczyźni, n (%)	10 (50,0)	10 (50,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	68,5 (12,3)	63,4 (14,4)
Refrakcja, średnia (SD)	0,98 (0,28)	1,1 (0,28)
Ciśnienie śródgałkowe, średnia (SD) [mmHg]	18,5 (4,0)*	18,5 (5,5)*
Test Schirmera, średnia (SD) [mm]	16,8 (8,5)	16,6 (10,1)
Czas przerwania filmu łzowego, średnia (SD) [sek]	7,7 (3,1)	7,7 (4,2)
Powierzchnowe punkcikowate zapalenie rogówki, n (%) [^]	0 (0,0)	2 (5,7)
Gęstość nabłonka, średnia (SD) [ilość komórek/mm ²]	6370 (928)	5800 (1136)
Gęstość włókien w kadrze, średnia (SD)	4,1 (1,3)	4,7 (1,7)

Fogagnolo 2015		
Gęstość komórek dendrytycznych w kadrze, średnia (SD)	5,9 (5,3)	7,5 (9,3)
Gęstość śródbłonka, średnia (SD) [liczba komórek/mm ²]	2743 (588)	2987 (1276)
Współczynnik odbicia nerwu subbazylnego (<i>ang. sub-basal nerve reflectivity</i>) (stopień 0/1/2/3/4)	0/0/14/13/5	2/2/8/20/3
Krętość nerwu (stopień 0/1/2/3/4)	0/1/10/10/11	1/1/11/17/5
Obecność zgrubień nerwu („paciorków”) (<i>ang. nerve beading</i>) (tak/nie)	24/8	27/8
Obecność aktywacji keratocytów przedniej stromy ¹⁵ , (tak/nie)	16/16	10/25
Układ rozgałęzień ¹⁶ (tak/nie)	27/5	30/5
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Codzienna jednorazowa aplikacja tafluprostu (0,0015%) bez środka konserwującego do worka spojówkowego obu oczu</p> <p>Interwencja kontrolna: Codzienna jednorazowa aplikacja latanoprostu (0,005% + 0,02% BAK) do worka spojówkowego obu oczu.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy zostali poinstruowani, aby w trakcie udziału w badaniu nie stosować żadnych innych leków poza tymi, jakie zostały im przyporządkowane w badaniu</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciśnienie śródgałkowe [mmHg] profil bezpieczeństwa <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki dla pośrednich okresów obserwacji 		

*w tabeli nr 2 autorzy badania wskazali, iż wartość ciśnienia śródgałkowego dla grupy leczonej tafluprostem wynosi $18,5 \pm 4,5$ mmHg

^podano na liczbę oczu

14.8.1.3. Badanie Ikeda 2016

Ikeda 2016
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, skrzyżowane, otwarte, jednośrodkowe</p> <p>Do badania włączono 30 chorych, których następnie losowo rozdzielono na dwie grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> LAT (Lat-to-Taf) TAF (Taf-to-Lat); <p>Opis metody randomizacji: nie;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: podano informację, że z badania nie utraciono żadnego chorego;</p> <p>Skala Jadad: 2/5;</p>

¹⁵ ang. *presence of activation of the anterior stromal keratocytes*

¹⁶ ang. *branching pattern*

Ikeda 2016

Wyniki dla populacji ITT: nie;
Klasyfikacja AOTMiT: IIA;
Sponsor: b/d;
Liczba ośrodków: 1 (Japonia);
Okres obserwacji: 12 tygodni + 12 tygodni (od marca 2009 do marca 2011 roku);
Analiza statystyczna: analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu t-Studenta i dokładnego testu Fishera;
Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- chorzy na jaskrę normalnego ciśnienia Japończycy;
- przynajmniej 4 tygodniowa monoterapia LAT w Klinice Jaskry w Kyoto (Glaucoma Special Clinic of Kyoto Prefectural University of Medicine);

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (TAF)	Grupa badana (LAT)	Chorzy ogółem
Liczba chorych	15	15	30
Mężczyźni, n (%)	8 (53,3)	7 (46,7)	15 (50,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	63,5 (11,5)	69,1 (8,8)	66,3 (10,5)
Ciśnienie śródgałkowe na początku badania, średnia (SD) [mmHg]	11,7 (2,2)	10,5 (1,7)	11,1 (2,0)
Ciśnienie śródgałkowe bez przyjmowania leków na początku badania, średnia (SD) [mmHg]	13,6 (2,0)	13,9 (2,3)	13,8 (2,2)
Odchylenie na początku badania, średnia (SD) [dB]	-3,9 (3,3)	-4,5 (5,2)	-4,2 (4,2)
Czas stosowania LAT przed rozpoczęciem badania, średnia (SD) [tydz.]	22,9 (73,3)	6,9 (11,4)	5,5 (8,2)

INTERWENCJA

Interwencja badana/kontrolna: chorzy stosujący Lat w monoterapii zostali podzieleni na dwie grupy:

- LAT przez 12 tygodni, po upływie których następowała zmiana terapii na TAF trwającą 12 kolejnych tygodni;
- TAF przez 12 tygodni, po upływie których następowała zmiana terapii na LAT trwającą 12 kolejnych tygodni;

Nie przedstawiono danych dotyczących dawkowania analizowanych interwencji.

PUNKTY KOŃCOWE

Uwzględnione punkty końcowe:

- ciśnienie śródgałkowe [mmHg]
- profil bezpieczeństwa

Nieuwzględnione punkty końcowe:

- wszystkie punkty końcowe, dla których przedstawiono wyniki po skrzyżowaniu grup
- wyniki dla porównania w obrębie grup (intragroup analysis)

14.8.1.4. Badanie Mastropasqua 2013

Mastropasqua 2013				
METODYKA				
<p>Badanie randomizowane, otwarte (maskowane dla obserwatora), jednośrodkowe, Opis metody randomizacji: tak, kod randomizacji wygenerowany komputerowo; Zaślepienie: badanie otwarte (maskowanie jedynie dla obserwatora); Opis metody zaślepienia: brak; Opis utraty chorych z badania: brak danych; Skala Jadad: 2/5; Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki przedstawiono dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Sponsor: brak danych; Liczba ośrodków: 1 (Włochy); Okres obserwacji: 6 miesięcy; Analiza statystyczna: $p < 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>				
POPULACJA				
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nowo zdiagnozowana jaskra pierwotna z otwartym kątem przesączania; • brak uprzedniej terapii podawanymi do oka lekami obniżającymi ciśnienie śródgałkowe; • do badania włączono również 30 osób zdrowych (grupa kontrolna).* <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • układowa, dotycząca powierzchni oka lub wewnątrzgałkowa choroba zapalna przebyta w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie; • leczenie układowe bądź stosowane miejscowo w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie, mogące znacząco oddziaływać na powierzchnię gałki ocznej; • przebyte operacje okulistyczne lub zabiegi trabekuloplastyki laserowej; • uraz oka; • zaawansowane stadium jaskry (średnie odchylenie > 15 dB, stopień 3 lub wyższy wg. <i>Glaucoma Staging System Mills'a</i>); • stosowanie soczewek kontaktowych; • ciąża. 				
Dane demograficzne				
Chorzy na JPOK			Osoby zdrowe	
Parametr	TAF	LAT	LAT + BAK	Roztwór soli fizjologicznej
Liczba chorych	15	15	15	15
Mężczyźni, n (%)	8 (53,3)	9 (60,0)	5 (33,3)	9 (60,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	51,1 (6,9)	49,3 (9,7)	53,5 (7,4)	51,5 (9,7)
Ciśnienie śródgałkowe, średnia (SD) [mmHg]	24,7 (2,0)	24,8 (1,9)	16,5 (2,9)	17,0 (1,8)
Test Schirmera, średnia (SD) [mm]	16,7 (2,9)	17,1 (2,1)	18,0 (3,2)	17,1 (2,1)
Czas przzerwania filmu łzowego, średnia (SD) [sek]	11,5 (1,9)	12,1 (1,8)	12,6 (1,5)	12,1 (1,8)
Defekt, średnia (SD) [dB]	-7,4 (3,4)	-8,3 (4,5)	1,4 (0,3)	1,8 (1,1)

Mastropasqua 2013				
Centralna grubość rogówki, średnia (SD) [µm]	542,5 (14,4)	538,0 (16,4)	540,5 (21,4)	548 (13,5)
Wskaźnik zaburzeń powierzchni oka, średnia (SD)	4,6 (2,5)	5,5 (2,9)	4,4 (2,3)	4,6 (2,3)
Cytologia impresyjna komórek kubkowych spojówki, średnia (SD) [kom/mm ²]	162,10 (23,44)	164,71 (21,03)	155,44 (15,14)	155,31 (16,8)
Skanująca laserowa mikroskopia konfokalna komórek kubkowych spojówki, średnia (SD) [kom/mm ²]	240,69 (25,44)	232,65 (23,50)	237,71 (27,98)	240,98 (24,36)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana (TAF): Codzienna aplikacja TAF (FP tafluprost 0,0015%) do worka spojówkowego oka, aplikacja o godzinie 21:00.</p> <p>Interwencja badana (LAT): Codzienna aplikacja LAT (latanoprost 0,005%) do worka spojówkowego oka, aplikacja o godzinie 21:00.</p> <p>Interwencja kontrolna (LAT + BAK): Codzienna aplikacja kropli LAT (latanoprost 0,005%) + BAK (chlorek benzalkoniowy) 0,02% do worka spojówkowego oka, aplikacja o godzinie 21:00.</p> <p>Interwencja kontrolna (roztwór soli fizjologicznej): Codzienna aplikacja kropli zbuforowanego roztworu soli fizjologicznej (PBS) do worka spojówkowego oka, aplikacja o godzinie 21:00.</p> <p>Jeżeli obydwie gałki oczne uczestnika badania spełniały kryteria włączenia do badania, oko do analizy było wybierane losowo. Leki były podawane do obu oczu, jednak badania prowadzono tylko dla gałki ocznej wybranej do analizy.</p> <p>U uczestników badania przypisanych do grup stosujących TAF lub LAT monitorowano wartość ciśnienia śródgałkowego w trakcie wizyt kontrolnych. Jeżeli wartości pomiarów były o co najmniej 1/3 niższe w porównaniu do wyników bazowych, uczestnicy kontynuowali terapię w niezmienionej formie. Jeżeli ciśnienie śródgałkowe nie obniżyło się do założonej wartości, chorzy byli poddawani terapii skojarzonej analogami prostaglandyn i lekami β-adrenolitycznymi i wykluczani z badania. Po zakończeniu badania osoby z grupy przyjmującej LAT + BAK przez 4 miesiące stosowały miejscowo do oka hipotoniczny roztwór hialuronianu sodu (5 razy dziennie) oraz zostały poddane kontrolnej cytologii impresyjnej oraz skanującej laserowej mikroskopii konfokalnej po 6 miesiącach.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe [mmHg] • profil bezpieczeństwa <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki dla pośrednich okresów obserwacji 				

*do badania włączono 30 osób zdrowych w celu utworzenia grupy kontrolnej. Osoby te charakteryzowały się najlepszą ostrością wzroku (wartość visus powyżej 8/10), ametropią ≤ 4 D, wartością ciśnienia śródgałkowego niższą niż 20 mmHg, wartością centralnej grubości rogówki w zakresie od 530 do 570 µm, brakiem oznak neuropatii jaskrowej i prawidłowymi wynikami badania pola widzenia. W ciągu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania żadna z osób należących do grupy kontrolnej nie stosowała terapii ogólnej ani miejscowej, u nikogo nie stwierdzono również chorób systemowych ani zaburzeń okulistycznych

14.8.1.5. Badanie Mizoguchi 2012

Mizoguchi 2012
METODYKA
<p>Badanie prospektywne, randomizowane, skrzyżowane, otwarte, wieloośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: nie</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak (10 chorych (11,1%) utracono z powodu zmiany miejsca zamieszkania i braku kontynuacji wizyt, 3 chorych (3,3%) zrezygnowało ze względu na przekrwienie spojówek i podrażnienie oka, 2 chorych (2,2%) z powodu nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leku, 1 chorego (1,1%) z powodu operacji jaskry w trakcie trwania badania);</p> <p>Skala Jadad: 2/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Sponsor: brak danych</p> <p>Liczba ośrodków: 6 (brak dokładniejszych danych)</p> <p>Okres obserwacji: 15 miesięcy</p> <p>Analiza statystyczna: $p = 0,05$</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: superiority</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli w wieku powyżej 20 lat; • skorygowana ostrość wzroku powyżej 0,1; • brak uprzedniego leczenia jaskry lub przejście co najmniej czterotygodniowego okresu wymywania po zakończeniu terapii przeciwjaskrowej; • powtarzalny wynik oceny pola widzenia z utratą skupienia niższą niż 20% i stopniem fałszywie pozytywnych i fałszywie negatywnych odczytów niższym niż 30%, mierzony przy pomocy perymetru Humphrey'a z zastosowaniem SITA 24-2 (ang. <i>Swedish interactive thresholding algorithm</i>); • <u>chorzy z jaskrą normalnego ciśnienia spełniający wymienione warunki:</u> <ul style="list-style-type: none"> • obecność jaskrowej neuropatii tarczy nerwu wzrokowego z towarzyszącymi ubytkami w polu widzenia; • wynik badania z użyciem algorytmu SITA 24-2 wskazujący na zakres „poza normalnym limitem” w teście GHT (ang. <i>glaucoma hemifield test</i>) oraz na obecność skupiska trzech przyległych punktów znajdujących się poniżej normy dla zdrowych osób w analogicznym wieku, nieprzecinających horyzontalnego meridianu; • obecność otwartego kąta przesączania (ocena gonioskopijna); • ciśnienie śródgałkowe niższe niż 21 mmHg (mierzone w trakcie co najmniej trzech wizyt poprzedzających badanie lub w trakcie pomiaru bazowego po etapie wymywania). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z zespołem pseudoeksfoliacji; • chorzy z retinopatią cukrzycową (klasa All w klasyfikacji Fukuda, lub gorsza); • chorzy z defektem pola widzenia ze średnim odchyleniem $\leq -15\text{dB}$; • chorzy z wadą $\leq -6\text{D}$; • chorzy po urazie okulistycznym, chorobie zapalnej oka, okulistycznym zabiegu chirurgicznym lub trabekuloskopii laserowej; • chorzy z zapaleniem spojówek, zespołem suchego oka, chorobami skórnymi w okolicach oczu mogącymi wpływać na wyniki badania; • kobiety w ciąży, karmiące lub zamierzające w najbliższym czasie zająć w ciążę; • chorzy uprzednio nieprzestrzegający zaleceń dotyczących terapii; • chorzy, którzy w przeciągu poprzedniego miesiąca uczestniczyli w innym badaniu; • chorzy z historią chorób naczyniowo – mózgowych lub dotyczących wątroby.
Dane demograficzne

Mizoguchi 2012		
Parametr	TAF	TRAW
Ciśnienie śródgałkowe, średnia (SD) [mmHg]	15,5 (2,3)	15,4 (2,2)
Liczba chorych*	90	
Mężczyźni*, n (%)	67 (74,4)	
Wiek*, średnia (SD) [lata]	69,4 (8,8)	
Ciśnienie śródgałkowe w okresie wymywania*, średnia (SD) [mmHg]	15,5 (2,3)	
Wcześniejsza terapia*	Brak, n (%)	29 (32,2)
	Latanoprost, n (%)	53 (58,9)
	Tafluprost, n (%)	3 (3,3)
	Trawoprost, n (%)	2 (2,2)
	LTFC, n (%)	1 (1,1)
	Tymolol, n (%)	2 (2,2)
Grubość centralnej części rogówki*, średnia (SD) [µm]	529,1 (35,9)	
Długość osiowa*, średnia (SD) [mm]	23,54 (1,08)	
Ekwiwalent sferyczny*, średnia (SD) [dioptrie]	-0,76 (1,89)	
Średnie odchylenie*, średnia (SD) [dB]	-3,84 (3,35)	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: TAF 0,0015% (Tapros®)</p> <p>Interwencja kontrolna: TRAW 0,004% (Travatan® Z)</p> <p>Nie przedstawiono dokładniejszych danych dotyczących dawkowania porównywanych interwencji.</p> <p>Po 12 tygodniach terapii TAF lub TRAW został przeprowadzony 4 tygodniowy okres wymywania, w trakcie którego chorzy nie stosowali żadnych leków przeciwjaskrowych. Po zakończeniu okresu wymywania chorzy rozpoczęli stosowanie leków w układzie naprzemiennym (początkowa grupa TAF stosowała TRAW i odwrotnie).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe [mmHg] • odpowiedź na leczenie <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki dla procentowej redukcji ciśnienia śródgałkowego 		

*autorzy nie przedstawili charakterystyki w podziale ze względu na przydzieloną w trakcie randomizacji interwencję

14.8.1.6. Badanie Traverso 2010

Badanie Traverso 2010
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy II, prowadzone w grupach równoległych, z aktywną grupą kontrolną, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; randomizacja z zastosowaniem permutowanych bloków, przeprowadzona oddzielnie dla każdego państwa;</p>

Badanie *Traverso 2010*

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: tafluprost i latanoprost zostały umieszczone w jednakowych opakowaniach. Latanoprost został przepakowany do butelek identycznych jak tafluprost przez sponsora badania;

Opis utraty chorych z badania: tak, z badania utracono łącznie 2 (5,3%) spośród 38 zrandomizowanych chorych:

- w grupie TAF: łącznie utracono 1 (5,3%) z 19 chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- w grupie LAT: łącznie utracono 1 (5,3%) z 19 chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: w ramach oceny skuteczności analizowano dane wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar skuteczności. Natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar bezpieczeństwa.

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Santen Oy;

Liczba ośrodków: 3 (Włochy, Finlandia);

Okres obserwacji: 6 tyg. TAF względem LAT;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 . r.ż.;
- zdiagnozowana jaskra pierwotna otwartego kąta, jaskra torebkowa lub nadciśnienie oczne;
- ciśnienie śródgałkowe wynoszące 22-34 mmHg w co najmniej jednym oku;
- zgoda na postępowanie zgodnie z instrukcjami;
- pisemna zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia:

- ciąża;
- niekontrolowana choroba układowa;
- operacja okulistyczna, układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego w przeciągu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania;
- zdiagnozowana alergia lub nadwrażliwość na badane leki lub ich składniki, w tym na chlorek benzalkoniowy;
- inna choroba oczu w wywiadzie (inna niż jaskra).

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (TAF)	Grupa kontrolna (LAT)
Liczba chorych	19	19
Mężczyźni, n (%)	9 (47,4)	3 (15,8)
Rasa biała, n (%)	19 (100,0)	19 (100,0)
Kolor tęczówki, n (%)	Brazowy	12 (63,2)
	Czarny	0 (0,0)
	Niebieski	2 (10,5)
	Zielony	1 (5,3)
	Inny	4 (21,1)
Jaskra pierwotna otwartego kąta*, n (%)	Prawe oko	4 (57,1), N=7
	Lewe oko	8 (66,7), N=12
Nadciśnienie oczne*, n (%)	Prawe oko	3 (42,9), N=7

Badanie Traverso 2010			
	Lewe oko	2 (22,2), N=9	4 (33,3), N=12
Grubość rogówki, średnia (SD) [μm]	Prawe oko	557,0 (39,5)	549,1 (35,4)
	Lewe oko	556,8 (42,9)	547,7 (37,4)
Ciśnienie śródgałkowe*, średnia (SD) [mmHg]	8:00	26,66 (3,18)	25,82 (3,35)
	12:00	25,89 (3,62)	25,37 (2,43)
	16:00	25,50 (3,24)	24,89 (3,02)
	20:00	24,79 (3,60)	25,32 (2,89)
Wcześniejsze użycie leków przeciwjaskrowych, n (%)	Ogółem	16 (84,2)	16 (84,2)
	Wymagające fazy wymywania	9 (47,4)	11 (57,9)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: TAF w stężeniu 0,0015%, jedna kropla do dolnego załamka zajętego oka/oczu codziennie o 20:00 w pozycji siedzącej. Lek zawierał chlorek benzalkoniowy w stężeniu 0,1 mg/ml.</p> <p>Interwencja kontrolna: LAT w stężeniu 0,005%, jedna kropla do dolnego załamka zajętego oka/oczu codziennie o 20:00 w pozycji siedzącej. Lek zawierał chlorek benzalkoniowy w stężeniu 0,2 mg/ml.</p> <p>Leki podawano przez 6 tygodni.**</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe [mmHg] • odpowiedź na leczenie • profil bezpieczeństwa <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki dla procentowej redukcji ciśnienia śródgałkowego • wyniki dla pośrednich okresów obserwacji 			

*dane dotyczą oka w gorszym stanie

**długość okresu wymywania wynosił: ≥ 4 tygodnie dla antagonistów receptorów β -adrenergicznych, prostaglandyn, ≥ 3 tygodnie dla agonistów receptora α -adrenergicznego, ≥ 5 dni dla inhibitorów anhidrazy węglanowej i leków cholinergicznym. Podczas fazy wymywania możliwe było stosowanie brynzolamidu, jeżeli nastąpiła taka konieczność. Przerwywano stosowanie brynzolamidu na co najmniej 5 dni przed zakończeniem fazy wymywania w celu wystarczającego wymycia wszystkich leków obniżających IOP

14.8.1.7. Badanie Uusitalo 2010

Badanie Uusitalo 2010
METODYKA
<p>Badanie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, wielośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Opis metody randomizacji: nie; w badaniu podano jedynie informację, że chorych stratyfikowano do grup w zależności od wcześniejszego zastosowania prostaglandyn;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tafluprost i latanoprost zostały umieszczone w jednakowych butelkach i kartonach, zawierających informacje o numerze badania, numerze chorego, sposobie dozowania leku oraz inne ważne informacje dla chorych oraz badaczy;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, do 24. miesiąca z badania utracono łącznie 131 (24,6%) spośród 533 zrandomizowanych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>w grupie TAF:</u> łącznie utracono 84 (31,2%) z 269 chorych: 33 (12,3%) chorych, którzy nie wyrazili zgody na udział w etapie przedłużonej obserwacji, 6 (2,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (0,7%) chorych z powodu stosowanych równolegle leków, 18 (6,7%) chorych z

Badanie Uusitalo 2010

powodu braku skuteczności, 4 (1,5%) chorych z powodu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. *non-compliance*), 1 (0,4%) chorych z powodu niewłaściwego włączenia do badania, 4 (1,5%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 10 (3,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 6 (2,2%) chorych z innych powodów;

- w grupie LAT: łącznie utracono 47 (17,8%) z 264 chorych: 23 (8,7%) chorych, którzy nie wyrazili zgody na udział w etapie przedłużonej obserwacji, 5 (1,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (1,1%) chorych z powodu braku skuteczności, 1 (0,4%) chorych z powodu niewłaściwego włączenia do badania, 2 (0,8%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 6 (2,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (2,7%) chorych z innych powodów;

Skala Jadad: 4/5;

Wyniki dla populacji ITT: w ramach oceny skuteczności analizowano dane wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar skuteczności. Natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar bezpieczeństwa.

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Santen Oy;

Liczba ośrodków: 49 (8 państw);

Okres obserwacji: 24 miesiące: TAF względem LAT;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$; Do oszacowania wielkości próby badanej przyjęto granicę dla testowania hipotezy *non-inferiority* wynoszącą 1,5 mmHg wraz z standardowym odchyleniem równym 4,5 mmHg dla zmiany ciśnienia śródgałkowego, dwustronnym poziomem istotności statystycznej równym 5% i mocą testu 90%. Na podstawie powyższych założeń oszacowana wielkość próby wyniosła 190 chorych (240 zrandomizowanych chorych) w każdej grupie badanej. Górna granica dla testowania hipotezy *non-inferiority* wyniosła 1,5 mmHg (jest to standardowy akceptowalny poziom dla hipotezy *non-inferiority* w badaniach klinicznych dotyczących jaskry).

Podjęcie do testowania hipotezy: *non-inferiority* TAF względem LAT

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- zdiagnozowana jaskra otwartego kąta (jaskra pierwotna otwartego kąta, jaskra barwnikowa lub jaskra torebkowa) lub nadciśnienie oczne;
- nielezione (po okresie wymywania*) ciśnienie śródgałkowe wynoszące 22-34 mmHg w co najmniej jednym oku w badaniu początkowym o godzinie 8:00;
- średnia najlepsza skorygowana ostrość wzroku mierzona na standaryzowanej tablicy ETDRS (ang. *the Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Chart*) wynosząca +0,6 logarytm najmniejszego kąta rozdzielczość (ekwiwalent na tablicy Snellena wynoszący 20/80) lub więcej w każdym oku;
- zgoda na postępowanie zgodnie z zaleceniami;
- pisemna zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia:

- ciąża, karmienie piersią, planowanie ciąży lub brak skutecznych metod antykoncepcji;
- wcześniejsze stosowanie tafluprostu w badaniu klinicznym;
- niekontrolowana choroba układowa (np. nadciśnienie, cukrzyca);
- wcześniejsza operacja filtracyjna lub inna operacja okulistyczna (w tym zabiegi laserowe na oczu) w przeciągu 6 miesięcy poprzedzających badania przesiewowe w leczonym oku/oczach;
- ciśnienie śródgałkowe ≥ 34 mmHg w chwili rozpoczęcia badania;
- zmiana dotychczasowej terapii choroby przewlekłej, która mogłaby znacząco wpłynąć na ciśnienie śródgałkowe lub wyniki badania (w przeciągu 30 dni poprzedzających badania przesiewowe) lub przewidywana zmiana podczas trwania badania;
- zdiagnozowana alergia lub nadwrażliwość na badane leki lub ich składniki, w tym na chlorek benzalkoniowy;
- użycie szkieł kontaktowych podczas badania przesiewowego lub w czasie trwania badania;
- inna aktywna zewnętrzna choroba oczu, zapalenie lub zakażenie oka i/lub powiek w przeciągu 3 miesięcy poprzedzających początek badania;
- choroba oczu lub stan, która w opinii badacza, stanowiłaby ryzyko dla chorego lub mogłaby zaburzać wyniki badania lub ingerować w uczestnictwo chorego w badaniu;

Badanie <i>Uusitalo 2010</i>		
<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowość rogówki lub inna choroba uniemożliwiająca wiarygodny wynik tonometrii aplanacyjnej; kąt przesączania < 2 stopnie zgodnie z klasyfikacją Schaffera mierzony podczas gonioskopii; zaawansowane upośledzenie pola widzenia; chorzy, którzy nie mogą bezpiecznie przerwać dotychczasowej terapii podczas okresu wymywania; stosowanie innych leków niż badane leki w czasie trwania badania; nadużywanie alkoholu lub leków; uczestnictwo w innym badaniu klinicznym badający dany lek lub w ciągu ostatnich 30 dni. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (TAF)	Grupa kontrolna (LAT)
Liczba chorych	269	264
Mężczyźni, n (%)	109 (40,5)	112 (42,4)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	62,5 (23; 86)	62,4 (18; 88)
Rasa, n (%)	Kaukaska	268 (99,6)
	Inna	1 (0,4)
Grubość rogówki, średnia (zakres) [µm]		558,5 (432; 672)
Kolor tęczy, n (%)	Niebieski/szary	104 (38,7)
	Brązowy	79 (29,4)
	Niebieski/brązowo-szary	44 (16,4)
	Zielono-brązowy	28 (10,4)
	Zielony	7 (2,6)
	Żółto-brązowy	2 (0,7)
	Inny	7 (2,6)
Leki przeciwwjaskrowe w wywiadzie, n (%)	Ogółem	207 (77,0)
	Analog prostaglandyny	88 (32,7)
	β-bloker	79 (29,4)
	Prostaglandyna i β-bloker	16 (5,9)
	α-agonista	3 (1,1)
	Inhibitor anhidrazy węglanowej	21 (7,8)
Codzienne ciśnienie śródgałkowe, średnia (SD) [mmHg]		23,8 (2,8)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: TAF w stężeniu 0,0015%, jedna kropla do dolnego załamka zajętego oka/oczu codziennie o 20:00.</p> <p>Interwencja kontrolna: LAT w stężeniu 0,005%, jedna kropla do dolnego załamka zajętego oka/oczu codziennie o 20:00.</p> <p>Oba leki zawierały chlorek benzalkoniowy jako środek konserwujący.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciśnienie śródgałkowe [mmHg] profil bezpieczeństwa <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki dla procentowej redukcji ciśnienia śródgałkowego wyniki dla pośrednich okresów obserwacji 		

*długość okresu wymywania wynosi: ≥ 4 tygodnie dla antagonistów receptorów β -adrenergicznych, prostamidów oraz analogów prostaglandyny, ≥ 3 tygodnie dla agonistów receptora α -adrenergicznego, ≥ 7 dni dla inhibitorów anhidrazy węglanowej, ≥ 3 dni dla leków cholinergiczych

14.8.2. Badania obserwacyjne

14.8.2.1. Badanie Erb 2011

Erb 2011	
METODYKA	
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania włączano chorych z jaskrą lub nadciśnieniem ocznym, u których stwierdzono konieczność zmiany dotychczasowej terapii, konieczność zastosowania terapii dodanej lub konieczność rozpoczęcia leczenia (chorzy uprzednio nie leczeni). Chorym podawano tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących. Rozpoczęcie leczenia badanym lekiem było uzależnione jedynie od decyzji lekarza. 661 uczestniczących w badaniu okulistów zebrało dane 3350 chorych. Badanie przeprowadzono pomiędzy lipcem 2009 roku i lutym 2010 roku;</p> <p>Skala NICE: 6/8 (brak szczegółowego sprecyzowania kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie utracono (wykluczono z analizy) 1227 (34,6%) z 3350 chorych, w tym: 808 (65,9%) chorych z powodu odstępu pomiędzy wizytą początkową a końcową <4 tyg. lub >12 tyg., 349 (28,4%) chorych, których dane zebrano w sposób retrospektywny, 41 (3,3%) chorych bez kompletnych wyników pomiarów ciśnienia śródgałkowego (IoP, ang. <i>intraocular pressure</i>), 17 (1,4%) chorych, którzy w momencie rozpoczęcia badania byli już leczeni tafluprostem bez środków konserwujących, 12 (1,0%) chorych, u których zastosowano inne terapie w leczeniu prawego i lewego oka lub których dane nie były wiarygodne.</p> <p>W czasie trwania badania (lub po ostatniej wizycie) 46 (2,2%) z 2123 chorych przerwało terapię badanym lekiem, w tym: 2 (0,1%) chorych z powodu reakcji alergicznej, 1 (<0,1%) chory z powodu problemów ze stosowaniem się do zaleceń terapeutycznych, 6 (0,3%) chorych z powodu niewystarczającej skuteczności, 2 (0,1) chorych z powodu problemów z podaniem leku, 1 (<0,1%) chory z powodu miejscowej i układowej nietolerancji leku, 14 (0,7%) chorych z powodu miejscowej nietolerancji leku, 1 (<0,1%) chory z powodu miejscowej nietolerancji i reakcji alergicznej, 1 (<0,1%) chory z powodu niezwiązane z lekiem, 6 (0,3%) chorych z powodu własnej preferencji, 4 (0,2%) chorych z powodu interwencji chirurgicznej, 4 (0,2%) chorych z powodu układowej nietolerancji leku i 2 (0,1%) chorych z nieznanego powodu;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania</p> <p>Sponsor: Santen Oy;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (Niemcy);</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni (ostatnia wizyta oceniająca odbywała się 6-12 tygodni po rozpoczęciu badania);</p> <p>Analiza statystyczna: w celu porównania początkowych i końcowych wyników pomiaru IoP zastosowano t-test dla grup zależnych, a porównanie początkowych i końcowych wyników miejscowej nietolerancji wykonano za pomocą testu symetrii Bowkera;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jaskra lub nadciśnienie oczne; • konieczność zmiany dotychczasowej terapii, konieczność zastosowania terapii dodanej lub konieczność rozpoczęcia leczenia (chorzy uprzednio nie leczeni) w opinii lekarza. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (Tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących)
Liczba chorych	2123
Średnia wieku (SD) (zakres) [lata]	65,5 (12,1) (16-97)*
Mężczyźni, n (%)	808 (38,1)**
Rozpoznanie, n (%)	Nadciśnienie oczne 190 (8,9)

Erb 2011			
	Jaskra pierwotna z otwartym kątem przesączania	1517 (71,5)	
	Jaskra normalnego ciśnienia	194 (9,1)	
	Jaskra pseudo-ziuszcząca	112 (5,3)	
	Inne postacie jaskry	46 (2,2)	
	Jaskra barwnikowa	17 (0,8)	
	Jaskra z wąskim kątem przesączania	14 (0,7)	
	Wiele postaci jaskry	23 (1,1)	
	Brak danych	10 (0,5)	
Powód rozpoczęcia terapii tafluprostem 0,0015% bez środków konserwujących (zmiany terapii, dodania terapii lub rozpoczęcia leczenia)***, n (%)	Miejscowa nietolerancja	873 (41,1)	
	Niewystarczająca skuteczność	544 (25,6)	
	Problemy ze stosowaniem się do zaleceń terapeutycznych	119 (5,6)	
	Konwersja	102 (4,8)	
	Nietolerancja układowa	85 (4,0)	
	Problemy z podaniem leku/dawkowaniem	9 (0,4)	
	Suchość oka	9 (0,4)	
	Koszt leczenia	4 (0,2)	
	Zabieg chirurgiczny	2 (0,1)	
	Przebarwienia	2 (0,1)	
	Zaburzenia smaku	2 (0,1)	
	Nadmierny wzrost rzęs	1 (<0,1)	
	Inny	19 (0,9)	
Brak danych	348 (16,4)		
Miejscowa nietolerancja wywołana uprzednio stosowaną terapią, n (%)***	Przekrwienie oka	580 (27,3)	
	Podrażnienie oka	777 (36,6)	
	Kłucie w oku	357 (16,8)	
	Reakcja alergiczna	367 (17,3)	
	Brak szczegółowych danych	43 (2,0)	
Uprzednie leczenie, n (%)	Brak (chorzy uprzednio nieleczeni)	450 (21,2)	
	Monoterapia	Ogółem	1133 (53,4)
		Beta-blokery	372 (17,5)
		Prostaglandyny	453 (21,3)
		Agoniści receptora alfa-2-adrenergicznego	111 (5,2)
		Inhibitor anhidrazy węglanowej	187 (8,8)

Erb 2011			
	Miotyki		10 (0,5)
	Terapia skojarzona	Lek złożony o ustalonej dawce	307 (14,5)
		2 substancje	104 (4,9)
		≥3 substancje	129 (6,1)
IoP, średnia (SD) [mmHg]	Ogółem		19,5 (4,4)
	Chorzy uprzednio nieleczeni		22,6 (3,9)
	Chorzy uprzednio leczeni beta-blokerami w monoterapii		20,3 (3,5)
	Chorzy uprzednio leczeni inhibitorami anhidrazy węglanowej w monoterapii		19,0 (3,6)
	Chorzy uprzednio leczeni prostaglandynami w monoterapii		16,8 (2,9)
	Chorzy uprzednio leczeni agonistami receptora alfa-2-adrenergicznego w monoterapii		18,9 (b/d) [^]
	Chorzy leczeni beta-blokerami (tafluprost bez środków konserwujących jako terapia dodana)		20,8 (b/d) [^]
	Chorzy leczeni inhibitorami anhidrazy węglanowej (tafluprost bez środków konserwujących jako terapia dodana)		18,4 (b/d) [^]
	Chorzy leczeni agonistami receptora alfa-2-adrenergicznego (tafluprost bez środków konserwujących jako terapia dodana)		21,0 (b/d) [^]
	INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących, raz dziennie</p> <p>94 chorych przyjmowało tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących jako terapię dodaną do uprzedniej monoterapii, która obejmowała beta-blokery (59 chorych), inhibitory anhidrazy węglanowej (25 chorych) oraz agonistów receptora alfa-2-adrenergicznego (10 chorych).</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe [mmHg] • profil bezpieczeństwa <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n/d 			

*dla 37 (1,7%) chorych dane o wieku nie były dostępne

**dla 15 (0,7%) chorych dane o płci nie były dostępne

***chorzy mogli być zaliczeni do więcej niż jednej grupy

[^]dane odczytane z wykresu

14.8.2.2. Badanie Hommer 2010

Hommer 2010			
METODYKA			
Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe			
<p>Przydział chorych do grupy: do badania włączano chorych z jaskrą lub nadciśnieniem ocznym, u których stwierdzono konieczność zmiany dotychczasowej terapii, konieczność zastosowania terapii dodanej lub konieczność rozpoczęcia leczenia (chorzy uprzednio nie leczeni). Chorym podawano tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących. Rozpoczęcie leczenia badanym lekiem było uzależnione jedynie od decyzji lekarza. Uczestniczący w badaniu okuliści za pomocą opartego o wykorzystanie Internetu standaryzowanego narzędzia do zbierania danych, dostarczyli anonimowe dane chorych wymagających zmiany lub podjęcia leczenia obniżającego IoP w celu uzyskania jego kontroli. Badanie przeprowadzono pomiędzy październikiem 2008 roku i kwietniem 2009 roku;</p> <p>Skala NICE: 6/8 (brak szczegółowego sprecyzowania kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie utracono 47 (8,6%) z 544 chorych, w tym: 17 (3,1%) chorych z powodu braku skuteczności, 14 (2,6%) chorych z powodu miejscowej nietolerancji, 4 (0,7%) chorych z powodu układowych skutków ubocznych, 2 (0,4%) chorych z powodu reakcji alergicznej, 4 (0,7%) chorych z powodu problemów z podaniem leku z pojemników z pojedynczą dawką i 6 (1,1%) chorych z innych powodów;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania</p> <p>Sponsor: Santen Oy;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (Niemcy);</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: w celu porównania początkowych i końcowych wyników pomiaru IoP zastosowano t-test dla grup zależnych;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>			
POPULACJA			
Kryteria włączenia:			
<ul style="list-style-type: none"> • jaskra lub nadciśnienie oczne; • konieczność zmiany dotychczasowej terapii, konieczność zastosowania terapii dodanej lub konieczność rozpoczęcia leczenia (chorzy uprzednio nie leczeni) w opinii lekarza. 			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana (Tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących)		
Liczba chorych	544		
Średnia wieku (zakres) [lata]	65,5 (15; 100)		
Mężczyźni, n (%)	205 (37,7)		
Rozpoznanie, n (%)/N*	Nadciśnienie oczne	119 (10,9)/1088	
	Jaskra pierwotna z otwartym kątem przesączania	833 (76,6)/1088	
	Jaskra normalnego ciśnienia	67 (6,2)/1088	
	Jaskra pseudo-złuszczająca	33 (3,0)/1088	
	Inne postacie jaskry	36 (3,3) /1088	
Czas trwania choroby, średnia (zakres) [lata]		6,5 (<1; 35)	
Powód rozpoczęcia terapii	Skuteczność	Ogółem	330 (60,7)
		Niewystarczające obniżenie IoP lub brak uzyskania docelowej wartości IoP	296 (54,4)

Hommer 2010				
tafluprostem 0,0015% bez środków konserwujących (zmiany terapii, dodania terapii lub rozpoczęcia leczenia), n (%)		Tachyfilaksja występująca dla uprzedniej terapii	19 (3,5)	
		Pogorszenie zaburzeń wzroku związanych z jaskrą	15 (2,8)	
	Objawy oczne i oznaki kliniczne	Ogółem	167 (30,7)	
		Objawy oczne (m.in. podrażnienie, pieczenie, klucie)	94 (17,3)	
		Obiektywne oznaki kliniczne (przekrwienie oka, łzawienie, zapalenie powiek)	73 (13,4)	
	Działania niepożądane /przeciwwskazania	Ogółem	27 (5,0)	
		Nietolerancja układowa	15 (2,8)	
		Przeciwwskazania do stosowania uprzedniej terapii	12 (2,2)	
		Inny	20 (3,7)	
	Uprzednie leczenie, n (%)	Brak (chorzy uprzednio nieleczeni)		45 (8,3)
Monoterapia		Ogółem	360 (66,2)	
		Beta-blokery	129 (23,7)	
		Analogi prostaglandyny	124 (22,8)	
		Agoniści receptora alfa-2-adrenergicznego	37 (6,8)	
		Inhibitor anhidrazy węglanowej	69 (12,7)	
		Miotyki	1 (0,2)	
Terapia skojarzona		Ogółem	139 (25,6)	
		Lek złożony o ustalonej dawce	Ogółem	60 (11,0)
			Inhibitor anhidrazy węglanowej + beta-bloker	32 (5,9)
			Agonista receptora alfa-2-adrenergicznego + beta-bloker	13 (2,4)
			Analog prostaglandyny + beta-bloker	13 (2,4)
			Miotyk + beta-bloker	2 (0,4)
		2 leki	Ogółem	32 (5,9)**
			Inhibitor anhidrazy węglanowej + analog prostaglandyny	9 (1,7)
			Agonista receptora alfa-2-adrenergicznego + analog prostaglandyny	7 (1,3)
			Agonista receptora alfa-2-adrenergicznego + beta-bloker	4 (0,7)

Hommer 2010				
			Agonista receptora alfa-2-adrenergicznego + inhibitor anhidrazy węglanowej	3 (0,6)
			Analog prostaglandyny + beta-bloker	3 (0,6)
			Inhibitor anhidrazy węglanowej + beta-bloker	3 (0,6)
			Beta-bloker + miotytek	2 (0,4)
			Analog prostaglandyny + miotytek	1 (0,2)
		≥3 leki	Ogółem	47 (8,6)***
		3 leki	Ogółem	4 (0,7)
			Agonista receptora alfa-2-adrenergicznego + inhibitor anhidrazy węglanowej + analog prostaglandyny	4 (0,7)
		(Lek złożony) + dodatkowy lek	Ogółem	34 (6,3)
			(Inhibitor anhidrazy węglanowej + beta-bloker) + analog prostaglandyny	15 (2,8)
			(Analog prostaglandyny + beta-bloker) + inhibitor anhidrazy węglanowej	6 (1,1)
			(Inhibitor anhidrazy węglanowej + beta-bloker) + agonista receptora alfa-2-adrenergicznego	4 (0,7)
			(Analog prostaglandyny + beta-bloker) + agonista receptora alfa-2-adrenergicznego	4 (0,7)
			(Agonista receptora alfa-2-adrenergicznego + beta-bloker) + analog prostaglandyny	2 (0,4)
			(Agonista receptora alfa-2-adrenergicznego + beta-bloker) + inhibitor anhidrazy węglanowej	1 (0,2)
			(Miotytek + beta-bloker) + inhibitor anhidrazy węglanowej	1 (0,2)
			(Analog prostaglandyny + beta-bloker) + beta-bloker	1 (0,2)
			Ogółem	1 (0,2)

Hommer 2010					
		(Lek złożony) + (lek złożony)	(Inhibitor anhidrazy węglanowej + beta-bloker) + (analog prostaglandyny + beta-bloker)	1 (0,2)	
		(Lek złożony) + 2 dodatkowe leki	Ogółem		8 (1,5)
			(Inhibitor anhidrazy węglanowej + beta-bloker) + agonista receptora alfa-2-adrenergicznego + analog prostaglandyny		3 (0,6)
			(Inhibitor anhidrazy węglanowej + beta-bloker) + inhibitor anhidrazy węglanowej + analog prostaglandyny		1 (0,2)
			(Inhibitor anhidrazy węglanowej + beta-bloker) + agonista receptora alfa-2-adrenergicznego + miotyk		1 (0,2)
			(Agonista receptora alfa-2-adrenergicznego + beta-bloker) + agonista receptora alfa-2-adrenergicznego + analog prostaglandyny		1 (0,2)
			(Agonista receptora alfa-2-adrenergicznego + beta-bloker) + inhibitor anhidrazy węglanowej + analog prostaglandyny		1 (0,2)
			(Analog prostaglandyny + beta-bloker) + agonista receptora alfa-2-adrenergicznego + analog prostaglandyny		1 (0,2)
Obecna terapia względem uprzedniego leczenia, n (%)	Chorzy uprzednio leczeni lekiem złożonym o ustalonej dawce	Tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących w monoterapii	43 (7,9)		
		Tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących jako terapia dodana	13 (2,4)		
		Zmiana terapii z leczenia lekami złożonymi	4 (0,7)		
	Chorzy uprzednio leczeni terapią skojarzoną (ale nie lekiem złożonym)		79 (14,5)		
	Chorzy uprzednio leczeni terapią skojarzoną w postaci 2 leków	Ogółem	33 (6,1)		
		Tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących w monoterapii	16 (2,9)		

Hommer 2010				
		Tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących jako terapia dodana	1 (0,2)	
		Tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących substytut jednego leku/produktu w terapii skojarzonej	9 (1,7)	
		Zmiana terapii z leczenia terapią skojarzoną (w postaci kilku leków)	7 (1,3)	
	Chorzy uprzednio leczeni terapią skojarzoną w postaci ≥ 3 leków	Ogółem	46 (8,5)	
		Tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących w monoterapii	10 (1,8)	
		Tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących jako terapia dodana	3 (0,6)	
		Tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących substytut jednego leku/produktu w terapii skojarzonej	16 (2,9)	
		Zmiana terapii z leczenia terapią skojarzoną (w postaci kilku leków)	17 (3,1)	
	IoP, średnia (SD) [mmHg]	Ogółem		19,4 (5,0)
		Chorzy uprzednio nieleczeni		22,1 (4,0)
Chorzy uprzednio leczeni beta-blokerami w monoterapii		21,1 (3,8 [^])		
Chorzy uprzednio leczeni inhibitorami anhidrazy węglanowej w monoterapii		19,2 (4,3 [^])		
Chorzy, którzy zmienili terapię na tafluprost bez środków konserwujących w monoterapii z powodu niewystarczającego obniżenia IoP lub braku uzyskania docelowej wartości IoP		Ogółem		21,2 (b/d)
		Chorzy uprzednio leczeni beta-blokerami		21,5 (b/d)
		Chorzy uprzednio leczeni analogami prostaglandyny		20,2 (b/d)
		Chorzy uprzednio leczeni inhibitorami anhidrazy węglanowej		20,1 (b/d)
		Chorzy uprzednio leczeni agonistami receptora alfa-2-adrenergicznego		22,7 (b/d)
Chorzy, którzy zmienili terapię na tafluprost bez środków konserwujących w monoterapii z powodu oznak klinicznych		Ogółem		16,6 (b/d)
		Chorzy uprzednio leczeni beta-blokerami		20,2 (b/d)
		Chorzy uprzednio leczeni analogami prostaglandyny		15,5 (b/d)

Hommer 2010			
	Chorzy, którzy zmienili terapię na tafluprost bez środków konserwujących w monoterapii z powodu objawów subiektywnych	Chorzy uprzednio leczeni inhibitorami anhidrazy węglanowej	21,2 (b/d)
		Chorzy uprzednio leczeni agonistami receptora alfa-2-adrenergicznego	20,2 (b/d)
		Ogółem	15,3 (b/d)
		Chorzy uprzednio leczeni beta-blokerami	17,3 (b/d)
		Chorzy uprzednio leczeni analogami prostaglandyny	14,9 (b/d)
		Chorzy uprzednio leczeni inhibitorami anhidrazy węglanowej	16,4 (b/d)
		Chorzy uprzednio leczeni agonistami receptora alfa-2-adrenergicznego	12,5 (b/d)
Objawy oczne, n (%)^^	Pieczenie	Brak objawu	326 (59,9)
		Łagodne nasilenie	92 (16,9)
		Umiarkowane nasilenie	74 (13,6)
		Ciężkie nasilenie	52 (9,6)
	Uczucie obecności obcego ciała w oku	Brak objawu	427 (78,5)
		Łagodne nasilenie	61 (11,2)
		Umiarkowane nasilenie	40 (7,4)
		Ciężkie nasilenie	16 (2,9)
	Swędzenie	Brak objawu	436 (80,2)
		Łagodne nasilenie	36 (6,6)
		Umiarkowane nasilenie	47 (8,6)
		Ciężkie nasilenie	25 (4,6)
	Podrażnienie	Brak objawu	324 (59,6)
		Łagodne nasilenie	79 (14,5)
		Umiarkowane nasilenie	85 (15,6)
		Ciężkie nasilenie	56 (10,3)
	Kłucie	Brak objawu	479 (88,0)
		Łagodne nasilenie	36 (6,6)
		Umiarkowane nasilenie	22 (4,1)
		Ciężkie nasilenie	7 (1,3)
Łzawienie	Brak objawu	449 (82,6)	
	Łagodne nasilenie	56 (10,3)	
	Umiarkowane nasilenie	27 (5,0)	
	Ciężkie nasilenie	12 (2,1)	
Suchość	Brak objawu	432 (79,4)	

Hommer 2010			
		Łagodne nasilenie	52 (9,6)
		Umiarkowane nasilenie	36 (6,6)
		Ciężkie nasilenie	25 (4,4)
Przekrwienie oka, n (%)^^	Chorzy ogółem	Brak przekrwienia	303 (55,7)
		Łagodne przekrwienie	109 (20,0)
		Umiarkowane przekrwienie	92 (16,9)
		Przekrwienie o ciężkim nasileniu	40 (7,4)
	Chorzy uprzednio leczeni analogami prostaglandyny	Brak przekrwienia	193 (35,5)
		Łagodne przekrwienie	119 (21,8)
		Umiarkowane przekrwienie	175 (32,2)
		Przekrwienie o ciężkim nasileniu	57 (10,5)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących podawany raz dziennie. 94 chorych przyjmowało tafluprost 0,0015% bez środków konserwujących jako terapię dodaną do uprzedniej monoterapii, która obejmowała beta-blokery (59 chorych), inhibitory anhidrazy węglanowej (25 chorych) oraz agonistów receptora alfa-2-adrenergicznego (10 chorych).</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciśnienie śródgałkowe [mmHg] profil bezpieczeństwa <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki dotyczące zmiany ciśnienia śródgałkowego względem wartości początkowej (uwzględniono wynik uzyskany przez chorych po 4-6 tygodniach) 			

*N=1088 (liczba oczu)

**w innym miejscu publikacji (tabela 5.) podano 33 (6,1%) chorych, przyczyna rozbieżności nie jest znana

***w innym miejscu publikacji (tabela 5.) podano 46 (8,5%) chorych, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^wartość SD odczytana z wykresu

^^wartości obliczone na podstawie wartości procentowych odczytanych z wykresu

14.8.2.3. Badanie Inoue 2012

Inoue 2012, Inoue 2013	
METODYKA	

Inoue 2012, Inoue 2013
Badanie obserwacyjne¹⁷, jednoośrodkowe
Przydział chorych do grup: zgodnie z kryteriami włączenia do badania;

Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):

Dobór próby:****;

Porównywalność:**;

Punkt końcowy:*;

Opis utraty chorych z badania: brak (autorzy badania *Inoue 2012* wskazali jedynie, że ze względu na wystąpienie zagęszczenia rzęs mogło dojść do utraty niektórych chorych z badania, nie podali natomiast dokładnej liczby utraconych chorych);

Klasyfikacja AOTMiT: IIIB (*Inoue 2012*), IIID (*Inoue 2013*);

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: 1 (Japonia);

Okres obserwacji: od stycznia do czerwca 2011 r. (>3 mies.);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$ (*Inoue 2012*) $p<0,05$ (*Inoue 2013*);

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- chorzy leczeni w szpitalu ocznym Inouye (ang. *Inouye Eye Hospital*) między styczniem a czerwcem 2011 r.;
- zdiagnozowana pierwotna jaskra z otwartym kątem przesączania, NTG¹⁸ lub nadciśnienie oczne;
- terapia jednym z 5 analogów prostaglandyn w postaci kropli do oczu: LAT, TRAW, TAF, BIM lub UNO (tylko 1 oko) powyżej 3 mies.

Kryteria wykluczenia:

- operacyjne leczenie katarakty w czasie ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- przebyta trabekulektomia i/lub trabekulotomia¹⁹.

Dane demograficzne

Parametr	TAF	LAT	TRAW	BIM	UNO	
Liczba chorych	50	50	50	50	50	
Mężczyźni, n (%)	26 (52,0)	23 (46,0)	20 (40,0)	19 (38,0)	17 (34,0)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	59,8 (11,0)	62,1 (12,3)	59,0 (11,7)	58,8 (11,3)	62,4 (11,6)	
Diagnoza, n (%)	NTG	45 (90,0)	47 (94,0)	48 (96,0)	49 (98,0)	49 (98,0)
	POAG	5 (10,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	OH	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Ciśnienie śródgałkowe, średnia (SD) [mmHg]	14,6 (3,1)	13,7 (2,3)	13,7 (2,6)	13,3 (2,5)	13,1 (2,1)	
Średnie odchylenie w perymetrze Humphreya, średnia (SD) [dB]	-4,09 (4,13)	-4,20 (3,77)	-4,44 (4,86)	-4,56 (4,56)	-3,54 (4,51)	

¹⁷ zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów badania *Inoue 2012* – było ono prospektywne, natomiast badanie *Inoue 2013* – retrospektywne

¹⁸ kryteria diagnostyczne NTG obejmowały: wartości ciśnienia śródgałkowego <21 mmHg (wielokrotne pomiary uwzględniające zmienność dobową), ocenę zmian jaskrowych w tarczy nerwu wzrokowego (rozlane lub ogniskowe przerzedzenie warstwy włókien nerwowych wokół tarczy) oraz wykrycie zmian jaskrowych pola widzenia za pomocą powtarzalnej metody o wysokiej wiarygodności

¹⁹ jak wskazali autorzy badania *Inoue 2013* – żaden z chorych nie stosował innych analogów prostaglandyn w ciągu 6 miesięcy przed oceną; jednakże u chorych, którzy od lat stosowali te same krople do oczu, niedostępne były dane dotyczące wcześniej stosowanych kropli do oczu

<i>Inoue 2012, Inoue 2013</i>					
Czas trwania leczenia, średnia (SD) [mies.]	10,9 (6,2)	59,4 (31,8)	17,0 (10,9)	10,0 (4,7)	41,1 (30,5)
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: TAF stosowany raz dziennie, wieczorem, przez >3 miesiące (jedno oko):</p> <p>Interwencja kontrolna: jeden z analogów prostaglandyn stosowany przez >3 miesiące (jedno oko):</p> <ul style="list-style-type: none"> • LAT – jeden raz dziennie, wieczorem; • TRAW – jeden raz dziennie, wieczorem; • BIM – jeden raz dziennie, wieczorem; • UNO – dwa razy dziennie, rano i wieczorem; <p>Po każdym podaniu leków wymagano od chorego umycia twarzy, w szczególności powiek.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe [mmHg] • profil bezpieczeństwa <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki dotyczące zmiany ciśnienia śródgałkowego względem wartości początkowej (uwzględniono wynik uzyskany przez chorych po 4-6 tygodniach); • wyniki przedstawione w podziale na podgrupy np. wiekowe; • wyniki dotyczące spójności odpowiedzi uzyskanych od chorych i badaczy; • dane dotyczące unoprostonu 					

14.8.2.4. Badanie Inoue 2016

Inoue 2016				
METODYKA				
<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, otwarte</p> <p>Przydział chorych do grup: Do badania włączono 209 chorych na jaskrę normalnego ciśnienia. Chorych podzielono na 4 grupy, 40 otrzymujących LAT, 64 otrzymujących TRAW, 52 otrzymujących TAF oraz 53 otrzymujących BIM;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ****; Porównywalność: *; Punkt końcowy: ***;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, spośród 231 włączonych do badania chorych z NTG 22 (9,5%) utracono z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w tym 8 (16,7% / N=48) chorych z grupy otrzymującej latanoprost, 5 (7,2% / N=69) chorych z grupy otrzymującej trawoprost, 2 (3,7% / N=54) chorych z grupy otrzymującej tafluprost oraz 7 (11,7% N=60) chorych z grupy otrzymującej bimatoprost;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID;</p> <p>Sponsor: brak danych;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Japonia);</p> <p>Okres obserwacji: od listopada 2002 roku do października 2010 roku (> 3 mies.);</p> <p>Analiza statystyczna: Do porównania charakterystyki pacjentów w 4 grupach zastosowano analizę Kruskala-Wallisa. Analiza wariancji z zastosowaną korektą Bonferroniego / Dunna użyto w celu porównania IOP zarówno przed, jak i po podaniu analogów prostaglandyn. Przed podaniem analogów prostaglandyn w każdej grupie wykorzystano również analizę Kruskala-Wallisa do porównania wskaźników redukcji IOP przed leczeniem w 4 grupach i analizę Wilcoxona w celu porównania wskaźników redukcji IOP podczas pierwszej wizyty. Dokładny test Fishera został użyty do porównania częstości występowania chorych nieodpowiadających na terapię w każdej grupie. Wartość P <0,05 została uznana za statystycznie istotną.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>				
POPULACJA				
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jaskra normalnego ciśnienia (NTG); • NTG (stwierdzone na podstawie <ul style="list-style-type: none"> • wartości IOP < 21 mmHg otrzymanej w co najmniej kilku pomiarach uwzględniających zmienność dobową, • oceny zmian jaskrowych w tarczy nerwu wzrokowego (rozlane lub ogniskowe przerzedzenie warstwy włókien nerwowych wokół tarczy) • powtarzalnej metodzie o wysokiej wiarygodności do wykrywania zmian jaskrowych pola widzenia; <p>Kryteria wykluczenia: b/d;</p>				
Dane demograficzne				
Parametr	Grupa badana TAF	TRAW	LAT	BIM
Liczba chorych	52	64	40	53
Średnia wieku (SD) [lata]	56,5 (11,3)	54,8 (14,0)	54,8 (13,5)	56,3 (13,2)
Liczba mężczyzn (%)	30 (57,7)	27 (42,2)	18 (45,0)	24 (45,3)
Korekcja sferyczna (SD) [D]	-4,98 (4,55)	-3,65 (3,68)	-4,59 (4,64)	-4,86 (3,08)

Inoue 2016				
Wartość ciśnienia śródgałkowego przed terapią (SD) [mmHg]	15,8 (2,1)*	16,5 (2,5)*	16,4 (2,3)*	16,6 (2,2)*
Wartość średniego odchylenia testu pola widzenia Humphrey'a (SD) [dB]	-7,03 (5,62)	-5,41 (5,04)	-7,33 (5,99)	-4,23 (3,07)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: 1 z 4 analogów prostaglandyn przez > 3 miesiące (jedno oko):</p> <ul style="list-style-type: none"> • LAT; • TRAW; • TAF; • BIM ; <p>Każdą z wymienionych terapii stosowano jeden raz dziennie, wieczorem (20:00 - 24:00)</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe [mmHg] • profil bezpieczeństwa <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n/d 				

*p< 0,05 (test Kruskal–Wallis)

14.8.2.5. Badanie Kuwayama 2014

Kuwayama 2014 (wraz z Kuwayama 2017)
METODYKA
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grup: podziału dokonano na podstawie stosowanego leczenia przed włączeniem do badania. W celu wyeliminowania błędu standardowego procesu selekcji zastosowano centralny system rejestracji. Stworzono następujące grupy: chorzy, którzy wcześniej nie byli leczeni stosujący tafluprost w monoterapii w czasie trwania badania, chorzy, którzy przed włączeniem do badania byli leczeni co najmniej jednym lekiem, który została zmieniony na tafluprost na czas badania, chorzy kontynuujący leczenie rozpoczęte przed włączeniem do badania rozszerzone o stosowanie tafluprostu oraz chorzy, których leczenie przed włączeniem do badania było inne niż ww. stosujący tafluprost w czasie trwania badania;</p> <p>Skala NICE: 6/8 (brak opisu kryteriów wykluczenia oraz o kolejnym włączaniu chorych do badania);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, spośród 4265 włączonych do analizy chorych utracono łącznie 1968 (46,1%) chorych, w tym 888 (20,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 530 (12,4%) z powodu niewystarczającej skuteczności, 327 (7,7%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i 223 (5,2%) z innych powodów;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania</p> <p>Sponsor: Santen Pharmaceutical Co. Ltd.;</p> <p>Liczba ośrodków: 553 (Japonia);</p> <p>Okres obserwacji: 2 lata (podzielony na trzy okresy: 0-2 miesiąc, 3-12 miesiąc, 13-24 miesiąc);</p> <p>Analiza statystyczna: zastosowano dwustronny 95% przedział ufności. Do porównania IOP użyto testu t dla grup zależnych, natomiast pozostałych punktów końcowych porównania dokonano przy zastosowaniu testu Wilcoxon'a. Następnie zostało obliczone p-value. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach porównano za pomocą dokładnego testu Fisher'a;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jaskra i nadciśnienie oczne wcześniej nie leczone przez zastosowanie TAF; <p>Kryteria wykluczenia: brak danych.</p>

Kuwayama 2014 (wraz z Kuwayama 2017)		
Dane demograficzne		
Kuwayama 2014		
Parametr		Grupa badana
Liczba chorych		4 180
Średnia wieku (SD) [lata]		66,8 (12,7)
Liczba mężczyzn, n (%)		1938 (46,4)
Diagnoza, n (%)	POAG	1 592 (38,1)
	NTG	1847 (44,2)
	PACG	165 (3,9)
	OH	291 (7,0)
	Inne rodzaje jaskry	285 (6,8)
	Jaskra torebkowa	116 (2,8)
	Jaskra wtórna w stanach zapalnych oka	34 (0,8)
	Jaskra neowaskularna	35 (0,8)
	Inne	100 (2,4)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Brak	2213 (52,9)
	Tak	1967 (47,1)
Wcześniej stosowane leki w grupie chorych przestawianych z dotychczasowego leczenia na tafluprost, n (%)	Latanprost	825 (57,4) / N=N=1438*
	Travoprost	198 (13,8) / N=N=1438*
	Bimatoprost	10 (0,7) / N=N=1438*
	Unoproston izoproylu	137 (9,5) / N=N=1438*
	Tymolol	124 (8,6) / N=1438*
	Karteolol	87 (6,1) / N=1438*
	Nipradilol	38 (2,6) / N=1438*
	Dorzolamid	20 (1,4) / N=1438*
Wcześniej stosowane leki w grupie chorych kontynuujących dotychczasowe leczenie rozszerzone o tafluprost, n (%)	Brynzolamid	13 (0,9) / N=1438*
	Tymolol	101 (40,4) / 250 **
	Karteolol	67 (26,8) / N=250**
	Nipradilol	20 (8,0) / N=250**
	Dorzolamid	26 (10,4) / N=250**
Brynzolamid	39 (15,6) / N=250**	
Kuwayama 2017		
Liczba chorych		4265
Średnia wieku (SD) [lata]		66,8 (12,7)
<65. r.ż., n (%)		1595 (37,4)
≥65. r.ż., n (%)		2670 (62,6)
Liczba mężczyzn, n (%)		1974 (46,3)
Diagnoza, n (%)	POAG	1 612 (37,8)

Kuwayama 2014 (wraz z Kuwayama 2017)		
	NTG	1893 (44,4)
	PACG ²⁰	167 (3,9)
	OH	300 (7,0)
	Inne rodzaje jaskry	293 (6,9)
Ciśnienie oczne (SD) [mmHg]		18,6 (6,0)
Ciśnienie oczne, n (%) [mmHg]	≤15	1355 (31,8)
	>15, ≤20	1626 (38,1) ^{***}
	>20, ≤25	797 (18,7) [^]
	>25, ≤30	305 (7,2)
	>30	158 (3,7)
	Brak danych	24 (0,6)
Wynik pomiaru perymetrem Humphreya według klasyfikacji Hodapp ²¹ (MD^^) [dB]		-6,8 (7,0)
Wynik pomiaru perymetrem Humphreya według klasyfikacji Hodapp [dB]	>-6	1583 (58,4) / N=2712
	-6 do -12	613 (22,6) / N=2712
	<-12	516 (19,0) / N=2712
	Brak danych	1553 (36,4)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Brak	2053 (48,1)
	Tak	2212 (51,9)
Wcześniej stosowane leki o potencjalnym działaniu hipertensywnym w grupie chorych przestawianych z dotychczasowego leczenia na tafluprost, n (%)	Latanprost	364 (46,4) / 785 ^{^^}
	Travoprost	82 (10,4) / 785 ^{^^}
	Bimatoprost	5 (0,6) / 785 ^{^^}
	Unoproston	104 (13,2) / 785 ^{^^}
	Tymolol	100 (12,7) / 785 ^{^^}
	Karteolol	77 (9,8) / 785 ^{^^}
	Nipradilol	35 (4,5) / 785 ^{^^}
Wcześniej stosowane leki o potencjalnym działaniu hipertensywnym w grupie chorych kontynuujących dotychczasowe leczenie rozszerzone o tafluprost, n (%)	Tymolol	557 (39,0) / 1427 [#]
	Karteolol	390 (27,3) / 1427 [#]
	Brynzolamid	443 (31,0) / 1427 [#]
	Dorzolamid	238 (16,7) / 1427 [#]
	Dorzolamid i tymolol w stałej dawce	157 (11,0) / 1427 [#]
	Bunazosin	136 (9,5) / 1427 [#]
INTERWENCJA		

²⁰ PACG (ang. *primary angle-closure glaucoma*) - pierwotna jaskra z zamkniętym kątem przesączania

²¹ Klasyfikacja Hodapp: Wczesny ubytek jaskrowy: <-6 dB (wartość MD), średni ubytek jaskrowy: <-12 dB, Zaawansowany ubytek jaskrowy: >-12 dB

Kuwayama 2014 (wraz z Kuwayama 2017)

Interwencja badana: tafluprost (0,0015%)

- podawany chorym w schemacie monoterapii;
- podawany chorym jako zamiennik leku/leków stosowanych przed włączeniem do badania;
- podawany chorym równoległe z lekiem/ lekami stosowanymi przed włączeniem do badania;

Leczenie wspomagające: w grupie chorych leczonych tafluprostem równoległe z lekiem/lekami, których stosowanie rozpoczęli przed włączeniem do badania podawano jeden lub kilka z poniższych:

- timolol;
- karteolol;
- brynzolamid;
- dorzolamid;
- nipradilol;
- bunazosin.

PUNKTY KOŃCOWE

Uwzględnione punkty końcowe:

- ciśnienie śródgałkowe [mmHg] (przedstawione jako zmiana względem wartości początkowych – ze względu na wyższą wiarygodność danych w porównaniu z wynikami z końca badania);
- profil bezpieczeństwa

Nieuwzględnione punkty końcowe:

- wyniki dotyczące jaskry wtórnej;
- Kuwayama 2014: zmiany ciśnienia śródgałkowego wyrażone w procentach oraz wartości z końca badania
- Kuwayama 2017: dane dotyczące ciśnienia śródgałkowego przedstawione na wykresach – dane nieczytelne, brak oznaczonych na osi jednostek)

*liczba chorych w grupie o schemacie leczenia polegającym na zmianie stosowanego leczenia przed włączeniem do badania (obejmującym co najmniej jeden lek) na tafluprost

**liczba chorych w grupie o schemacie leczenia polegającym na równoległym stosowaniu tafluprostu z lekiem/lekami, których stosowanie rozpoczęto przed włączeniem do badania

***w publikacji 38,3%, nieznaną przyczyną rozbieżności

^w publikacji 18,8 % nieznaną przyczyną rozbieżności

^^MD (ang. *mean deviation*) średnie odchylenie w perymetrze Humphreya

^^liczba chorych w grupie o schemacie leczenia polegającym na zmianie stosowanego leczenia przed włączeniem do badania (obejmującym co najmniej jeden lek) na tafluprost

#liczba chorych w grupie o schemacie leczenia polegającym na równoległym stosowaniu tafluprostu z lekiem/lekami, których stosowanie rozpoczęto przed włączeniem do badania

14.8.2.6. Badanie Lanzl 2013

Lanzl 2013		
METODYKA		
<p>Badanie prospektywne , wieloośrodkowe, obserwacyjne, otwarte, nierandomizowane</p> <p>Przydział chorych do grupy: W badaniu brali udział chorzy z różnymi typami jaskry jednostronnej lub obustronnej (POAG, NTG, PEX i innymi jaskrami) oraz chorzy na nadciśnienie oczne (OH), którzy wymagali rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego i nigdy nie byli leczeni z powodu nadciśnienia ocznego lub jaskry.</p> <p>Skala NICE: 7/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Terapię ukończyło 567 (97,9%) z 579 chorych włączonych do badania. 12 (2,1%) osób zakończyło terapię z następujących powodów: 4 (0,7%) chorych z powodu braku efektu obniżenia ciśnienia, 1 (0,2%) z powodu przekrwienia spojówki, 1 (0,2%) z powodu przekrwienia i zmiany koloru powieki, 1 (0,2%) z powodu swędzenia, 1 (0,2%) z powodu bólu głowy, 1 (0,2%) z powodu zwiększonej czułości na kontrast, 2 (0,3%) z powodu decyzji chorego, 1 (0,2%) z nieznanego powodu.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania</p> <p>Sponsor: Santen Oy (Tampere, Finlandia);</p> <p>Liczba ośrodków: 331 (Niemcy, Czechy);</p> <p>Okres obserwacji: 3 miesiące (od lipca 2009 do marca 2011 roku);</p> <p>Analiza statystyczna: Przeprowadzono sparowane t-testy w celu porównania średnich wartości IOP na początku z wartościami IOP 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia tafluprostem 0,0015%. Znaczenie w procentach pacjentów uzyskujących z góry określone procentowe obniżenie ciśnienia śródgałkowego i jego docelowy poziom pomiędzy podgrupami POAG i OH (stratyfikowane przez wartość ciśnienia śródgałkowego na początku badania od ≥ 20 do 23 mmHg i ≥ 24 mmHg) oceniano za pomocą testów chi-kwadrat. Dwustronny poziom istotności ustalono na poziomie 0,05.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy na jednostronną lub obustronną jaskrę lub nadciśnienie oczne, którzy nie byli poprzednio leczeni; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z przeciwwskazaniami i znaną wrażliwością na którykolwiek składnik tafluprostu bez konserwantów byli wykluczeni z udziału w badaniu 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana	
Liczba chorych	579	
Wiek	Średnia wieku (zakres) [lata]	58,1 (16-93)
	Odchylenie standardowe (SD)	13,2
Płeć n (%)	Mężczyźni	247 (42,7)
	Nieokreślona płeć	5 (0,9)
Diagnoza n (%)	Nadciśnienie oczne	105 (18,1)
	Pierwotna jaskra otwartego kąta	349 (60,3)
	Jaskra normalnego ciśnienia	71 (12,3)
	Jaskra złuszczająca	27 (4,7)
	Inny rodzaj jaskry*	27 (4,7)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Wszyscy chorzy stosowali 0,0015% tafluprost bez konserwantów raz dziennie.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		

Lanzl 2013

Uwzględnione punkty końcowe:

- ciśnienie śródgałkowe [mmHg]
- profil bezpieczeństwa

Nieuwzględnione punkty końcowe:

- n/d

*inny rodzaj jaskry obejmował: jaskrę wtórną (n=12), dyspersję pigmentu (n=2), jaskrę z komponentem o wąskim kącie (n=3) i nieokreśloną (n=10)

14.8.2.7. Badanie Nomura 2018

Nomura 2018

METODYKA

Badanie prospektywne, wielośrodkowe, obserwacyjne

Przydział chorych do grup: Do badania włączono 1 454 chorych, z których wyłoniono 1 353 i przydzielono do grupy analizy bezpieczeństwa, z których kolejno wyłoniono 416 do grupy analizy pola widzenia.

Skala NICE: 7/8;

Opis utraty chorych z badania: Do badania włączono 1 454 chorych, z których wyłoniono 1 353 i przydzielono do grupy analizy bezpieczeństwa, z których kolejno wyłoniono 416 do grupy analizy pola widzenia.

- Z grupy chorych włączonych do badania (z 1 454) utracono łącznie 101 (6,9%) chorych: 60 (4,1%) chorych z utracono z powodu niepojawienia się na kolejnej po pierwszej wizycie, 31 (2,1%) chorych z powodu braku kontroli nad przypadkami, 7 (0,5%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, 3 (0,2%) z powodu braku leczenia tafluprostem. Z pozostałych w analizie chorych (1 353) utworzono grupę analizy bezpieczeństwa.
- Z grupy analizy bezpieczeństwa utracono łącznie 937 (69,2%) chorych: 42 (3,1%) z powodu wartości ciśnienia śródgałkowego >21mmHg na początku terapii, 895 (66,1%) z powodu odchylenia mediany o wartości <5 (straty utrwalające <20%, wyniki fałszywie dodatnie <33%, wyniki fałszywie ujemne <33%) zmierzonych według ustalonego rozkładu i/lub brak mediany odchylenia zmierzonej po 2-3 latach od momentu rozpoczęcia terapii. Z pozostałych w badaniu 416 chorych utworzono grupę analizy pola widzenia;

Dodatkowo podano informację, że z analizy bezpieczeństwa wyłączono z analizy 194 chorych (14,3%) z powodu jej niewystarczającej skuteczności lub z powodów związanych z bezpieczeństwem oraz 388 chorych (28,7%) utracono z okresu obserwacji lub z innych przyczyn.

Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania

Sponsor: Santen Pharmaceutical Co., Ltd., (Osaka, Japan);

Liczba ośrodków: 160 (Japonia);

Okres obserwacji: 2-3 lata po rozpoczęciu terapii tafluprostem (od listopada 2011 do grudnia 2015 roku) okres obserwacji uważano za zakończony w następujących przypadkach: zakończenie terapii tafluprostem, zakończenie terapii tafluprostem z powodu przerwania powyżej 28 dni, przeprowadzona laserowa operacja, ukończony zaplanowany okres obserwacji;

Analiza statystyczna: Do analizy ciśnienia śródgałkowego w odniesieniu do wartości podstawowej, użyto sparowanego t-testu. Przyjęty dwustronny poziom istotności wynosił 5%;

Podejście do testowania hipotezy: n/d

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- chorzy na jaskrę normalnego ciśnienia (przynajmniej w jednym oku), rozumianą jako rodzaj jaskry otwartego kąta, charakteryzujący się jaskrową neuropatią nerwu wzrokowego z pomiarami ciśnienia śródgałkowego, które nie przekraczały 21 mmHg;
- brak wcześniejszej terapii tafluprostem;
- dane na temat testu pola widzenia przeprowadzonego perymetrem Hymphrey'a z wykorzystaniem SITA w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, spełniające wszystkie wskaźniki niezawodności (straty utrwalające <20%, wyniki fałszywie dodatnie <33%, wyniki fałszywie ujemne <33% i średnie odchylenie (MD) ≥-15 dB);

Dane demograficzne

Nomura 2018		
Parametr	Grupa badana (analiza bezpieczeństwa)	Grupa badana (analiza pola widzenia)
Liczba chorych	1 353	416
Liczba mężczyzn (%)	594 (43,9)	186 (44,7)
Wiek [lata]	Średnia wieku (SD)	65,2 (12,6)
	Zakres wieku (min-max)	24-91
Mediana odchylenia na początku badania [dB]	Średnia (SD)	-5,2 (3,8)
	>-6 n (%)	864 (63,9)
	-6 do -12 n (%)	404 (29,9)
	<-12 n (%)	85 (6,3)
Ciśnienie śródgałkowe na początku badania [mmHg]	Średnia (SD)	15,0 (3,1)
	≤15 n (%)	777 (57,4)
	>15 n (%)	575 (42,5)
	Nieznane n	0
Sferyczny odpowiednik [D]	Średnia (SD)	-2,1 (3,4)
	≤-6,0 n (%)	174 (12,9)
	>-6,0 n (%)	1 023 (75,6)
	Nieznany, n	156
Współistniejąca choroba okulistyczna, n (%)	Brak	491 (36,3)
	Choroba szkliskowo-jelitowa	62 (4,6)
	Zaćma i choroby soczewki	737 (54,5)
	Choroba korykowo-spojówkowa	301 (22,2)
	Choroba powiek i łzawienie	16 (1,2)
	Inne	38 (2,8)
Współistniejąca choroba układowa, n (%)	Brak	818 (60,5)
	Nadciśnienie	299 (22,1)
	Cukrzyca	131 (9,7)
	Migrena	3 (0,2)
	Inne	251 (18,5)
Historia rodzinna jaskry u krewnych drugiego stopnia, n (%)	Tak	74 (5,5)
	Nie	647 (47,8)
	Nieznane, n	632
Krwotok z krążka wzrokowego, także w przeszłości, n (%)	Tak	54 (4,0)
	Nie	1 296 (95,8)
	Nieznane, n	3

Nomura 2018	
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: TAF</p> <p>Wzorce leczenia zostały sklasyfikowane zgodnie z wcześniejszymi i/lub jednocześnie stosowanymi lekami i zostały określone następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsza monoterapia: nigdy nie stosowano innych leków przeciwjaskrowych; • zmieniona monoterapia: przed badaniem stosowano jeden lub więcej leków przeciwko jaskrze, ale po włączeniu do badania stosowano wyłącznie tafluprost; • terapia skojarzona: stosowanie jednego lub więcej leków przeciwjaskrowych, niezależnie od obecności/braku jakichkolwiek wcześniejszych leków na jaskrę. 	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe [mmHg] • profil bezpieczeństwa <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki dla pośrednich okresów obserwacji 	

14.8.2.8. Badanie Ohyama 2017

Ohyama 2017				
METODYKA				
<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne (na podstawie danych rejestrowych)</p> <p>Przydział chorych do grupy: w badaniu badano cztery analogi PGF2α (bimatoprost, latanoprost, tafluprost i trawoprost) dla których przeanalizowano 6156081 raportów z bazy FAERS i 351226 z bazy JADER;</p> <p>Skala NICE: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: dane z okresu od 2004 do 2015 roku dla bazy (FAERS) Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System oraz od kwietnia 2004 do stycznia 2016 roku dla bazy (JADER) Japanese Adverse Drug Event Report;</p> <p>Analiza statystyczna: wskaźnik sygnału bezpieczeństwa (ROR) dla zdarzeń niepożądanych leku, obliczono przy użyciu algorytmu eksploracji danych. Sygnał uważano za znaczący, jeśli dolny limit 95% przedziału ufności przekroczył 1;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>				
POPULACJA				
<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Chorzy na jaskrę, leczeni jednym z analogów prostaglandyn, dla których dane uwzględniono w bazie FAERS/JADER</p> <p>W bazach danych wyszukano następujące dziesięć określeń na nadciśnienie (SMQ 20000147) (zgodnie ze słownikiem medycznym dla działań regulacyjnych (MedDRA), oznaczonych przez standardowe zapytania MedDRA (SMQ), PT (ang. <i>preferred terms</i>): przyspieszone nadciśnienie (PT 10000358), zwiększone rozkurczowe ciśnienie krwi (PT 10005739), wzrost ciśnienia krwi (PT 10005750), wzrost ciśnienia skurczowego krwi (PT 10005760), nadciśnienie rozkurczowe (PT 10012758), nadciśnienie samoistne (PT 10015488), nadciśnienie (PT 10020772), nadciśnienie złośliwe (PT 10025600), nadciśnienie skurczowe (PT 10042957) i stan nagłego nadciśnienia;</p>				
Dane demograficzne				
Parametr	Grupa badana			
	BIM	LAT	TAF	TRAW

Ohyama 2017				
Liczba rekordów odpowiedzi bazy FAERS	5 233	16 064	655	3 656
Liczba rekordów odpowiedzi bazy JADER	99	493	84	106
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: analizowano chorych poddanych terapii analogami prostaglandyn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tafluprostem (Taflotan, Tafluprost, Saflutan, Zioptan); • Latanoprostem (Latanoprost, Monoprost, Xalatan); • Bimatoprostem (Bimatoprost, Lumigan); • Trawoprostem (Izba, Travatan, Travatan Z, Travoprost). <p>Nie przedstawiono bardziej szczegółowych danych na temat stosowanych interwencji.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n/d 				

14.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 86.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Aizawa 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne dotyczące 122 chorych poddanych terapii TAF	Aizawa N., Kunikata H., Shiga Y., i in., <i>Preperimetric Glaucoma Prospective Observational Study (PPGPS): Design, baseline characteristics, and therapeutic effect of tafluprost in preperimetric glaucoma eye</i> . PLoS One. 2017 Dec 13;12(12):e0188692
<i>Anwar 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Anwar Z., Wellik S.R., Galora A., <i>Glaucoma therapy and ocular surface disease: Current literature and recommendations</i> . Current Opinion in Ophthalmology. 24 (2) (pp 136-143), 2013
<i>Aptel 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Aptel F, Denis P., <i>Balancing Efficacy and tolerability of prostaglandin analogues and prostaglandin-timolol fixed combinations in primary open-angle glaucoma</i> . Curr Med Res Opin. 2011 Oct;27(10):1949-58
<i>Brown 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie ekonomiczne	Brow G.C., Brow M.M., <i>Patient Preference-Based Comparative Effectiveness and Cost-Utility Analysis of the Prostanoids for Open-Angle Glaucoma</i> , Journal of ocular pharmacology and therapeutics 2019, Volume 35, Number 3
<i>Chabi 2016</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie randomizowane dotyczące porównania TAF PF względem TYM	Chabi A., Baranak C., Lupinacci R., Herring W.J., <i>Preservative-free tafluprost in the treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension in India: a phase III clinical trial</i> . International Journal of Clinical Practice. 70 (7) (pp 577-586), 2016
<i>Cho 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne dotyczące 22 chorych poddanych terapii TAF	Cho S.Y., Kim Y.Y., Yoo C., Lee T.E., <i>Twenty-four-hour efficacy of preservative-free tafluprost for open-angle glaucoma patients, assessed by home intraocular pressure (Icare-ONE) and blood-pressure monitoring</i> . Jpn J Ophthalmol. 2016 Jan;60(1):27-34
<i>Egorov 2009</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie randomizowane dotyczące porównania TAF+TYM względem PLC+TYM	Egorov E., Ropo A., <i>Adjunctive use of tafluprost with timolol provides additive effects for reduction of intraocular pressure in patients with glaucoma</i> . Eur J Ophthalmol. 2009 Mar-Apr;19(2):214-22
<i>Funke 2016</i>	Niewłaściwy komparator	Porównanie z osobami zdrowymi	Funke S., Beck S., Lorenz K., i in., <i>Analysis of the effects of preservative-free tafluprost on the tear proteome</i> . Am J

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Transl Res. 2016 Oct 15;8(10):4025-4039. eCollection 2016.
<i>Giménez-Gómez 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie quasi-eksperymentalne dotyczące 28 chorych, u których dokonano zmiany terapii z LAT/BIM/TRAW ze środkiem konserwującym na TAF FP	Giménez-Gómez R., García-Catalán M.R., Gallardo-Galera J.M., <i>Tear clearance and ocular symptoms in patients treated with preservative-free prostaglandins</i> . [Article in English, Spanish] Arch Soc Esp Oftalmol. 2013 Mar;88(3):88-91
<i>Hollo 2014</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT dotyczące porównania produktu złożonego TAF+TYM względem stosowania terapii skojarzonej TAF i TYM	Holló G., Ropo A., <i>Intraocular pressure decrease with preservative-free fixed and unfixed combination of tafluprost and timolol in pseudoexfoliative glaucoma</i> Current medical research and opinion YR: 2015 VL: 31 NO: 1 CC: Eyes and Vision PG: 13-16
<i>Hommer 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dotyczące 118 chorych, u których dokonano zmiany terapii z LAT/BIM/TRAW ze środkiem konserwującym na TAF FP	Hommer A., Kimmich F., <i>Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost</i> . Clin Ophthalmol. 2011;5:623-31
<i>Hommer 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dotyczące 30 chorych, u których dokonano zmiany terapii z LAT/BIM/TRAW ze środkiem konserwującym na TAF FP	Hommer A., Schmidl D., Kromus M., i in., <i>Effect of changing from preserved prostaglandins to preservative-free tafluprost in patients with glaucoma on tear film thickness</i> . Eur J Ophthalmol. 2018 Jul;28(4):385-392
<i>Hoy 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący produktu złożonego Taptiqom®	Hoy S.M., <i>Tafluprost/Timolol: A Review in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension</i> , Drugs. 75 (15) (pp 1807-1813), 2015.
<i>Hwang 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja	Hwang Y.H., <i>Efficacy and tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015% in Korean patients with glaucoma</i> . Clin Ophthalmol. 2014;8:71-2
<i>Inoue 2013b</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne dotyczące 55 chorych poddanych terapii TAF	Inoue K., Tanaka A., Tomita G., <i>Effects of tafluprost treatment for 3 years in patients with normal-tension glaucoma</i> Clin Ophthalmol. 2013;7:1411-6
<i>Janulevičienė 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne dotyczące zmiany terapii na TAF PF u 30 chorych	Janulevičienė I., Derkač I., Grybauskienė L., <i>Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma</i> . Clin Ophthalmol. 2012;6:103-9
<i>Kanamoto 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane, skrzyżowane dotyczące porównania TAF względem TRAW, w którym chorzy przez 12 tygodni byli poddani terapii zgodnie z przyporządkowaniem do grupy a następnie zmieniano leczenie i przez kolejne 12 tygodni chorzy otrzymywali leczenie drugim z	Kanamoto T., Kiuchi Y., Tanito M., i in., <i>Comparison of the toxicity profile of benzalkonium chloride-preserved tafluprost and SofZia-preserved travoprost applied to the ocular surface</i> . J Ocul Pharmacol Ther. 2015 Apr;31(3):156-64

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		analizowanych leków. W badaniu nie zastosowano okresu wymywania a wyniki zaprezentowane zostały jako uśrednione z pierwszego i drugiego okresu badani	
<i>Kenley 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone in vitro	Kenley R.A., Filippone H., Giske M., i in., <i>Equilibrium binding interactions between lotrafilcon a soft contact lenses and the two prostaglandin antiglaucoma drugs bimatoprost and tafluprost</i> . Eye Contact Lens. 2013 Jul;39(4):295-302
<i>Konstas 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane, skrzyżowane dotyczące porównania TAF względem LAT, w którym chorzy przez 3 miesiące byli poddani terapii zgodnie z przyporządkowaniem do grupy a następnie zmieniano leczenie i przez kolejne 3 miesiące chorzy otrzymywali drugi lek. W badaniu nie zastosowano okresu wymywania oraz nie przedstawiono wyników uzyskanych wyłącznie po pierwszych 3 miesiącach terapii w związku z czym istnieje znaczące ryzyko ograniczenia wiarygodności wnioskowania wynikające z efektu przeniesienia	Konstas A.G., Quaranta L., Katsanos A., i in., <i>Twenty-four hour efficacy with preservative free tafluprost compared with latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension</i> . Br J Ophthalmol. 2013 Dec;97(12):1510-5
<i>Konstas 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane skrzyżowane dotyczące porównania TAF względem TAF+DOR+TYM u chorych, którzy wcześniej byli poddani terapii LAT. Przedstawiono wyniki dotyczące porównania LAT (przed randomizacją) z wynikami uzyskanymi u chorych zrandomizowanych do grupy TAF, jednak ze względu na ograniczenia metodyczne uznano te dane za wyniki niskiej wiarygodności	Konstas A.G., Boboridis K.G., Kapis P., i in., <i>24-Hour Efficacy and Ocular Surface Health with Preservative-Free Tafluprost Alone and in Conjunction with Preservative-Free Dorzolamide/Timolol Fixed Combination in Open-Angle Glaucoma Patients Insufficiently Controlled with Preserved Latanoprost Monotherapy</i> Eyes and Vision. 2017 34 (1): 221-235
<i>Kumagami 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne dotyczące zmiany terapii na TAF u 27 chorych	Kumagami T., Wakiyama H., Kusano M., i in., <i>Comparison of corneal safety and intraocular pressure-lowering effect of tafluprost ophthalmic solution with other prostaglandin ophthalmic solutions</i> . J Ocul Pharmacol Ther. 2014 May;30(4):340-5
<i>Lee 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie przekrojowe, dotyczące 158 chorych (tafluprost N=88, grupa kontrolna: N= 64), którego	Lee S.Y., Lee K., Park C.K. i in., <i>Meibomian gland dropout rate as a method to assess meibomian gland morphologic changes during use of</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		celem była ocena zmian w MG związanych ze stosowaniem prostaglandyn	<i>preservative containing or preservative-free topical prostaglandin analogues</i> , PLoS ONE 14(6): e0218886
<i>Liu 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Liu Y., Mao W., <i>Tafluprost once daily for treatment of elevated intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma</i> . Clin Ophthalmol. 2013;7:7-14
<i>Lopes 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, obserwacyjne dotyczące oceny zmian powierzchni oka po zmianie terapii na tafluprost bez konserwantów u 11 chorych	Lopes N.L.V., Gracitelli C.P.B., Chalita M.R., de Faria N.V.L., <i>Ocular Surface Evaluation After the Substitution of Benzalkonium Chloride Preserved Prostaglandin Eye Drops by a Preservative-free Prostaglandin Analogue</i> , Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2019, 8(1): 52–56
<i>Lorenz 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Lorenz K., Pfeiffer N., <i>Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% and timolol maleate 0.5% fixed combination in patients with ocular hypertension or open-angle glaucoma</i> . Expert Opinion on Pharmacotherapy. 15 (15) (pp 2255-2262), 2014
<i>Maruyama 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne dotyczące 36 chorych poddanych terapii TAF	Maruyama K., Tsuchisaka A., Sakamoto J., i in., <i>Incidence of deepening of upper eyelid sulcus after topical use of tafluprost ophthalmic solution in Japanese patients</i> . Clin Ophthalmol. 2013;7:1441-6
<i>Miki 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną dotyczące porównania TAF względem LAT, BIM, TRAW u 74 chorych	Miki T., Naito T., Fujiwara M., i in., <i>Effects of pre-surgical administration of prostaglandin analogs on the outcome of trabeculectomy</i> . PLoS One. 2017 Jul 20;12(7):e0181550
<i>Milla 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne dotyczące 134 chorych poddanych terapii TAF	Milla E., Stirbu O., Rey A., i in., <i>Spanish multicenter tafluprost tolerability study</i> . Br J Ophthalmol. 2012 Jun;96(6):826-31
<i>Nakano 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne dotyczące 44 chorych na NTG poddanych terapii TAF	Nakano T., Yoshikawa K., Kimura T., i in., <i>Efficacy and safety of tafluprost in normal-tension glaucoma with intraocular pressure of 16 mmHg or less</i> . Jpn J Ophthalmol. 2011 Nov;55(6):605-13
<i>Nattinen 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne dotyczące zmiany terapii na TAF PF u 28 chorych	Nättinen J., Jylhä A., Aapola U., i in., <i>Patient stratification in clinical glaucoma trials using the individual tear proteome</i> . Sci Rep. 2018 Aug 13;8(1):12038
<i>Panos 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną dotyczące porównania TAF PF względem DOR+TYM u 54 chorych	Panos G.D., Konstantinidis A., Mendrinos E., i in., <i>Effect of tafluprost 0.0015% on central corneal thickness in patients with primary open-angle glaucoma</i> . Curr Eye Res. 2013 Sep;38(9):977-82
<i>Papadia 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Papadia M., Bagnis A., Scotto R., i in., <i>Tafluprost for glaucoma</i> . Expert Opin Pharmacother. 2011 Oct;12(15):2393-401. doi: 10.1517/14656566.2011.606810.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Park 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną dotyczące porównania TAF PF względem LAT u 41 chorych	Park S.H., Yoo S.H., Ha S.J., <i>Comparison of Ocular Pulse Amplitude-Lowering Effects of Tafluprost and Latanoprost by Dynamic Contour Tonometry</i> . J Ocul Pharmacol Ther. 2015 Dec;31(10):617-22
<i>Park 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie opublikowane w język japońskim	Park J.Y., Lee J.W., Shin J.H., <i>The Short-Term Effect of Prostaglandin Analog Monotherapy on Corneal Biomechanical Properties in Normal Tension Glaucoma Patients</i> J korean ophthalmol soc. 2016 57 (3): 477-484
<i>Pozarowska 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Pozarowska D., <i>Safety and tolerability of tafluprost in treatment of elevated intraocular pressure in open-angle glaucoma and ocular hypertension</i> . Clinical Ophthalmology. 4 (1) (pp 1229-1236), 2010
<i>Ra 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie przekrojowe dotyczące porównania chorych na jaskrę (N=89) względem grupy kontrolnej (bez jaskry (N=1431). U chorych na jaskrę stosowano TAF, BIM, LAT lub TRAW zawierające środek konserwujący	Ra S., Ayaki M., Yuki K., i in., <i>Dry eye, sleep quality, and mood status in glaucoma patients receiving prostaglandin monotherapy were comparable with those in non-glaucoma subjects</i> . PLoS ONE. 12 (11) (no pagination), 2017
<i>Ranno 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramiennie dotyczące zmiany terapii na TAF PF u 91 chorych	Ranno S., Sacchi M., Brancato C., i in., <i>A prospective study evaluating IOP changes after switching from a therapy with prostaglandin eye drops containing preservatives to nonpreserved tafluprost in glaucoma patients</i> . Scientific World Journal. 2012:804730
<i>Rossi 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramiennie dotyczące 28 chorych poddanych terapii TAF PF	Rossi G.C., Pasinetti G.M., Raimondi M., i in., <i>Efficacy and ocular surface tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015%: a 6-month, single-blind, observational study on naive ocular hypertension or glaucoma patients</i> . Expert Opin Drug Saf. 2012 Jul;11(4):519-25
<i>Rossi 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramiennie dotyczące 75 chorych poddanych terapii TAF PF	Rossi G.C.M., Blini M., Scudeller L., i in., <i>Effect of preservative-free tafluprost on keratocytes, sub-basal nerves, and endothelium: A single-blind one-year confocal study on naive or treated glaucoma and hypertensive patients versus a control group</i> . Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 29 (9) (pp 821-825), 2013
<i>Rossi 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, kohortowe, którego celem była ocena efektów stosowania terapii TAF PF, BIM i TRAW przez 3 lata u łącznie 93 chorych (grupa tafluprostu N=44)	Rossi G.C.M., Scudeller L., Lumini C. i in., <i>An in vivo confocal, prospective, masked, 36 months study on glaucoma patients medically treated with preservative-free or preserved monotherapy</i> , Scientific Reports 2019, 9: 4282

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Sacchi 2014	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja odnosząca się do badania Inoue 2013	Sacchi M., Villani E., Nucci P., <i>Efficacy of preservative-free tafluprost in patients with normal-tension glaucoma previously treated with latanoprost</i> . Clinical Ophthalmology. 8 (pp 1855-1858), 2014
Sakata 2014	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne dotyczące 43 chorych na NTG poddanych terapii TAF	Sakata R., Shirato S., Miyata K., <i>Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus on treatment with a tafluprost ophthalmic solution</i> . Jpn J Ophthalmol. 2014 Mar;58(2):212-7
Sano 2019	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące 152 chorych poddanych terapii TAF, BIM, LAT i TRAW, mające na celu ocenę zmiany odległości źrenic po stosowaniu analogów prostaglandyn	Sano I., Takahashi H., Inoda S. i in., <i>Shortening of Interpupillary Distance after Instillation of Topical Prostaglandin Analog Eye Drops</i> , American journal of ophthalmology 2019, VOL. 206: 11–16
Schnober 2010	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane, skrzyżowane, dotyczące porównania TAF względem TRAW. Chorzy byli leczeni przez 6 tygodni, po czym następowała zmiana terapii. Drugi etap badania również trwał 6 tygodni. W badaniu nie zastosowano okresu wymywania pomiędzy pierwszym i drugim etapem badania a wyniki przedstawiono łącznie dla obydwu okresów.	Schnober D., Hofmann G., Maier H., i in. <i>Diurnal IOP-lowering efficacy and safety of travoprost 0.004% compared with tafluprost 0.0015% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension</i> . Clin Ophthalmol. 2010 Dec 8;4:1459-63
Schultz 2011	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Schultz C., <i>Tafluprost for the Reduction of Interocular Pressure in Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension</i> , Ophthalmology and Eye Diseases 2011, 3: 13–19
Sedlak 2019	Niewłaściwa metodyka	Badanie przekrojowe, którego celem była ocena wpływu miejscowego stosowania analogów prostaglandyn na stres oksydacyjny w oku u 111 chorych (grupa tafluprostu N=19) w czasie 24 miesięcy	Sedlak L., Zych M., Wojnar M., Wyględowska-Promieńska D., <i>Effect of Topical Prostaglandin F2α Analogs on Selected Oxidative Stress Parameters in the Tear Film</i> , Medicina 2019, 55, 366, doi:10.3390
Shin 2014	Niewłaściwa metodyka	badanie randomizowane, skrzyżowane, dotyczące porównania TAF względem TRAW. Chorzy byli leczeni przez 8 tygodni, po czym następowała zmiana terapii. Drugi etap badania również trwał 8 tygodni. W badaniu nie zastosowano okresu wymywania pomiędzy pierwszym i drugim etapem badania a wyniki	Shin J., Lee J.W., Choi B.S., i in., <i>The circadian changes of intraocular pressure and ocular perfusion pressure after tafluprost compared with travoprost in normal tension glaucoma</i> J Ocul Pharmacol Ther. 2014 Dec;30(10):803-9

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		przedstawiono łącznie dla obydwu okresów.	
<i>Smedowski 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone na komórkach	Smedowski A., Paterno J.J., Toropainen E., i in., <i>Excipients of preservative-free latanoprost induced inflammatory response and cytotoxicity in immortalized human HCE-2 corneal epithelial cells</i> . J Biochem Pharmacol Res. 2014 Dec 1;2(4):175-184.
<i>Suzuki 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, dotyczące 30 chorych poddanych terapii TAF oraz innymi prostaglandynami zawierającymi środki konserwujący	Suzuki K., Teranishi S., Sagara T., i in., <i>Safety and Efficacy of Benzalkonium Chloride-optimized Tafluprost in Japanese Glaucoma Patients With Existing Superficial Punctate Keratitis</i> . J Glaucoma. 2015 Aug;24(6):e145-50
<i>Tsuda 2013</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie obserwacyjne przeprowadzone w populacji 24 chorych na NTG, w którym grupę kontrolną stanowił zbiór pomiarów zebranych ze zdrowych (nieleczonych) oczu chorych biorących udział w badaniu	Tsuda S., Yokoyama Y., Chiba N., i in., <i>Effect of topical tafluprost on optic nerve head blood flow in patients with myopic disc type</i> . Source Journal of Glaucoma. 22 (5) (pp 398-403), 2013
<i>Tumbocon 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym uczestniczyło 177 chorych poddanych terapii TAF	Tumbocon J.A., Macasaet A.M., <i>Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% – retrospective analysis of real-world data from the Philippines</i> , Clinical Ophthalmology 2019, 13: 1627–1634
<i>Uusitalo 2010b</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne dotyczące zmiany terapii na TAF PF u 158 chorych	Uusitalo H., Chen E., Pfeiffer N., i in., <i>Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication</i> . Acta Ophthalmol. 2010 May;88(3):329-36
<i>Uusitalo 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne (metaanaliza 2 badań) nie będące przeglądem systematycznym	Uusitalo H., Egorov E., Kaarniranta K., i in., <i>Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials</i> . Clin Ophthalmol. 2016, 15, 10: 445-54
<i>Wong 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne dotyczące zmiany terapii na TAF PF u 59 chorych	Wong T.T., Aung T., Ho C.L., <i>Ocular surface status in glaucoma and ocular hypertension patients with existing corneal disorders switched from latanoprost 0.005% to tafluprost 0.0015%: comparison of two prostaglandin analogues with different concentrations of benzalkonium chloride</i> . Clin Exp Ophthalmol. 2018
<i>Wong 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, jednoośrodkowe, którego celem była ocena powierzchni oka i zmian rogówki po zmianie z LAT na TAF u 59 chorych w czasie 3 miesięcy	Wong T.T., Aung T., Ho C.L., <i>Ocular surface status in glaucoma and ocular hypertension patients with existing corneal disorders switched from latanoprost 0.005% to tafluprost 0.0015%: comparison of two prostaglandin analogues with different concentrations of benzalkonium</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>chloride</i> , Clinical and Experimental Ophthalmology 2018, 46: 1028–1034
<i>Yanagi 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, dotyczące 169 chorych poddanych terapii TAF oraz innymi prostaglandynami zawierającymi środek konserwujący	Yanagi M., Kiuchi Y., Yuasa Y., i in., <i>Association between glaucoma eye drops and hyperemia</i> . Jpn J Ophthalmol. 2016, 60(2): 72-7
<i>Zaleska-Żmijewska 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, jednoośrodkowe, w którym uczestniczyło 90 chorych poddanych terapii TAF PF i LAT) a jego celem była ocena nasilenia zaburzeń powierzchni oka	Zaleska-Żmijewska A., Strzemecka E., Wawrzyniak Z.M., Szaflik J.P., <i>Extracellular MMP-9-Based Assessment of Ocular Surface Inflammation in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma</i> , Journal of Ophthalmology Volume 2019, Article ID 1240537, 7 pages

14.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 87.
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 88.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 89.
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 90.
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?		
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 91.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNE		
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia	
	 (max. ****)

3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 92.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności	*
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)	
	d) nie określono metody doboru kohorty	
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*
	b) z innego środowiska (z innej populacji)	
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia	
	 (max. ****)

3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	* (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 93.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

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

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
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 niejasne

Tabela 94.
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)
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;

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

14.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 95.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 96.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		

14.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 97.
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.	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, rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, podrozdział 3.5
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, podrozdział 6.1
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, podrozdział 3.5
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, podrozdział 15.2
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, podrozdział 4.1.2
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, podrozdział 15.7
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, podrozdział 15.7
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, podrozdział 15.7
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, podrozdział 15.7
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, podrozdział 15.7
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, podrozdział 4.1.2.2
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, podrozdział 15.7
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, podrozdział 15.7

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)
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, podrozdziały od 5.1 do 5.2
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 11

15. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	28
Tabela 2. Charakterystyka badań randomizowanych włączonych do analizy	37
Tabela 3. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do analizy.....	39
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	46
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>El Hajj Moussa 2018</i> , <i>Fogagnolo 2015</i> oraz <i>Mastropasqua 2013</i> wg zaleceń Cochrane (cz. I).....	55
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Uusitalo 2010</i> oraz <i>Traverso 2010</i> wg zaleceń Cochrane (cz. II)	57
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Ikeda 2016</i> oraz <i>Mizoguchi 2012</i> wg zaleceń Cochrane (cz. III)	59
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	62
Tabela 9. Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem LAT	66
Tabela 10. Ciśnienie śródgałkowe dla porównania TAF względem LAT (populacja NTG).....	67
Tabela 11. Zmiana wartości dziennego ciśnienia śródgałkowego względem wartości początkowej dla porównania TAF względem LAT	68
Tabela 12. Średnia wartość dziennego ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem LAT	69
Tabela 13. Odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem LAT	69
Tabela 14. Częstość występowania zgonów dla porównania TAF względem LAT	71

Tabela 15. Częstość występowania działań niepożądanych dla porównania TAF względem LAT.....	72
Tabela 16. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z narządem wzroku dla porównania TAF względem LAT	77
Tabela 17. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania TAF względem LAT.....	79
Tabela 18. Średnia wartość oceny OSDI dla porównania TAF względem LAT	81
Tabela 19. Średni czas przerwania filmu łzowego dla porównania TAF względem LAT	82
Tabela 19. Średnie wartości uzyskane w teście Schirmera dla porównania TAF względem LAT.....	83
Tabela 21. Zmiana wyniku na skali oceniającej zaczerwienie spojówek względem wartości początkowej dla porównania TAF względem LAT.....	84
Tabela 22. Przekrwienie spojówek dla porównania TAF względem LAT (populacja NTG).....	84
Tabela 23. Ocena nabłonka rogówki dla porównania TAF względem LAT (populacja NTG).....	85
Tabela 24. Średnie wartości pomiarów mikroskopii konfokalnej dla porównania TAF względem LAT.....	86
Tabela 25. Średnie wartości pomiarów mikroskopii konfokalnej dla porównania TAF względem LAT (cd.)	87
Tabela 26. Zwiększona pigmentacja tęczówki w podgrupie chorych wcześniej niepoddanych terapii prostaglandynami dla porównania TAF względem LAT	89
Tabela 27. Częstość występowania zmiany logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA o 0,2 względem wartości początkowej dla porównania TAF względem LAT	90

Tabela 28. Dyskomfort związany z zakraplaniem oczu dla porównania TAF względem LAT.....	91
Tabela 29. Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem TRAW.....	93
Tabela 30. Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem TRAW (populacja NTG).....	93
Tabela 31. Odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem TRAW (populacja NTG) ..	94
Tabela 32. Częstość występowania działań niepożądanych dla porównania TAF względem TRAW.....	95
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania TAF względem TRAW.....	96
Tabela 34. Średnia wartość oceny OSDI dla porównania TAF względem TRAW.....	97
Tabela 35. Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem BIM.....	98
Tabela 36. Częstość występowania działań niepożądanych dla porównania TAF względem BIM.....	99
Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania TAF względem BIM.....	100
Tabela 38. Średnia wartość oceny OSDI dla porównania TAF względem BIM.....	101
Tabela 39. Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem LAT (populacja NTG)	102
Tabela 40. Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego porównania TAF względem TRAW (populacja NTG).....	103
Tabela 41. Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego porównania TAF względem BIM (populacja NTG).....	103

Tabela 42. Częstość występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem LAT (populacja NTG).....	105
Tabela 43. Częstość występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem TRAW (populacja NTG).....	106
Tabela 44. Częstość występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem BIM (populacja NTG).....	107
Tabela 45. Częstość występowania pigmentacji powieki dla porównania TAF względem LAT.....	108
Tabela 46. Częstość występowania pigmentacji powieki dla porównania TAF względem TRAW.....	109
Tabela 47. Częstość występowania pigmentacji powieki dla porównania TAF względem BIM.....	109
Tabela 48. Częstość występowania zagęszczenia rzęs dla porównania TAF względem LAT.....	110
Tabela 49. Częstość występowania zagęszczenia rzęs dla porównania TAF względem TRAW.....	110
Tabela 50. Częstość występowania zagęszczenia rzęs dla porównania TAF względem BIM.....	110
Tabela 51. Częstość występowania pogłębienia bruzdy górnej powieki dla porównania TAF względem LAT.....	111
Tabela 52. Częstość występowania pogłębienia bruzdy górnej powieki dla porównania TAF względem TRAW.....	111
Tabela 53. Częstość występowania pogłębienia bruzdy górnej powieki dla porównania TAF względem BIM.....	111
Tabela 54. Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego na podstawie badań jednoramiennych.....	114

Tabela 55. Wartość ciśnienia śródgałkowego po 12 tygodniach terapii na podstawie badań jednoramiennych.....	116
Tabela 56. Wartość ciśnienia śródgałkowego na podstawie badania jednoramiennego.....	118
Tabela 57. Częstość występowania danych wartości ciśnienia śródgałkowego na podstawie badań jednoramiennych.....	119
Tabela 58. Częstość występowania danych wartości ciśnienia śródgałkowego na podstawie badania jednoramiennego	120
Tabela 59. Częstość występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego u chorych wcześniej leczonych prostaglandynami na podstawie badania jednoramiennego (populacja NTG).....	123
Tabela 60. Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego na podstawie badania jednoramiennego (populacja NTG).....	124
Tabela 61. Wartość średniego odchylenia w perymetrze Humphreya na podstawie badania jednoramiennego.....	127
Tabela 62. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania jednoramiennego.....	129
Tabela 63. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Hommer 2010</i>.....	129
Tabela 64. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań jednoramiennych (populacja NTG).....	130
Tabela 65. Częstość występowania przekrwienia spojówek o różnym stopniu nasilenia na podstawie badania jednoramiennego	133
Tabela 66. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania jednoramiennego	134
Tabela 67. Częstość występowania tolerancji na leczenie na podstawie badania jednoramiennego.....	135

Tabela 68. Ocena tolerancji na leczenia na podstawie badania jednoramiennego.....	137
Tabela 69. Częstość występowania satysfakcji z terapii tafluprostem w ocenie chorych oraz lekarzy na podstawie badania jednoramiennego	138
Tabela 70. Wynik na skali oceniającej przekrwienie spojówek na podstawie badania jednoramiennego (populacja NTG).....	139
Tabela 71. Wynik uzyskany podczas barwienia rogówki fluoresceiną na podstawie badania jednoramiennego.....	139
Tabela 72. Czas przerwania filmu łzowego na podstawie badania jednoramiennego.	140
Tabela 73. Wartość testu Schirmera na podstawie badania jednoramiennego	140
Tabela 74. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania TAF względem LAT.....	142
Tabela 75. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania TAF względem BIM.....	142
Tabela 76. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania TAF względem TRAW.....	142
Tabela 77. Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych tafluprostem.....	146
Tabela 78. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tafluprostem.....	149
Tabela 79. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Taflotan Multi®.....	152
Tabela 80 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla tafluprostu w populacji docelowej.....	172
Tabela 81. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	178

Tabela 82. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	179
Tabela 83. Ocena przeglądów systematycznych w skali Cook	180
Tabela 84. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	182
Tabela 85. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	186
Tabela 86. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów	225
Tabela 87. Kryteria Cook.....	233
Tabela 88. Skala AMSTAR 2.....	233
Tabela 89. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	234
Tabela 90. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	235
Tabela 91. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	235
Tabela 92. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	236
Tabela 93. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	238
Tabela 94. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	239
Tabela 95. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	241
Tabela 96. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	241
Tabela 97. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	242

16. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	33
Rysunek 2. Ciśnienie śródgałkowe po 6 miesiącach dla porównania TAF względem LAT..	170
Rysunek 3. Czas przerwania filmu łzowego po 6 miesiącach dla porównania TAF względem LAT	170
Rysunek 4. Wynik testu Schirmera po 6 miesiącach dla porównania TAF względem LAT..	170
Rysunek 5. Wynik w skali OSDI po 6 miesiącach dla porównania TAF względem LAT	171

17. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>AOTMiT 2016</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
<i>APD Taflotan Multi® 2018</i>	Analiza problemu decyzyjnego, Taflotan Multi® (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2018
<i>ChPL Taflotan Multi®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taflotan Multi®
<i>Cook 1997</i>	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
<i>CTCAE 2010</i>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
<i>Groblewska 2014</i>	Groblewska A., Wiosenne i atopowe zapalenie rogówki i spojówek, <i>Ophta Therapy Vol. 1/Nr 2(2)/2014</i> (s. 114-119)
<i>Higgins 2019</i>	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 15.02.2020 r.)
<i>Jadad 1996</i>	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
<i>Moher 2009</i>	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 09.10.2018 r.)
<i>Pilas 2009</i>	Obniżanie ciśnienia docelowego w jaskrze „Przegląd Okulistyczny” 2009, nr 6 (32), s. 3-4 https://www.przegladowokulistyczny.pl/wysoko_cinienia_docelowego_w_jaskrze (data dostępu: 09.10.2018 r.)
<i>PRISMA</i>	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu: 16.10.2018 r.)
<i>PTO 2017</i>	PTO, Polskie Towarzystwo Okulistyczne, <i>Wytyczne diagnostyki i leczenia jaskry (aktualizacja 2017)</i>
<i>RECIST</i>	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.recist.com/recist-comparative/01.html (data dostępu 14.04.2014 r.)
<i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań 2012</i>	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
<i>Shea 2017</i>	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
<i>Skala NICE</i>	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Ustawa o refundacji 2011</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
<i>Wells 2000</i>	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 16.10.2018 r.)
<i>Wytyczne PTO 2018</i>	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego dotyczące diagnostyki i leczenie Zespołu Suchego Oka, https://pto.com.pl/storage/guidelines/35/714c0222f3d8edfaf6e4b2ab89e4e34a.pdf (data dostępu: 16.10.2018 r.)
Badania włączone do analizy (przeglądy systematyczne i badania pierwotne)	
<i>Cucherat 2014</i>	Cucherat M., Stalmans I., Rouland J.-F., Relative Efficacy and Safety of Preservative-free Latanoprost (T2345) for the Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: An Adjusted Indirect Comparison Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials, <i>J Glaucoma</i> 2014;23:e69-e75)
<i>El Hajj Moussa 2018</i>	El Hajj Moussa WG, Farhat R.G., Nehme JC., i in., Comparison of Efficacy and Ocular Surface Disease Index Score between Bimatoprost, Latanoprost, Travoprost, and Tafluprost in Glaucoma Patients, <i>J Ophthalmol.</i> 2018 Mar 7;2018:1319628
<i>Erb 2011</i>	Erb C., Lanzl I., Seidova S. F. i in., Preservative-free tafluprost 0.0015% in the treatment of patients with glaucoma and ocular hypertension, <i>Adv Ther.</i> 2011 Jul, 28(7):575-85
<i>Fogagnolo 2015</i>	Fogagnolo P., Dipinto A., Vanzulli E. i in., A 1-year randomized study of the clinical and confocal effects of tafluprost and latanoprost in newly diagnosed glaucoma patients, <i>Adv Ther.</i> 2015 Apr, 32(4):356-69
<i>Hommer 2010</i>	Hommer A., Mohammed Ramez O., IOP-lowering efficacy and tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015% among patients with ocular hypertension or glaucoma, <i>Curr Med Res Opin.</i> 2010 Aug, 26(8):1905-13
<i>Ikeda 2016</i>	Ikeda Y., Mori K., Tada K. i in., Comparison study of intraocular pressure reduction efficacy and safety between latanoprost and tafluprost in Japanese with normal-tension glaucoma, <i>Clin Ophthalmol.</i> 2016 Aug 24,10:1633-7
<i>Inoue 2012</i>	Inoue K., Shiokawa M., Higa R. i in., Adverse periocular reactions to five types of prostaglandin analogs, <i>Eye (Lond).</i> 2012 Nov, 26(11):1465-72
<i>Inoue 2013</i>	Inoue K., Shiokawa M., Wakakura M. i in., Deepening of the upper eyelid sulcus caused by 5 types of prostaglandin analogs, <i>J Glaucoma</i> 2013 Oct-Nov, 22(8):626-31
<i>Inoue 2016</i>	Inoue K., Setogawa A., Tomita G. i in., Nonresponders to Prostaglandin Analogs Among Normal-Tension Glaucoma Patients, <i>Ocul Pharmacol Ther</i> 2016 Mar, 32(2):90-6
<i>Keating 2016</i>	Keating G. M., Tafluprost Ophthalmic Solution 0.0015 %: A Review in Glaucoma and Ocular Hypertension, <i>Clin Drug Investig.</i> 2016 Jun, 36(6):499-508
<i>Kuwayama 2014</i>	Kuwayama Y., Nomura A., Prospective observational post-marketing study of tafluprost for glaucoma and ocular hypertension: short-term efficacy and safety, <i>Adv Ther.</i> 2014 Apr, 31(4):461-71
<i>Kuwayama 2017</i>	Kuwayama Y., Hashimoto M., Kakegawa R. i in, Prospective Observational Post-Marketing Study of Tafluprost for Glaucoma and Ocular Hypertension: Effectiveness and Treatment Persistence, <i>Adv Ther.</i> 2017 Jun, 34(6):1411-1425

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Lanzl 2013</i>	Lanzl I., Hamacher T., Rosbach K. i in., Preservative-free tafluprost in the treatment of naive patients with glaucoma and ocular hypertension, Clin Ophthalmol. 2013, 7:901-10
<i>Li 2016</i>	Li T., Lindsley K., Rouse B. i in., Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis, Ophthalmology. 2016 Jan, 123(1):129-40
<i>Lin 2014</i>	Lin L., Zhao Y. J., Chew P. T. i in., Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension, Ann Pharmacother. 2014 Dec, 48(12):1585-93
<i>Mastropasqua 2013</i>	Mastropasqua L., Agnifili L., Fasanella V. i in., Conjunctival goblet cells density and preservative-free tafluprost therapy for glaucoma: an in vivo confocal microscopy and impression cytology study, Acta Ophthalmol. 2013 Aug, 91(5):e397-405
<i>Mizoguchi 2012</i>	Mizoguchi T., Ozaki M., Unoki K. i in., A randomized crossover study comparing tafluprost 0.0015% with travoprost 0.004% in patients with normal-tension glaucoma, Clin Ophthalmol. 2012, 6:1579-84
<i>Nomura 2018</i>	Nomura A., Osaki H., Shimada F. i in., The clinical effectiveness of tafluprost on Japanese normal-tension glaucoma patients, Clin Ophthalmol. 2018 Mar 20, 12:539-548
<i>Ohyama 2017</i>	Ohyama K., Kawakami H., Inoue M. i in., Blood Pressure Elevation Associated with Topical Prostaglandin F2α Analogs: An Analysis of the Different Spontaneous Adverse Event Report Databases, Biol Pharm Bull. 2017, 40(5):616-620
<i>Pantcheva 2011</i>	Pantcheva M. B., Seibold L. K., Awadallah N. S. i in., Tafluprost: a novel prostaglandin analog for treatment of glaucoma, Adv Ther. 2011 Sep, 28(9):707-15
<i>Swymer 2012</i>	Swymer C., Neville M. W., Tafluprost: the first preservative-free prostaglandin to treat open-angle glaucoma and ocular hypertension, Ann Pharmacother. 2012 Nov, 46(11):1506-10
<i>Takagi 2018</i>	Takagi Y, Santo K, Hashimoto M, Fukuchi T: Ocular hypotensive effects of prostaglandin analogs in Japanese patients with normal-tension glaucoma: a literature review. Clin Ophthalmol 2018; 12:1837-1844
<i>Traverso 2010</i>	Traverso C. E., Ropo A., Papadia M. i in., A phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of Tafluprost compared with latanoprostu, J Ocul Pharmacol Ther. 2010 Feb, 26(1):97-104
<i>Tressler 2011</i>	Tressler C. S., Beatty R., Lemp M. A. i in., Preservative use in topical glaucoma medications, Ocular Surface. 9 (3) (pp 140-158), 2011
<i>Uusitalo 2010</i>	Uusitalo H., Pillunat L. E., Ropo A. i in., Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study, Acta Ophthalmol. 2010 Feb, 88(1):12-9
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
<i>ADRReports 2020</i>	ADRReports, http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 13.01.2020 r.)
<i>ChPL Taflotan Multi®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taflotan Multi®
<i>FDA 2018</i>	Highlights of prescribing information, ZIOPTAN- tafluprost solution/ drops, FDA 2018
<i>WHO UMC 2020</i>	WHO UMC, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 13.01.2020 r.)