



IGNORANTIA NOCET

Taptiqom[®] (tafluprost+tymolol) 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 Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@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"> • 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 • Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa • Opis ograniczeń i dyskusji • Kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów • Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań • 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 Prusko 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	7
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	17
2. Metodyka.....	17
3. Przegląd systematyczny	19
3.1. Źródła danych	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	20
3.3. Ocena jakości badań.....	21
3.4. Strategia wyszukiwania	21
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	22
3.7. Badania włączone	25
3.7.1. Opracowania wtórne	27
3.7.2. Badania pierwotne	27
3.7.3. Dodatkowe publikacje	55
3.8. Ekstrakcja danych.....	55
3.9. Ocena jakości informacji	56
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	60
4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF+TYM względem LAT+TYM na podstawie badania randomizowanego Suzuki 2018	63
4.1. Ocena skuteczności	63
4.1.1. Ciśnienie śródgałkowe	63

4.2. Ocena bezpieczeństwa	64
4.2.1. Zdarzenia niepożądane.....	65
4.2.2. Ocena zaburzeń powierzchni oka.....	66
4.2.3. Ocena objawów ocznych na podstawie kwestionariusza OSS	69
4.2.4. Stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych.....	70
5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF+TYM (rano) oraz TAF+TYM (wieczorem) na podstawie badania randomizowanego <i>Konstas 2018</i>	70
5.1. Ocena skuteczności	71
5.1.1. Ciśnienie śródgałkowe	71
5.2. Ocena bezpieczeństwa	75
5.2.1. Zdarzenia niepożądane.....	75
6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF+TYM na podstawie badań obserwacyjnych.....	77
6.1. Ocena skuteczności	78
6.1.1. Ciśnienie śródgałkowe	78
6.2. Ocena bezpieczeństwa	88
6.2.1. Zdarzenia niepożądane.....	89
6.2.2. Ciężkie działania niepożądane	90
6.2.3. Działania niepożądane	91
6.2.4. Przekrwienie spojówek.....	92
6.2.5. Barwienie spojówek	99
6.2.6. Barwienie rogówki	104
6.2.7. Ocena stabilności filmu łzowego	105

6.2.8. Fałdy spojówkowe równoległe do brzegu powieki	105
6.2.9. Objawy oczne	110
6.2.10. Stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych.....	115
7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka na podstawie dokumentu EMA 2015	116
8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	117
8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	118
8.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	119
8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	124
8.1.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie	126
8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu URPLW MiPB	128
8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	130
9. Ograniczenia.....	132
10. Podsumowanie i wnioski końcowe	133
11. Dyskusja	141
12. Załączniki	147
12.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	147
12.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	149
12.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	149
12.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	151
12.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	154
12.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	156
12.6.1. Badanie randomizowane <i>Suzuki 2018</i>	156

12.6.2. Badanie randomizowane <i>Konstas 2018</i>	158
12.6.3. Badanie obserwacyjne <i>Pillunat 2017</i>	160
12.6.4. Badanie obserwacyjne <i>Takagi 2016</i>	163
12.6.5. Badanie <i>VISIONARY</i>	166
12.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	168
12.8. Skale oceny jakości badań.....	171
12.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	177
12.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	177
13. Spis tabel	179
14. Spis rysunków	184
15. Bibliografia.....	185

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADR	ang. <i>adverse drug reaction</i> – działanie niepożądane, czyli zdarzenie niepożądane, prawdopodobnie związane z przyjmowanym lekiem
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
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu
BAK	ang. <i>benzalkonium chloride</i> – chlorek benzalkoniowy
BCVA	ang. <i>best-corrected visual acuity</i> – najlepsza skorygowana ostrość wzroku
BIM	bimatroprost
BIM+TYM	produkt złożony składający się z bimatoprostu i tymololu
CAI	ang. <i>carbonic anhydrase inhibitor</i> – inhibitor anhidrazy węglanowej
CAI+beta-bloker	produkt złożony składający się z inhibitora anhidrazy węglanowej i beta-blokera
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CFS	ang. <i>corneal fluorescein staining</i> – rogówkowe barwienie fluoresceiną
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
C _{max}	maksymalne stężenie leku w osoczu
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
EGS	ang. <i>European Glaucoma Society</i> – Europejskie Towarzystwo Jaskrowe
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
IOP	ang. <i>intra ocular pressure</i> – ciśnienie śródgałkowe
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention to treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LAT	latanoprost
LAT+BAK	latanoprost z konserwantem BAK
LAT+TYM	produkt złożony składający się z latanoprostu i tymololu
LIPCOF	ang. <i>lid-parallel conjunctival folds</i> – fałdy spojówkowe równoległe do brzegu powieki

Skrót	Rozwinięcie
LogMAR	logarytm minimalnego kąta rozdzielczości
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
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	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NTG	ang. <i>normal tension glaucoma</i> – jaskra normalnego ciśnienia
OAG	ang. <i>open angle glaucoma</i> – jaskra otwartego kąta
OBS	okres obserwacji
OGS	ang. <i>Oxford grade scale</i> – oxfordzka skala oceny stopnia wybarwienia rogówki
OH	ang. <i>ocular hypertension</i> – nadciśnienie oczne
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OSS	ang. <i>ocular symptom scores</i> – kwestionariusz oceny objawów ocznych
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PACG	ang. <i>primary angle-closure glaucoma</i> – pierwotna jaskra z zamkniętym kątem przesączania
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PEXG	ang. <i>pseudoexfoliative glaucoma</i> – jaskra w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji
PG	ang. <i>pigmentary glaucoma</i> – jaskra barwnikowa
PGA	prostoglandyna
PGA+beta-bloker	produkt złożony składający się z prostaglandyny i beta-blokera
PGA+TYM	produkt złożony składający się z prostaglandyny i tymololu
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC+TYM	produkt złożony placebo i tymolol
POAG	ang. <i>primary open angle glaucoma</i> – pierwotna jaskra otwartego kąta
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SPK	ang. <i>superficial punctate keratitis</i> – powierzchniowe punkcikowe zapalenie rogówki
TAF	tafluprost
TAF PF	ang. <i>tafluprost-preservative free</i> – tafluprost bez konserwantów
TAF+TYM	produkt złożony składający się z tafluprostu i tymololu
TAF+TYM PF	produkt złożony bez konserwantów składający się z tafluprostu i tymololu
TAP	Taptiqom®
TAP PF	ang. <i>Taptiqom®-preservative free</i> – Taptiqom® 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
TRAW+TYM	produkt złożony składający się z trawoprostu i tymololu
TYM	tymolol
TYM PF	ang. <i>timolol-preservative free</i> – tymolol bez konserwantów
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
XFG	ang. <i>exfoliative glaucoma</i> – jaskra torebkowa

Streszczenie

METODYKA

W ramach analizy klinicznej dla leku Taptiqom® (tafluprost+tymolol) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem śródgałkowym, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowaną miejscowo monoterapię beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn, i którzy wymagają leczenia skojarzonego i mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.0.

WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Do analizy klinicznej włączono 3 przeglądy systematyczne *Hollo 2014*, *Hoy 2015* oraz *Liu 2016*.

W wyniku systematycznego przeglądu literatury włączono:

- badanie randomizowane *Suzuki 2018*, na podstawie którego przeprowadzono porównanie bezpośrednie produktu złożonego TAF+TYM względem produktu złożonego LAT+TYM;
- badanie randomizowane *Konstas 2018*, stanowiące uzupełnienie informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w którym porównano TAF+TYM stosowany rano względem TAF+TYM stosowanego wieczór;
- badanie *Pillunat 2017* i badanie *Takagi 2016* będące badaniami obserwacyjnymi, jednoramiennymi, na podstawie których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa TAF+TYM u chorych po zmianie terapii dotychczas stosowanej na TAF+TYM.

W analizie uwzględniono ponadto badanie *VISIONARY* (publikacja *Oddone 2020*), otrzymaną od Wnioskodawcy (badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TAF+TYM po zmianie wcześniej stosowanej terapii PGA lub beta-blokerem w czasie 26 tygodni).

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono *Charakterystykę Produktu Leczniczego Taptiqom®*, komunikat *URPLW MiPB 2015* oraz dane z rekordu zidentyfikowanego w bazie WHO UMC. W analizie uwzględniono również publikację *EMA 2015*, na podstawie której opracowano ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

OCENA SKUTECZNOŚCI

We wszystkich badaniach włączonych do analizy ocena skuteczności opierała się na analizie ciśnienia śródgałkowego, którego obniżenie stanowi nadrzędny cel leczenia chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnienie oczne.

Porównanie TAF+TYM względem LAT+TYM

Wyniki porównania bezpośredniego TAF+TYM względem LAT+TYM pochodzące z badania randomizowanego *Suzuki 2018* wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w czasie 12 tygodni w zakresie średniej zmiany wartości ciśnienia śródgałkowego (IOP) względem wartości początkowych. Ostatecznie średnie wartości IOP uzyskane w czasie 12 tygodni leczenia były porównywalne pomiędzy grupami.

Porównanie TAF+TYM stosowanego rano względem TAF+TYM stosowanego wieczór

Wyniki badania randomizowanego *Konstas 2018* dotyczącego porównania produktu złożonego TAF+TYM stosowanego rano względem stosowanego wieczór wskazują na wyższą skuteczność leczenia w grupie chorych przydzielonych do stosowania leku wieczór. Istotnym dla oceny skuteczności terapii jest dokonanie oceny fluktuacji dobowych IOP, w odniesieniu do których również wykazano istotną statystycznie przewagę dawkowania wieczornego nad porannym (okołodobowe wahania wartości IOP w grupie chorych przyjmujących TAF+TYM wieczorem były niższe).

Badania obserwacyjne

Ocena produktu złożonego TAF+TYM u chorych, u których dokonano zmiany terapii po uprzednim leczeniu innymi lekami przeciwjaskrowymi wykazała wysoką skuteczność analizowanej interwencji. Wyniki badania *Takagi 2016* wskazują na znamienne statystycznie redukcję średnich wartości ciśnienia śródgałkowego w czasie od 4,3 do 12,9 tygodnia

względem wartości początkowych. Analogiczne wyniki uzyskano na podstawie badania *Pillunat 2017*, w którym wykazano znamiennej statystycznie redukcję średnich wartości IOP względem danych początkowych w czasie od 4 do 16 tygodni. Otrzymane wyniki świadczą o uzyskiwaniu przez chorych korzyści klinicznej powstałej na skutek zmiany dotychczas stosowanej terapii na produkt złożony TAF+TYM.

Analiza częstości występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego przeprowadzona na podstawie badania *Takagi 2016* w populacji chorych po uprzednim leczeniu co najmniej 1 lekiem wykazała, że najczęściej redukcję IOP o co najmniej 2 mmHg obserwowano w podgrupie chorych poddanych uprzednio terapii lekiem z grupy prostaglandyn oraz w podgrupie chorych leczonych uprzednio LAT w monoterapii. Zmiana dotychczas stosowanej terapii na produkt złożony TAF+TYM w każdej z podgrup wiązała się z uzyskaniem korzystnego efektu zdrowotnego u wysokich odsetków chorych.

Wyniki dotyczące średnich wartości IOP uzyskane w obserwacyjnym badaniu *Pillunat 2017* wskazują, że po zmianie dotychczasowej terapii na TAF+TYM obniżenie IOP odnotowano ogółem u 89,5% badanych.

Wyniki badania *VISIONARY* uzyskane w czasie 26 tygodni wskazują na wysoką skuteczność TAF+TYM. Korzystny efekt zdrowotny uzyskany po zmianie terapii na TAF+TYM w czasie 4 tygodni utrzymywał się w długim okresie obserwacji. Co więcej, 84,7% badaczy uznało terapię TAF+TYM za znacznie skuteczniejszą od terapii stosowanych uprzednio. W okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni odsetki chorych, u których odnotowano redukcję IOP o co najmniej 20%, 25%, 30% i 35% były wysokie i wynosiły odpowiednio 69,2%, 53,6%, 40% oraz 25,8%.

OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Porównanie TAF+TYM względem LAT+TYM

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące z badania *Suzuki 2018* świadczą o braku różnic pomiędzy TAF+TYM i LAT+TYM w czasie 12 tygodni w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz działań niepożądanych ogółem.

W ramach oceny bezpieczeństwa na podstawie badania *Suzuki 2018* dokonano również oceny zaburzeń powierzchni oka, tj. wartości SPK, stabilności filmu łzowego oraz nasilenia przekrwienia oka. Wykazano brak znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wartości SPK ogółem oraz w poszczególnych sektorach rogówki, przy czym należy

podkreślić, że w obrębie grupy TAF+TYM uzyskano znamiennej statystycznie redukcję wartości SPK w sektorze dolnym rogówki w stosunku do wartości początkowej (w grupie kontrolnej nie odnotowano istotności statystycznej dla zmiany względem wartości początkowej). Nie wykazano także różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany czasu przerwania filmu łzowego oraz zmiany stopnia przekrwienia oka w czasie 12 tygodni. W badaniu dokonano także oceny bezpieczeństwa w zakresie objawów ocznych na podstawie kwestionariusza OSS. Wykazano znamiennej statystycznie przewagę TAF+TYM nad LAT+TYM w odniesieniu do redukcji podrażnienia oka oraz redukcji nasilenia bólu oka względem wartości początkowych w czasie 6 tygodni. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami w stosunku do uczucia ciała obcego w oku oraz dyskomfortu w oku.

Autorzy badania wskazali, iż odsetek chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*) dla każdej z grup wynosił powyżej 75%. Nie wskazano na dokładne dane oddzielnie dla każdej z grup.

Porównanie TAF+TYM stosowanego rano względem TAF+TYM stosowanego wieczór

W badaniu *Konstas 2018* wyniki dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowane łącznie dla grup stosujących TAF+TYM rano i wieczór wykazały, że zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 71,4% chorych.

Badania obserwacyjne

Oceny bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych dokonano w oparciu o wyniki badań *Takagi 2016*, *Pillunat 2017* oraz *VISIONARY*.

Na podstawie wyników badania *Takagi 2016* można wnioskować o korzystnym profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji. W czasie 12,9 tyg. łącznie zaobserwowano 5,7% działań niepożądanych ogółem. Ciężkie działania niepożądane, takie jak zwiększone ciśnienie krwi, astenia oraz dyskomfort w klatce piersiowej odnotowano tylko u 0,5% chorych. W okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni wykazano na podstawie badania *VISIONARY*, że zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 17,2% chorych. Większość zdarzeń stanowiły zaburzenia inne niż ciężkie a około połowę z nich zaklasyfikowano jako działania niepożądane. Ciężkie działanie niepożądane odnotowano u jednego chorego (0,2% chorych).

Wyniki badania *Pillunat 2017* dotyczące okresu obserwacji wynoszącego od 4 do 16 tygodni wskazują na znamienne statystycznie zmniejszenie odsetka chorych, u których po zmianie terapii na TAF+TYM stwierdzono występowanie przekrwienia spojówek. Korzystne wyniki

uzyskano zarówno dla chorych ogółem, jak i w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj wcześniejszego leczenia a także dla podgrup wyodrębnionych ze względu na stopień nasilenia tego objawu. W badaniu tym wykazano również znamiennej statystycznie redukcję częstości występowania barwienia spojówek (wynik ogółem oraz w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie oraz stopień nasilenia barwienia) z wyjątkiem podgrupy chorych, którzy uprzednio było poddani terapii skojarzonej w postaci prostaglandyny i tymololu, dla których nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy.

Jednocześnie na podstawie badania *Takagi 2016* nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany średniej stopnia przekrwienia spojówek w całym okresie obserwacji, a średni stopień barwienia rogówki uległ obniżeniu z 0,2 do 0,1 punktu, przy czym redukcja ta nie była znamiennej statystycznie.

Na podstawie badania *VISIONARY* wykazano znamiennej statystycznie redukcję odsetków chorych, u których odnotowano przekrwienie spojówek w czasie 4, 12 i 26 tygodni. Analogiczne wyniki uzyskano również w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniej stosowaną PGA w każdym z okresów obserwacji (p-wartości dla redukcji przekrwienia spojówek względem wartości początkowych dla LAT, BIM i TRAW wyniosły poniżej 0,0001 a dla TAF była równa 0,029). W każdym z analizowanych okresów obserwacji odnotowano również znamiennej statystycznie redukcję stopnia barwienia rogówki fluoresceiną.

Ocena stabilności filmu łzowego przeprowadzona została w badaniu *VISIONARY* na podstawie testu Schirmera oraz TBUT. Wykazano korzystny wpływ analizowanej interwencji na poprawę parametru TBUT (zmiana istotna statystycznie w czasie 4, 12 i 26 tygodni względem wartości początkowej). Nie stwierdzono natomiast znamiennej statystycznie zmiany wyniku w teście Schirmera.

Częstość występowania fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki odnotowana w badaniu *Pillunat 2017* uległa znamiennej statystycznie redukcji w każdej z ocenianych grup chorych, za wyjątkiem populacji chorych wcześniej leczonych PGA ogółem, gdzie liczba chorych, u których po leczeniu fałdy te występowały okazała się być znamiennej statystycznie większa w porównaniu z wartością przed zastosowaniem terapii. W podgrupie chorych uprzednio poddanych terapii skojarzonej z PGA i TYM nie odnotowano znamiennej statystycznie redukcji odsetka chorych. Analogiczne wyniki uzyskano dla podgrup z uwzględnieniem stopnia nasilenia fałdów spojówkowych.

Wyniki badania *Pillunat 2017* dotyczące oceny objawów ocznych wskazują, że zmiana terapii na TAF+TYM wiązała się ze znamiennej statystycznie redukcją częstości występowania każdego z analizowanych objawów. Korzystny profil bezpieczeństwa TAF+TYM obserwowano również w przypadku analizy częstości występowania poszczególnych objawów ocznych z uwzględnieniem stopnia nasilenia każdego z nich.

W badaniu *VISIONARY* w czasie 26 tygodni wykazano znamiennej statystycznie redukcję nasilenia objawów suchego oka, podrażnienia, swędzenia oraz uczucia ciała obcego w oku. Autorzy badania wskazali również, iż w ocenie badaczy redukcja nasilenia objawów ocznych w czasie 26 tygodni porównaniu do ich nasilenia na początku udziału w badaniu była widoczna u 63,6% chorych.

W badaniu *Takagi 2016* oceniano stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*). Autorzy wskazali, że odsetek chorych, którzy stwierdzili, iż po zmianie terapii stopień ich stosowania się do zaleceń terapeutycznych poprawił się wyniósł 20,4%. Dane te pozwalają wnioskować, że zmiana terapii na TAF+TYM pozwala na uzyskanie poprawy w zakresie stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych u znacznej liczby chorych.

W badaniu *VISIONARE* wykazano, że u chorych leczonych TAF+TYM odsetek chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*) był wyższy (48,9% chorych) lub porównywalny (46,0% chorych) w porównaniu do odsetków odpowiednich dla wcześniej stosowanych terapii. Większość chorych uznała, że terapia TAF+TYM była lepiej tolerowana niż wcześniej stosowane leczenie. Tolerancję jako dobrą lub bardzo dobrą uznało 87,9% chorych w czasie 4 tygodni oraz 92,4% i 91,4% odpowiednio w czasie 12 i 26 tygodni.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Stosunek korzyści do ryzyka oceniano na podstawie dokumentu *EMA 2015*. Wskazano w nim, iż nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych lub potencjalnych zagrożeń związanych z toksycznością terapii produktem złożonym TAF+TYM oraz zwrócono uwagę, że jest on pierwszym całkowicie pozbawionym środków konserwujących produktem złożonym zawierającym prostaglandynę i antagonistę receptorów beta-adrenergicznych w związku z czym określono analizowaną interwencję jako interwencję o korzystnej relacji korzyści do ryzyka.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie *ChPL Taptiqom®* wykazano, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są

zaburzenia w obrębie oka takie jak przekrwienie spojówek/oka, świąd oka, ból oka, zmiany rzęs (wzrost długości, grubości i liczby rzęs), zmiana koloru rzęs, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała, obcego w oku, nieostre widzenie czy światłowstręt.

Zwrócono uwagę, iż w skład analizowanej interwencji wchodzi tymolol, którego mechanizm działania polega na blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych, dlatego należy mieć na uwadze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych analogicznych do tych, które obserwowane są w przypadku systemowego stosowania leków z tej grupy. Istotnym jest ostrożne stosowanie leków beta-adrenolitycznych u chorych z hipoglikemią/cukrzycą i nadczynnością tarczycy, ponieważ mogą one maskować objawy ostrej hipoglikemii lub nadczynności tarczycy a nagłe przerwanie leczenia może wpłynąć na nasilenie tych objawów.

W dokumencie *URPLW MiPB 2015* w odniesieniu do bezpieczeństwa wskazano na takie ryzyka związane ze stosowaniem produktu Taptiqom® jak m.in. wystąpienie hiperpigmentacji, zaburzeń układu oddechowego, zaburzeń serca, maskowania objawów niskiego stężenia cukru we krwi u chorych z cukrzycą oraz objawów nadczynności tarczycy.

Z kolei na podstawie rekordu WHO UMC, gdzie zebrano dane dotyczące liczby przypadków poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazano, że u chorych leczonych produktem leczniczym Taptiqom® najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: zaburzenia w obrębie oka (171 zdarzeń), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (35 zdarzeń) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (30 zdarzeń).

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Taptiqom® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najkorzystniejszą metodę obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem śródgałkowym, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowaną miejscowo monoterapię beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn, i którzy wymagają leczenia skojarzonego i mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego.

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 w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla produktu leczniczego Taptiqom® (tafluprost+tymolol) stosowanego u dorosłych chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowaną miejscowo monoterapię beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn, i którzy wymagają leczenia skojarzonego i mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego 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 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 w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.0.

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

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:

- opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- charakterystyki grupy osób badanych;
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez 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 produktu leczniczego złożonego z tafluprostu i tymololu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.

¹ 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

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 jednoramienne oceniono w skali NICE [Formularz NICE].

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

W załączniku 12.8 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (tafluprost). Zdecydowano o nieuwzględnieniu w strategii wyszukiwania zarówno tymololu, będącego oprócz tafluprostu składnikiem analizowanej interwencji, jak również odstąpiono od uwzględnienia w strategii zapytań dotyczących populacji docelowej dzięki czemu możliwe było przeszukanie baz informacji medycznej w sposób możliwie najszerszy.

Ponadto nie wprowadzano ograniczenia związanego z metodyką badań oraz 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 umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

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

wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla produktu złożonego z tafluprostu i tymololu w populacji docelowej, 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 wybranym komparatorem.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.3.

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnienie oczne, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowaną miejscowo monoterapię beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn, i którzy wymagają leczenia skojarzonego i mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego. Do analizy będą również włączane badania dotyczące chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania, u których stwierdza się normalne ciśnienie śródgałkowe (NTG).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Interwencja	Produkt złożony tafluprost+tymolol w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w ChPL Taptiqom® Do analizy włączane będą zarówno badania dotyczące zastosowania produktu z i bez konserwantu.	Niezgodna z kryteriami włączenia
Komparatory²	Refundowane w Polsce preparaty złożone zawierające prostaglandynę/prostamid i tymolol: <ul style="list-style-type: none"> • latanoprost+tymolol; • trawoprost+tymolol; • bimatoprost+tymolol. 	Niezgodne z kryteriami włączenia, np. prostaglandyna/prostamid stosowane w skojarzeniu z tymololem (jako 2 oddzielnie zakraplane produkty)
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
	<ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe; • zdarzenia i działania niepożądane; • stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych 	Niezgodne z kryteriami włączenia

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz)	Niezgodne z kryteriami włączenia
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe Publikacje w językach innych niż polski, angielski Abstrakty konferencyjne
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Komentarz: Do analizy włączane będą wyłącznie badania, w których uczestniczyło więcej niż 200 chorych	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) Do analizy włączane będą wyłącznie badania, w których uczestniczyło więcej niż 200 chorych	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim	
	Publikacje pełnotekstowe	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.7. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 620 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 29 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 67³ publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 1 publikację;
- stronę internetową ADRReports, na której nie odnaleziono rekordów;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

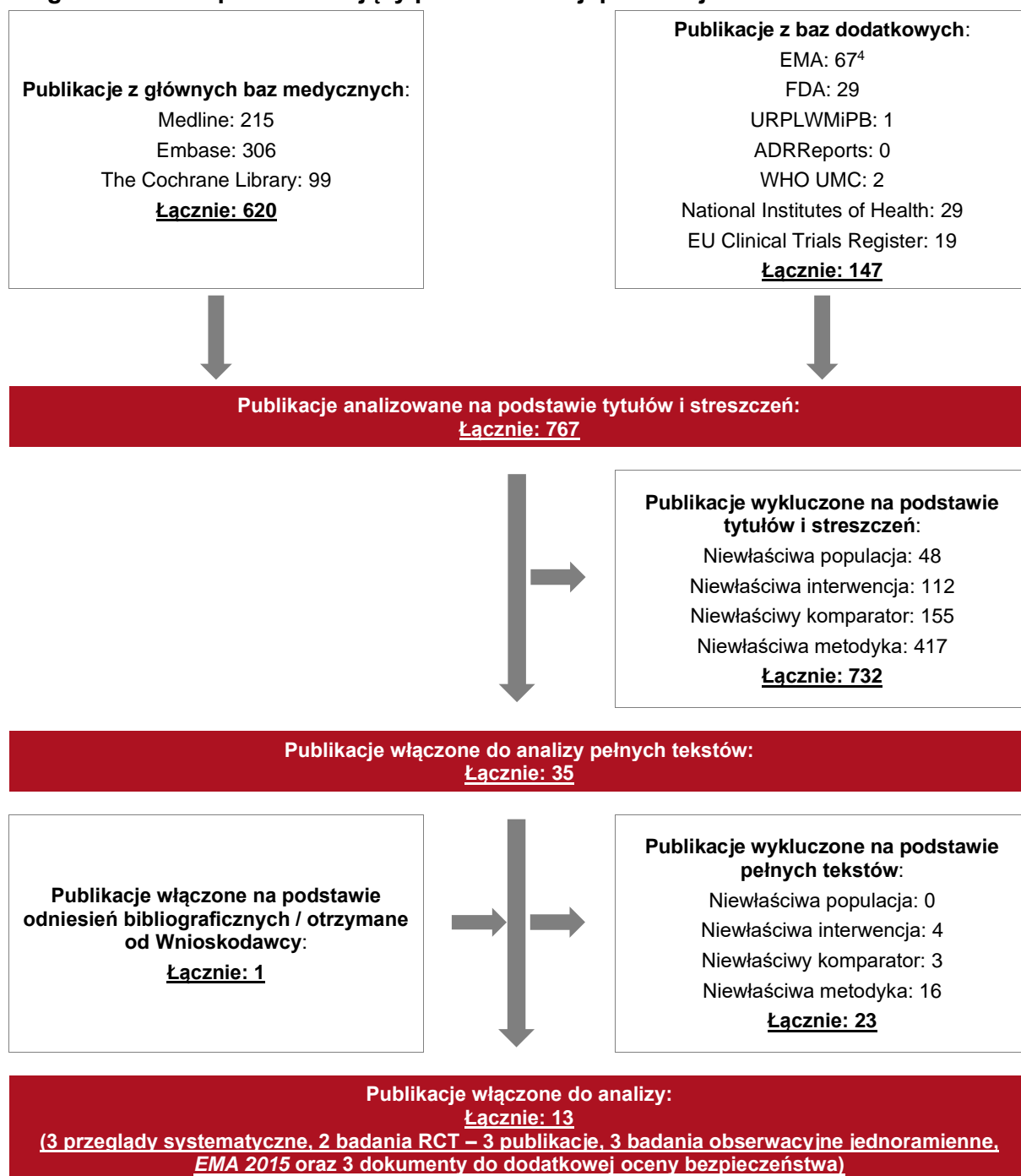
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów oraz po uwzględnieniu badania otrzymanego od Wnioskodawcy ostatecznie do analizy włączono 13 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (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 3.12.

³ przedstawiono łączną liczbę trafień dla zapytania „Taptiqom” i „tafluprost”

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



⁴ przedstawiono łączną liczbę trafień dla zapytania „Taptiqom” i „tafluprost”

3.7.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (*Hollo 2014*, *Hoy 2015* oraz *Liu 2016*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem przeglądów *Liu 2016* i *Hollo 2014* była ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności produktów złożonych, przy czym w przeglądzie *Liu 2016* celem była ocena długookresowa na podstawie badań dotyczących produktów złożonych z PGA i tymololu w porównaniu z monoterapią PGA. Przegląd *Hoy 2015* dotyczył oceny skuteczności i bezpieczeństwa TAF+TYM u chorych na OAG lub OH.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 12.4 i 12.5.

3.7.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono również 4 badania pierwotne, w tym 2 badania randomizowane:

- badanie *Suzuki 2018*, na podstawie którego porównano skuteczność i bezpieczeństwo produktu złożonego TAF+TYM względem produktu złożonego LAT+TYM podawanych raz dziennie, rano (9:30 ± 1h);
- badanie *Konstas 2018*, włączone do analizy w celu uzupełnienia danych o skuteczności analizowanej interwencji, na podstawie którego dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego TAF+TYM (rano) względem TAF+TYM (wieczór);

oraz 2 badania obserwacyjne, jednoramienne dotyczące oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa produktu złożonego TAF+TYM:

- badanie *Pillunat 2017*;
- badanie *Takagi 2016*.

3.7.2.1. Charakterystyka badań włączonych

Badanie *Suzuki 2018* było badaniem randomizowanym, otwartym, w którym uczestniczyli dorośli chorzy z POAG, NTG lub nadciśnieniem ocznym wymagający zastosowania produktu złożonego z prostaglandyny i tymololu, u których uprzednio zastosowano terapię latanoprostem w monoterapii. Tym samym populacja uczestników badania jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu Taptiqom®.

W badaniu dokonano porównania TAF+TYM względem LAT+TYM. Obydwa produkty zawierały środek konserwujący w postaci chlorku benzalkonium, w stężeniu wynoszącym odpowiednio 0,001% dla interwencji badanej i 0,02% dla interwencji kontrolnej. Stanowi to ograniczenie, jednak nie dyskwalifikuje badania, gdyż zasadniczo obecność środka konserwującego nie wpływa na skuteczność terapii. Należy podkreślić, że obecność środka konserwującego nie ma znaczenia w perspektywie badania klinicznego, w którym obowiązują określone protokołem procedury a okres obserwacji jest relatywnie krótki. Obecność lub brak konserwantu mają natomiast kluczowe znaczenie dla chorego w perspektywie długookresowego leczenia jaskry.

Liczebność populacji wynosiła łącznie 109 chorych (odpowiednio 58 i 51 chorych w grupie badanej oraz kontrolnej). Wartości początkowe analizowanych parametrów demograficznych chorych były dobrze zrównoważone, bez istotnych różnic między grupami. Było to badanie eksploracyjne, co oznacza, iż nie przyjęto żadnej hipotezy badawczej. Mimo to oszacowania wielkości próby dokonano na podstawie podejścia *non-inferiority* TAF+TYM względem LAT+TYM a autorzy publikacji wskazali dane dotyczące istotności statystyczne dla różnic pomiędzy grupami. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni i był poprzedzony 4-tygodniowym okresem leczenia wstępnego (ang. *run-in*) z zastosowaniem LAT w monoterapii. Badanie *Suzuki 2018* zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (brak zastosowania zaślepienia w badaniu, a także w związku z tym brak jego opisu). Wszyscy chorzy w obu analizowanych grupach zgłaszali stopień stosowania się do schematu leczenia wynoszący ponad 75% w odniesieniu do całkowitego okresu trwania badania.

Badanie *Konstas 2018* zostało włączone do analizy jako badanie mające na celu uzupełnienie oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji o porównanie schematu podawania TAF+TYM (rano) względem TAF+TYM (wieczór). Było to badanie pojedynczo zaślepienie, skrzyżowane, w którym uczestniczyli chorzy z OAG o nasileniu łagodnym do

umiarkowanego, u których nie osiągnięto wystarczającej kontroli choroby z zastosowaniem leczenia LAT w monoterapii trwającego co najmniej 3 miesiące. Całkowita liczebność populacji wynosiła 42 osoby. Całkowity okres obserwacji wynosił 6 miesięcy \pm 4 tygodnie, tj. każdy z etapów badania po 3 miesiące \pm 2 tygodnie. Podczas zmiany schematów leczenia nie zastosowano okresu wymywania. Badanie *Konstas 2018* zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 2 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów, z uwagi na fakt, iż badanie nie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie oraz nie przedstawiono w nim opisu zaślepienia i randomizacji.

Populację chorych w obserwacyjnych, jednoramiennych badaniach *Pillunat 2017*, *Takagi 2016* oraz *VISIONARY* stanowili głównie chorzy z jaskrą lub wysokim ciśnieniem śródgałkowym. W dwóch z nich (*Pillunat 2017* i *Takagi 2016*) oprócz chorych, u których dokonano zmiany terapii na produkt złożony TAF+TYM uczestniczyli również chorzy nie poddani uprzednio terapii przeciwjaskrowej, natomiast w badaniu *VISIONARY* populację w całości stanowili chorzy poddani uprzednio monoterapii beta-blokerami lub PGA. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie tych chorych, którzy stanowili populację docelową, tj. poddanych uprzednio terapii przeciwjaskrowej.

Wielkość populacji wynosiła odpowiednio 1 157, 577 i 439 chorych dla badań: *Pillunat 2017*, *VISIONARY* i *Takagi 2016*. W badaniu *Pillunat 2017* okres obserwacji nie był jednoznacznie określony – zawierał się w przedziale od 4 do 16 tygodni, natomiast w badaniu *Takagi 2016* przedstawiono wyniki uzyskane po 3 miesiącach (około 12,9 tygodnia). Badanie *VISIONARY* charakteryzowało się najdłuższym okresem obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (26 tygodni). Z powodu, iż wszystkie 3 badania są badaniami obserwacyjnymi, jednoramiennymi, niemożliwe było zaklasyfikowanie ich do którejkolwiek ze wskazanych kategorii wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność tych badań oceniono za pomocą skali NICE na 7 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani do badania kolejno).

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 12.6.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Badania randomizowane							
<i>Suzuki 2018</i>	<p>RCT, prospektywne, otwarte, z grupą kontrolną, grupy równoległe, wielośrodkowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: badanie eksploracyjne, co oznaczało, iż nie przyjęto żadnej hipotezy badawczej, a jednocześnie oszacowania wielkości próby badanej dokonano na podstawie podejścia <i>non-inferiority</i> TAF+TYM względem LAT+TYM</p>	<p>Jadad: 3/5 (brak zaślepienia oraz brak opisu zaślepienia)</p>	<p>12 tyg. poprzedzone 4-tygodniowym okresem leczenia wstępnego z zastosowaniem LAT w monoterapii (ang. <i>run-in</i>)</p>	<p>Dorośli (≥20 r.ż.) z pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania, w tym jaskrą z normalnym ciśnieniem lub nadciśnieniem ocznym w co najmniej jednym oku, wymagający zastosowania terapii złożonej z prostaglandyny i beta-blokera</p>	<p>Grupa badana TAF+TYM: N=58</p> <p>Grupa kontrolna LAT+TYM: N=51</p>	<p>Jedna kropla produktu złożonego TAF+TYM (Tapcom®, roztwór oftalmiczny zawierający 15 µg tafluprostu i 5 mg tymololu w 1 ml) podawana raz dziennie, rano (9:30 ± 1h) począwszy od kolejnego dnia po wizycie 2.</p> <p>Produkt zawierał środek konserwujący w postaci BAK w stężeniu 0,001%</p>	<p>Jedna kropla produktu złożonego LAT+TYM (Xalacom®, roztwór oftalmiczny zawierający 50 µg latanoprostu i 5 mg tymololu w 1 ml) podawana raz dziennie rano (9:30 ± 1h) począwszy od następnego dnia po wizycie 2.</p> <p>Produkt zawierał środek konserwujący w postaci BAK w stężeniu 0,02%</p>
						<p>Uwagi: w trakcie badania chorym zabroniono: stosowania innych leków przeciwjaskrowych lub leków adrenokortykosteroidowych (z wyjątkiem miejscowych preparatów stosowanych w obszarach innych niż powieki i błony śluzowe), poddawania się zabiegom laserowym lub inwazyjnym zabiegom oczu oraz noszenia soczewek kontaktowych. Przyjmowanie innych leków było dozwolone, jeśli zostało ono zapoczątkowane przed rozpoczęciem badania, a ich dawka nie zmieniła się przez cały czas jego trwania.</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Konstas 2018	RCT, prospektywne, pojedynczo zaślepione, z grupą kontrolną placebo, skrzyżowane; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 2/5 (badanie nie zostało opisane jako podwójnie zaślepione, brak opisu zaślepienia oraz brak opisu randomizacji)	6 miesięcy ± 4 tyg. (etap I: 3 miesiące ± 2 tyg., etap II 3 miesiące ± 2 tyg.)	Dorośli (21-85 r.ż.) z jaskrą z otwartym kątem przesączania (zdiagnozowaną na podstawie kryteriów EGS) o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (POAG, XFG oraz jaskra barwnikowa), u których była ona niewystarczająco kontrolowana (średnia 24-godzinny pomiar IOP >20 mmHg) z zastosowaniem co najmniej 3 miesięcznego leczenia LAT (zawierającego BAK) w monoterapii.	Grupa badana TAF+TYM: N=42	Produkt złożony bez konserwantów TAF+TYM bez środków konserwujących (Taptiqom®), podawany rano (08:00) + preparat sztucznych łez niezawierający środków konserwujących (Refresh®) wieczorem (20:00).	Produkt złożony bez konserwantów TAF+TYM bez środków konserwujących (Taptiqom®), podawany wieczorem (20:00) + preparat sztucznych łez niezawierający środków konserwujących (Refresh®) rano (08:00).
						Uwagi: po 3 (± 2 tyg.) miesiącach następowało skrzyżowanie grup (nie zastosowano okresu wymywania pomiędzy okresami).	
Badania obserwacyjne – jednoramienne							
Pillunat 2017	Otwarte, prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania;	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania)	4-16 tyg.	Chorzy z jaskrą lub nadciśnieniem ocznym (zwłaszcza chorzy wykazujący niedostateczną kontrolę IOP i problemy z tolerancją po wcześniejszym leczeniu) stosujący TAF+TYM, których przydzielono do jednej z następujących grup, w oparciu o wcześniejsze leczenie: <ul style="list-style-type: none"> chorzy wcześniej nieleczeni (<i>naive</i>) – brak wcześniejszego leczenia lub leków towarzyszących; 	Grupa badana TAF+TYM: N=1 157 (łącznie z chorymi wcześniej nieleczonymi nieuwzględnionymi w analizie)	Produkt złożony TAF+TYM bez środków konserwujących podawany 1 raz dziennie.	n/d
						b/d	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Podejście do testowanej hipotezy: n/d			<ul style="list-style-type: none"> chorzy leczeni agonistą alfa-2; chorzy leczeni beta-blokerem; chorzy leczeni PGA; chorzy leczeni inhibitorem anhidrazy węglanowej (CAI); chorzy leczeni parasympatykomimetykami (miotykami). <p>Uwaga: w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono grupy chorych uprzednio nieleczonych.</p>			
<i>Takagi 2016</i>	<p>Prospektywne, post-marketingowe, jednoramienne, wielośrodkowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania;</p>	Skala NICE: 7/8 (bak stwierdzenia, że chorzy byli włączani do badania kolejno)	<p>12,9 tygodnia⁵ (3 miesiące).</p> <p>Ogółem dla całego badania, okres obserwacji ustalono na maksymalnie 2 lata (ponad 1 rok) po rozpoczęciu leczenia TAF+TYM, a dane gromadzono w dwóch okresach obserwacji: 0–3 miesięcy i do 2 lat</p>	<p>Chorzy z jaskrą lub wysokim ciśnieniem śródgałkowym podzieleni na 3 podgrupy w oparciu o wcześniejsze oraz jednocześnie stosowane leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy niczym wcześniej nieleczeni (ang. naive) – brak wcześniejszego leczenia lub leków towarzyszących; chorzy, u których dokonano zmiany terapii (ang. switched) – zmiana na terapię TAF+TYM po 	<p>Grupa badana TAF+TYM (naive): N=67</p> <p>Grupa badana TAF+TYM (switched): N=284</p> <p>Grupa badana TAF+TYM (concomitant): N=88</p>	<p>Produkt złożony TAF+TYM bez środków konserwujących podawany 1 raz dziennie.</p>	<p>n/d</p>
						n/d	

⁵ okres obserwacji w badaniu przeliczono z miesięcy na tygodnie w celu ujednoczenia okresów obserwacji analizowanych we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Podejście do testowanej hipotezy: n/d		(ponad 1 rok) – w analizowanej publikacji przedstawiono wyniki wyłącznie dla okresu obserwacji wynoszącego 3 miesiące	wcześniejszym leczeniu co najmniej 1 lekiem, <ul style="list-style-type: none"> chorzy przyjmujący leczenie skojarzone (ang. concomitant) – dodanie do stosowanej obecnie terapii TAF+TYM lub zmiana stosowanej terapii na TAF+TYM w skojarzeniu z innymi lekami przeciwjaskrowymi. <p>Uwaga: w analizie uwzględniono jedynie wyniki przedstawione dla grupy chorych, u których dokonano zmiany terapii (ang. <i>switched</i>). Pozostałe 2 grupy nie stanowią populacji docelowej</p>			
VISIONARY	Prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji AOTMiT nie	Skala NICE: 7/8 (bak stwierdzenia, że chorzy byli włączani do badania kolejno)	26 tygodni ⁶ (6 miesięcy)	Dorośli chorzy z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, którzy pomimo leczenia beta-blokerami lub PGA wykazali niedostateczną kontrolę IOP lub niską tolerancję stosowanych produktów, która	Grupa badana TAF+TYM PF: N=577	Produkt złożony TAF+TYM bez środków konserwujących podawany 1 raz dziennie (rano lub wieczorem).	n/d

⁶ okres obserwacji w badaniu postanowiono przeliczyć na tygodnie, w celu ujednoczenia okresów obserwacji analizowanych we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania; Podejście do testowanej hipotezy: n/d			wiązała się z koniecznością zastosowania leczenia skojarzonego oraz którzy w ocenie badacza, prawdopodobnie będą mogli skorzystać na stosowaniu kropli do oczu bez konserwantów.			b/d

3.7.2.2. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 12.6. Z kolei dane dotyczące przyjętych zasad 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 niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W ramach oceny skuteczności we wszystkich badaniach uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ciśnienie śródgałkowe.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu *Suzuki 2018* analizowano:

- zdarzenia niepożądane;
- zaburzenia powierzchni oka (wartość SPK, stabilność filmu łzowego i przekrwienie oka);
- objawy oczne na podstawie kwestionariusza OSS;
- stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu *Konstas 2018* analizowano:

- zdarzenia niepożądane.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu *Pillunat 2017* analizowano występowanie:

- przekrwienia spojówek;
- barwienia spojówek;
- fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki (LIPCOF);
- objawów ocznych.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu Takagi 2016 analizowano:

- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- przekrwienie spojówek;
- barwienie rogówki;
- stosowanie się chorych do schematu leczenia.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu VISIONARY analizowano:

- zdarzenia niepożądane ogółem, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane;
- działania niepożądane, w tym ciężkie działania niepożądane;
- przekrwienie spojówek;
- barwienie rogówki (CFS);
- ocena stabilności filmu łzowego (test Schirmera, TBUT);
- objawy oczne;
- przestrzeganie przez chorego schematu leczenia w opinii badacza;
- tolerancję terapii w opinii chorego.

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

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Ciśnienie śródgłowe	<p><i>Suzuki 2018,</i> <i>Konstas 2018,</i> <i>Pillunat 2017,</i> <i>Takagi 2016,</i> <i>VISIONARY</i></p>	<p>Punktem końcowym oceniającym skuteczność w badaniu <i>Suzuki 2018</i> była zmiana IOP zaobserwowana po 12 tygodniach zastosowanego leczenia względem wartości początkowych.</p> <p>W publikacji <i>Suzuki 2018</i> IOP mierzono z wykorzystaniem tonometrii aplanacyjnej Goldmanna. Pomiary IOP były wykonywane 3-krotnie podczas każdej z pojedynczych wizyt pomiarowych. Pomiarów dokonywano podczas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszej wyznaczonej w badaniu wizyty (4 tygodnie przed rozpoczęciem badania) – brak określonej pory badania; • drugiej wyznaczonej w badaniu wizyty (tydzień 0.) – badanie wykonane przed i po 4-6 godzinach od podania kropli do oczu; • trzeciej wyznaczonej w badaniu wizyty (tydzień 6.) – badanie wykonane przed podaniem kropli do oczu; • czwartej wyznaczonej w badaniu wizyty (tydzień 12.) – badanie wykonane przed i po 4-6 godzinach od podania kropli do oczu. <p>W publikacji <i>Suzuki 2018</i> w ramach oceny IOP analizowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnią zmianę wartości IOP względem wartości początkowych; • średnią wartość IOP. <p>W publikacji <i>Konstas 2018</i> wszystkie pomiary IOP były wykonywane przez tych samych zaślepionych badaczy, z wykorzystaniem tych samych skalibrowanych</p>	<p>Im większa redukcja IOP, tym skuteczniejsze jest zastosowane leczenie.</p>	<p>Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego lek obniżający IOP 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 [PTO 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>instrumentów. IOP mierzono z wykorzystaniem tonometrii aplanacyjnej Goldmanna (pomiarów dokonywano w pozycji siedzącej w godzinach: 10:00, 14:00, 18:00 22:00) oraz tonometrii Perkinsa (w pozycji leżącej na plecach o godzinie 02:00 i 06:00). Pomiarów średniej nocnej wartości IOP były wykonywane w pozycji leżącej na plecach, po 5 minutach od przebudzenia chorego.</p> <p>W publikacji <i>Konstas 2018</i> w ramach oceny IOP analizowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wartości ciśnienia śródgałkowego w wyznaczonych punktach czasowych (w godz.: 6:00, 10:00, 14:00, 18:00 22:00, 2:00); • wartość ciśnienia śródgałkowego w czasie 24 godzin; • maksymalna i minimalna wartość ciśnienia śródgałkowego; • fluktuacje dobowe ciśnienia śródgałkowego; • wartości ciśnienia śródgałkowego w ciągu dnia i w nocy. <p>Średnią różnicę 24 godzinnej wartości ciśnienia śródgałkowego zdefiniowano w badaniu jako średnią różnicę pomiędzy najwyższym a najniższym odczytem IOP w krzywej 24 godzinnej dla każdego chorego.</p> <p>Kompleksowe badania kliniczne każdego z chorych przeprowadzane były podczas wszystkich wizyt.</p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu <i>Konstas 2018</i> w ramach skuteczności była średnia wartość IOP w czasie 24 godzin. Wszystkie pozostałe analizowane punkty końcowe traktowano jako drugorzędowe.</p> <p>W publikacji <i>Pillunat 2017</i> pomiarów IOP dokonywano wyłącznie za pomocą tonometrii aplanacyjnej Goldmanna. IOP mierzono dla każdego oka przed</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>rozpoczęciem analizowanej terapii (wartość początkowa) oraz po zakończeniu leczenia, po 4-16 tyg. (wartość końcowa). Zmianę IOP oceniano w okresie badania dla wszystkich chorych i dla określonych podgrup analizowanej populacji.</p> <p>W publikacji <i>Pillunat 2017</i> w ramach oceny IOP analizowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zmiany wartości ciśnienia śródgałkowego; • średnie wartości ciśnienia śródgałkowego. <p>Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu <i>Pillunat 2017</i> była zmiana wartości IOP po leczeniu względem wartości początkowej.</p> <p>W publikacji <i>Takagi 2016</i> pomiarów wartości IOP dokonano zarówno przed zastosowaniem terapii TAF+TYM (wartość początkowa) jak i po 3 miesiącach (12,9 tyg.) trwania badania (wartość końcowa).</p> <p>W publikacji <i>Takagi 2016</i> w ramach oceny IOP analizowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmianę wartości ciśnienia śródgałkowego; • częstość występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego. <p>W badaniu <i>VISIONARY</i> obecność chorych była obowiązkowa tylko w przypadku wizyt: początkowej⁷ i w 6. miesiącu. Jednak, dla uczestników, którzy zdecydowali się wziąć udział w wizytach okresowych (w</p>		

⁷ pomiary początkowe wszystkich ocenianych w badaniu parametrów rejestrowano w momencie przyjmowania przez chorego miejscowego leczenia PGA lub beta-blokerem, w czasie do 7 dni przed zmianą terapii na TAF+TYM PF. Wartości odnotowywano dla każdego oka osobno (zarówno na wizycie początkowej, jak i podczas wizyt po rozpoczęciu leczenia TAF+TYM PF). W przypadku kiedy dostępne były dane dla obu oczu, do analizy wybierano oko o wyższej, zanotowanej podczas wizyty początkowej, wartości IOP (oko badane)

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>4. i 12. tygodniu trwania badania) dokonano dodatkowej rejestracji danych.</p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu <i>VISIONARY</i> była bezwzględna średnia zmiana IOP w 6. miesiącu w stosunku do wartości początkowej obserwowana po rozpoczęciu leczenia TAF+TYM PF, którą mierzono za pomocą tonometrii aplanacyjnej Goldmanna zgodnie z rutynową praktyką kliniczną.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe oceniane w tym badaniu obejmowały: średnią zmianę IOP w stosunku do wartości początkowej oznaczoną podczas wizyt okresowych (ang. <i>interim</i>) oraz częstość osiągnięcia odpowiedzi na leczenie (odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź).</p> <p>Chorych, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie w badaniu <i>VISIONARY</i> zdefiniowano jako tych, którzy wykazali zmianę wartości IOP w 12 tyg. badania o co najmniej 20% w stosunku do wartości oznaczonej na początku badania. Odsetek respondersów określano podczas wizyt w 4. i 12. tygodniu oraz 6. miesiącu badania.</p> <p>W badaniu <i>VISIONARY</i> w ramach oceny IOP analizowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmianę wartości ciśnienia śródgątkowego; • częstość występowania zmian wartości ciśnienia śródgątkowego. <p>W badaniu <i>VISIONARY</i> dokonano oceny średniej zmiany wartości IOP względem wartości początkowych ogółem oraz z podziałem na podgrupy. Chorych klasyfikowano z uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznania: POAG, OH, NTG lub PEXG; • rodzaju wcześniejszego leczenia: PGA lub beta-bloker; 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanej cząsteczki PGA: LAT, BIM, TRAW i TAF (w obrębie podgrupy chorych stosujących PGA na początku badania); • powodu z jakiego możliwe było ich uczestnictwo w badaniu; • czas podawania interwencji (rano lub wieczorem); • obecność lub braku objawów suchego oka. <p>W badaniu <i>VISIONARY</i> dokonano oceny średniej wartości IOP w 6. miesiącu, ogółem oraz z podziałem na podgrupy: chorych z POAG, chorych z OHT, chorych z NTG oraz chorych z PEXG.</p>		
Profil bezpieczeństwa – ogółem				
Bezpieczeństwo	<p><i>Suzuki 2018, Konstas 2018, Pillunat 2017, Takagi 2016, VISIONARY</i></p>	<p>Profil bezpieczeństwa w badaniu <i>Suzuki 2018</i> oceniono z uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzeń niepożądanych; • zaburzeń powierzchni oka (wartość SPK, oceny stabilności filmu łzowego, oceny przekrwienia oka); • oceny objawów ocznych na podstawie kwestionariusza OSS; • stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych. <p>Profil bezpieczeństwa w badaniu <i>Konstas 2018</i> oceniono z uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzeń niepożądanych. <p>Profil bezpieczeństwa w badaniu <i>Pillunat 2017</i> oceniono z uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przekrwienia spojówek; • barwienia spojówek; • fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki (LIPCOF); • objawów ocznych. 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Profil bezpieczeństwa w badaniu <i>Takagi 2016</i> oceniono z uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkich działań niepożądanych; • działań niepożądanych; • stopnia przekrwienia spojówek; • stopnia barwienia rogówki; • stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych. <p>Profil bezpieczeństwa w badaniu <i>VISIONARY</i> oceniono z uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane; • działania niepożądane, w tym ciężkie działania niepożądane; • przekrwienie spojówek; • barwienie rogówki (CFS); • ocena stabilności filmu łzowego (test Schirmera, TBUT); • objawy oczne; • przestrzeganie przez chorego schematu leczenia w opinii badacza; • tolerancję terapii w opinii chorego. <p>W publikacji <i>Pillunat 2017</i> odnotowane w trakcie trwania badania zdarzenia niepożądane były oceniane jako drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W publikacji <i>Takagi 2016</i> w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, lekarz poddawał ocenie związek przyczynowy ze stosowaniem TAF+TYM. Zdarzenia, dla których nie można było wykluczyć związku ich wystąpienia z przyjmowaniem TAF+TYM zaklasyfikowano jako działania niepożądane (ADR) czyli zdarzenia niepożądane, prawdopodobnie związane z TAF+TYM.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W badaniu <i>Takagi 2016</i> ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla całej populacji chorych biorących udział w badaniu, bez podziału na wyodrębnione w nim grupy chorych.</p> <p>W badaniu <i>VISIONARY</i> zgłaszane zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem były gromadzone i dokumentowane podczas wszystkich wizyt i przez cały okres badania.</p> <p>Według Cochrane Handbook [<i>Higgins 2019</i>] terminologia do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, 		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. 		
Profil bezpieczeństwa – pozostałe oceniane punkty końcowe					
Zaburzenia powierzchni oka	Wartość SPK	<i>Suzuki 2018</i>	<p>Punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo w badaniu <i>Suzuki 2018</i> była zmiana wartości SPK zaobserwowana po 12 tygodniach zastosowanego leczenia względem wartości początkowych.</p> <p>W celu analizy wartość parametru SPK w badaniu <i>Suzuki 2018</i> ocenianą rogówkę podzielono na trzy sektory: górny, środkowy i dolny. Każdy z nich poddano ocenie z wykorzystaniem lampy szczelinowej z zastosowaniem barwnika – fluoresceiny. Oceny wartości</p>	Im wyższa otrzymana liczba punktów tym większa wartość SPK, a w związku z tym niższe bezpieczeństwo terapii.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej wartości SPK.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>dokonano za pomocą 4 stopniowej skali, gdzie uzyskanie poszczególnej ilości punktów (0, 1, 2, i 3) oznaczało odpowiednio: brak SPK w badanym sektorze, obecność SPK w części badanego sektora, obecność SPK w ponad połowie badanego sektora oraz obecność SPK w całym badanym sektorze. Pomiarów dokonywano podczas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszej wyznaczonej w badaniu wizyty (4 tygodnie przed rozpoczęciem badania); • drugiej wyznaczonej w badaniu wizyty (tydzień 0.); • trzeciej wyznaczonej w badaniu wizyty (tydzień 6.); • czwartej wyznaczonej w badaniu wizyty (tydzień 12.). 		
	Ocena stabilności filmu łzowego	<i>Suzuki 2018, VISIONARY</i>	<p>Punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo w badaniu <i>Suzuki 2018</i> badaniu była zmiana czasu przerwania filmu łzowego zaobserwowana po 12 tygodniach zastosowanego leczenia względem wartości początkowych.</p> <p>Określenie czasu przerwania filmu łzowego (TBUT) w badaniu <i>Suzuki 2018</i> służyło ocenie stabilności filmu łzowego. Analiza polegała na pomiarze czasu (w sekundach) jaki upłynął od chwili otwarcia oczu do momentu rozpadu filmu łzowego.</p> <p>Każdego z pomiarów dokonywano 3-krotnie po aplikacji fluoresceiny. Pomiarów dokonywano podczas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszej wyznaczonej w badaniu wizyty (4 tygodnie przed rozpoczęciem badania); • drugiej wyznaczonej w badaniu wizyty (tydzień 0.); • trzeciej wyznaczonej w badaniu wizyty (tydzień 6.); • czwartej wyznaczonej w badaniu wizyty (tydzień 12.). <p>W badaniu <i>VISIONARY</i> w ramach oceny stabilności filmu łzowego analizowano dane dotyczące TBUT oraz wykonano test Schirmera. Pomiarów wartości</p>	<p>Im dłuższy czas przerwania filmu łzowego tym większa stabilność filmu łzowego, a w związku z tym wyższe bezpieczeństwo terapii.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru. Stabilność filmu łzowego jest uważana za jeden z najważniejszych parametrów ponieważ warstwa filmu łzowego jest ważna dla ochrony rogówki [Tsubota 2017], dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena przekrwienia oka		<p>dokonywano podczas wizyty początkowej oraz w czasie wizyty w 6. miesiącu trwania badania, jednakże ocena tych parametrów dozwolona była także jako opcjonalne badania wykonywane podczas wizyt okresowych (w 4. i 12. tygodniu badania).</p> <p>W badaniu <i>VISIONARY</i> zmiana wartości TBUT była oceniana jako drugorzędowy punkt końcowy.</p>		
	Suzuki 2018	<p>Punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo w badaniu <i>Suzuki 2018</i> była zmiana przekrwienia oka zaobserwowana po 12 tygodniach zastosowanego leczenia względem wartości początkowych.</p> <p>Analizy przekrwienia oka w badaniu <i>Suzuki 2018</i> dokonywano na podstawie dowodów fotograficznych. Każdy z nich oceniano za pomocą 4 stopniowej skali. Uzyskanie wartości 0 oznaczało brak przekrwienia, wartości 1 świadczyło o obecności niewielkiego i zlokalizowanego przekrwienia, wartość 2 charakteryzowała obecność łagodnego przekrwienia powieki lub spojówki gałki ocznej, a wartości 3 wskazywała na przekrwienie powieki i/lub spojówki gałki ocznej o ciężkim nasileniu. Pomiarów dokonywano podczas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszej wyznaczonej w badaniu wizyty (4 tygodnie przed rozpoczęciem badania); • drugiej wyznaczonej w badaniu wizyty (tydzień 0.); • trzeciej wyznaczonej w badaniu wizyty (tydzień 6.); • czwartej wyznaczonej w badaniu wizyty (tydzień 12.). 	<p>Im wyższa otrzymana liczba punktów tym większe przekrwienie oka, a w związku z tym niższe bezpieczeństwo terapii.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru.</p> <p>Konsekwencje przekrwienia mogą być niepokojące z co najmniej 2 powodów: może ono wpłynąć na wynik operacji filtracyjnej, a także stanowić problem kosmetyczny dla chorych, prowadzący do nieprzestrzegania przez nich zaleceń terapeutycznych [Feldman 2003], dlatego też, w opinii analityków analizowany parametr jest istotny klinicznie.</p>
Ocena objawów ocznych na podstawie kwestionariusza OSS	Suzuki 2018	<p>W ramach oceny objawów ocznych w badaniu <i>Suzuki 2018</i> analizie poddano występujące w trakcie trwania badania subiektywne objawy oczne takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podrażnienie oka; • ból oka; • uczucie ciała obcego w oku; 	<p>Im wyższa otrzymana liczba punktów w kwestionariuszu OSS tym większe nasilenie objawów ocznych, a w związku z</p>	<p>Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru.</p> <p>Subiektywne objawy oczne takie jak:</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> uczucie dyskomfortu w oku. <p>Do oceny każdego z powyżej wymienionych objawów w publikacji <i>Suzuki 2018</i> chory postęgiwał się 4 stopniową skalą, pozwalającą na ocenę jego nasilenia: 0 – brak występowania objawu ocznego, 1 – niewielkie nasilenie objawu ocznego, 2 – łagodne nasilenie objawu ocznego oraz 3 – umiarkowane do ciężkiego nasilenie objawu ocznego.</p> <p>Ankieta podano chorym do wypełnienia podczas 2 i 3 wizyty (odpowiednio 0. i 6. tydzień badania).</p>	<p>tym niższe bezpieczeństwo terapii.</p>	<p>podrażnienie oka, uczucie ciała obcego w oku i uczucie dyskomfortu w oku są czynnikami wpływającym na przestrzeganie przez chorego zaleceń terapeutycznych, tym samym wpływając na skuteczność terapii [Wong 2018], dlatego też, w opinii analityków analizowane w ramach rozważanego parametru objawy są istotne klinicznie.</p> <p>Ból oka może być pierwszą oznaką nagłego wypadku okulistycznego [Pflipsen 2016], dlatego też, w opinii analityków analizowany parametr jest istotny klinicznie.</p>
Objawy oczne	<i>Pillunat 2017, VISIONARY</i>	<p>W ramach oceny subiektywnych objawów ocznych w badaniach <i>Pillunat 2017</i> i <i>VISIONARY</i> analizie poddano występujące w trakcie trwania badania subiektywne objawy oczne takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> podrażnienie oka; ból oka; uczucie ciała obcego w oku; objawy zespołu suchego oka; świąd oka. 	<p>Im wyższa otrzymana liczba punktów w kwestionariuszu tym większe nasilenie występowania objawów ocznych a w związku tym niższe bezpieczeństwo terapii.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru.</p> <p>Subiektywne objawy oczne takie jak podrażnienie oka i uczucie ciała obcego są kluczowymi czynnikami oddziałującymi na przestrzeganie zaleceń</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Oceny objawów ocznych w badaniu <i>Pillunat 2017</i> dokonano subiektywnie, na podstawie wyników kwestionariusza.</p> <p>W obu badaniach oceny objawów ocznych dokonano za pomocą 4 stopniowej skali, która pozwalała na ocenę nasilenia występowania objawów ocznych: 0 – brak objawów ocznych, 1 – łagodne nasilenie objawów ocznych, 2 – umiarkowane nasilenie objawów ocznych oraz 3 – występowanie objawów ocznych o ciężkim nasileniu.</p> <p>W badaniu, lekarz prosił chorych o ocenę nasilenia objawów ocznych na początku badania, a także podczas ostatniej wizyty (4-16 tydz.).</p> <p>W badaniu <i>Pillunat 2017</i> zmianę wartości nasilenia występowania objawów ocznych uzyskaną po ostatniej wizycie chorego (4-16 tyg.) względem wartości początkowej oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W badaniu <i>VISIONARY</i> stopień nasilenia subiektywnych objawów ocznych był oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W badaniu <i>VISIONARY</i> subiektywne objawy oczne oceniane były podczas każdej wizyty kontrolnej.</p>		<p>terapeutycznych przez chorego, a tym samym na ogólny przebieg leczenia [Wong 2018], dlatego też, w opinii analityków analizowany parametr jest istotny klinicznie.</p> <p>Ból oka może być pierwszą oznaką nagłego wypadku okulistycznego [Pflipsen 2016], dlatego też, w opinii analityków analizowany parametr jest istotny klinicznie.</p> <p>W związku z faktem, iż objawy i zaburzenia widzenia związane z zespołem suchego oka wpływają negatywnie na wykonywanie codziennych czynności oraz na życie społeczne chorych (np. jakość życia) [Shiraishi 2018, Tsubota 2016], w opinii analityków analizowany parametr jest istotny klinicznie.</p> <p>Przewlekły świąd oka może być związany z patologiami okulistycznymi. Objaw ten może wpłynąć negatywnie na jakość</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				życia i snu chorego [Stull 2017], w związku z czym, w opinii analityków analizowany parametr jest istotny klinicznie.
Przekrwienie spojówek	<i>Pillunat 2017, Takagi 2016, VISIONARY</i>	<p>Analizy przekrwienia oka w badaniu <i>Pillunat 2017</i> dokonywano na podstawie znormalizowanych fotografii porównawczych.</p> <p>W badaniu <i>Pillunat 2017</i> zmianę stopnia przekrwienia spojówek uzyskaną po ostatniej wizycie chorego (4-16 tyg.) względem wartości początkowej oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W badaniu <i>VISIONARY</i> przekrwienie spojówek u wszystkich uczestników oceniano podczas wizyty w 6. miesiącu badania i dokonano porównania z wynikiem uzyskanym podczas wizyty początkowej.</p> <p>Raportowanie danych dotyczących przekrwienia spojówek było wymagane podczas każdej odbytej przez chorego wizyty.</p> <p>W badaniu <i>VISIONARY</i> dokonano oceny zmiany stopnia nasilenia przekrwienia spojówek względem wartości początkowych ogółem oraz z podziałem na podgrupy. Chorych klasyfikowano z uwzględnieniem wcześniej przyjmowanej cząsteczki PGA: LAT, BIM, TRAW i TAF (w obrębie podgrupy chorych stosujących PGA na początku badania).</p> <p>W badaniu <i>VISIONARY</i> zmiana przekrwienia spojówek była oceniana jako drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Zarówno w badaniu <i>Pillunat 2017, Takagi 2016</i>, jak i <i>VISIONARY</i> oceny przekrwienia spojówek dokonano za pomocą 4 stopniowej skali. Uzyskanie wartości 0 oznaczało brak przekrwienia spojówek, wartości 1 świadczyły o obecności łagodnego przekrwienia spojówek, wartość 2 charakteryzowała obecność</p>	Im wyższa otrzymana liczba punktów tym większe nasilenie przekrwienia spojówek, a w związku z tym niższe bezpieczeństwo terapii.	<p>Przekrwienie spojówek jest uznawane za istotny klinicznie objaw choroby lub zapalenia oka.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że prawidłowa wartość zaczerwienienia może wynosić od 1,3 do 2,6 U, ważne jest, aby wygląd gałki ocznej przed rozpoczęciem terapii został odnotowany przez lekarza, ponieważ zmiana wyniku zaczerwienienia o 0,4 U lub więcej może okazać się znacząca [Murphy 2007].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		umiarkowanego przekrwienia spojówek, a wartość 3 wskazywała na przekrwienie spojówek o ciężkim nasileniu.		
BCVA	VISIONARY	<p>W badaniu VISIONARY oceny BCVA u wszystkich uczestników dokonywano podczas wizyty w 6. miesiącu badania i porównano z wynikiem uzyskanym podczas wizyty początkowej.</p> <p>Raportowanie danych dotyczących BCVA było wymagane podczas każdej odbytej przez chorego wizyty.</p> <p>Dane dotyczące ostrości widzenia wyrażono w skalach: dziesiętnej (ang. <i>decimal</i>), logMAR lub frakcyjnych (stopa lub metry), zgodnie z praktyką stosowaną w poszczególnych ośrodkach badawczych, które następnie zostały przekonwertowane na skalę dziesiętną przy użyciu odpowiednich wzorów przeliczeniowych.</p> <p>W badaniu VISIONARY zmiana wyniku BCVA była oceniana jako drugorzędowy punkt końcowy.</p>	Im wyższa wartość BCVA w skali dziesiętnej, tym większe bezpieczeństwo leczenia [Bambo 2016].	<p>Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru.</p> <p>W kilku badaniach udowodniono znaczące powiązanie pomiędzy pogorszeniem BCVA, a związaną z widzeniem jakością życia w populacji chorych na jaskrę [Riva 2019].</p> <p>Jako że jakość życia jest istotna klinicznie, w związku z tym, w opinii analityków analizowany parametr jest istotny klinicznie.</p>
Fałdy spojówkowe równoległe do brzegu powieki	Pillunat 2017	<p>Analizy fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki (LIPCOF) w badaniu <i>Pillunat 2017</i> dokonywano na podstawie znormalizowanych fotografii porównawczych.</p> <p>Oceny dokonywano za pomocą 5 stopniowej skali LIPCOF (Grade od 0 do 4), gdzie 0 – brak stale występujących fałdów równoległych do brzegu powieki, LIPCOF 1 – mały fałd (mniejszy niż menisk łzowy) – łagodny zespół suchego oka LIPCOF 2 – wyraźny fałd (większy niż menisk łzowy – umiarkowany zespół suchego oka LIPCOF 3 – duże, mnogie fałdy – zaawansowany zespół suchego oka LIPCOF 4 – duże</p>	Im wyższa otrzymana ocena w skali tym niższe bezpieczeństwo terapii.	<p>Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru.</p> <p>Obecność fałdów jest znacząco powiązana z występowaniem suchego oka (zmniejszona produkcja wydzieliny jest związana z wyższym stopniem nasilenia w skali LIPCOF) [Pult 2015], w związku z tym,</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>fałdy dochodzące do brzegu zewnętrznego powieki – zaawansowany zespół suchego oka [Ambroziak 2008]</p> <p>W badaniu <i>Pillunat 2017</i> zmianę wartości nasilenia fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki uzyskaną po ostatniej wizycie chorego (4-16 tyg.) względem wartości początkowej oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy.</p>		<p>w opinii analityków analizowany parametr jest istotny klinicznie.</p>
Barwienie spojówek	<i>Pillunat 2017</i>	<p>Analizy barwienia spojówek w badaniu <i>Pillunat 2017</i> dokonywano obiektywnie bez porównania do referencyjnych fotografii.</p> <p>W badaniu <i>Pillunat 2017</i> zmianę stopnia barwienia spojówek uzyskaną po ostatniej wizycie chorego (4-16 tyg.) względem wartości początkowej oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W badaniu <i>Pillunat 2017</i> oceny dokonano za pomocą 4 stopniowej skali. Uzyskanie wartości 0 oznaczało brak barwienia spojówek, wartości 1 świadczyło o obecności łagodnego barwienia spojówek, wartość 2 charakteryzowała obecność umiarkowanego barwienia spojówek, a wartości 3 wskazywała na intensywne barwienie spojówek.</p>	<p>Im wyższa otrzymana wartość barwienia spojówek tym niższe bezpieczeństwo terapii.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru.</p> <p>Ocena barwienia spojówek jest sugerowana w celu wykrycia głównych objawów choroby powierzchni oka [Rossi 2014], dlatego też, w opinii analityków analizowany parametr jest istotny klinicznie.</p>
Barwienie rogówki	<i>Takagi 2016, VISIONARY</i>	<p>W badaniu <i>Takagi 2016</i> oceny dokonano za pomocą 4 stopniowej skali. Uzyskanie wartości 0 oznaczało brak barwienia rogówki, wartości 1 świadczyło o obecności łagodnego barwienia rogówki, wartość 2 charakteryzowała obecność umiarkowanego barwienia rogówki, a wartości 3 wskazywała na intensywne barwienie rogówki.</p> <p>W badaniu <i>VISIONARY</i> oceny barwienia rogówki u wszystkich uczestników dokonano podczas wizyty w 6. miesiącu badania i porównano z wynikiem uzyskanym podczas wizyty początkowej.</p> <p>Dane dotyczące rogówkowego barwienia fluoresceiną (CFS) raportowano z wykorzystaniem</p>	<p>Im wyższa otrzymana wartość barwienia rogówki tym niższe bezpieczeństwo terapii.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru.</p> <p>Ocena barwienia rogówki jest sugerowana w celu wykrycia głównych objawów choroby powierzchni oka [Rossi 2014], dlatego też, w opinii analityków analizowany parametr jest istotny klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>oxfordzkiej skali oceny stopnia wybarwienia rogówki (OGS), której wynik mieścił się w zakresie od 0 – V i był zależny od intensywności punktowego barwienia rogówki i spojówki.</p> <p>Skala OGS do oceny stopnia wybarwienia rogówki wykorzystuje tabelę składającą się z szeregu paneli oznaczonych A – E w kolejności rosnącego nasilenia (panele od A do E odpowiadają osiągniętemu przez chorego wynikowi od 0 do V, przy czym uzyskanie 0 oznacza brak wybarwienia, a V oznacza intensywne wybarwienie rogówki). Na każdym wykresie barwienie jest reprezentowane wypunktowanymi kropkami. Liczba kropek wzrasta o 1 jednostkę logarytmiczną pomiędzy panelem A i B oraz o 0,5 jednostki logarytmicznej pomiędzy każdym następnym panelem, począwszy od B do E włącznie. Aby ocenić barwienie, porównuje się panele z wzorem barwienia na odsoniętej powierzchni spojówki i rogówki chorego [Bron 2003].</p> <p>W badaniu <i>VISIONARY</i> zmiana wyniku CFS była oceniana jako drugorzędowy punkt końcowy.</p>		
Stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych	<i>Suzuki 2018, Takagi 2016</i>	<p>Stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych w badaniach <i>Suzuki 2018</i> i <i>Takagi 2016</i> było raportowane przez nich samych.</p> <p>W badaniu <i>Suzuki 2018</i> wskazano, iż odsetek chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych (ang. <i>adherence</i>) dla każdej z grup badanych wynosił powyżej 75%. Raportowania stopnia stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych dokonywano podczas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszej wyznaczonej w badaniu wizyty (4 tygodnie przed rozpoczęciem badania); • drugiej wyznaczonej w badaniu wizyty (tydzień 0.); • trzeciej wyznaczonej w badaniu wizyty (tydzień 6.); • czwartej wyznaczonej w badaniu wizyty (tydzień 12.). 	Im wyższy odsetek chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych, tym większe szanse na powodzenie stosowanej terapii.	W związku z faktem, iż jaskra wymaga ciągłego leczenia, przestrzeganie schematu terapeutycznego jest ważnym czynnikiem wpływającym na pomyślny wynik skuteczności terapii [Wong 2018, Suzuki 2018].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W badaniu <i>Takagi 2016</i> wskazano, iż stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych było ogólnie dobre. Analizie poddano dane dotyczące wyłącznie tych chorych, dla których dostępne były oceny odnoszące się do stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych zarówno przed, jak i po leczeniu TAF+TYM.		
Ocena efektywności terapii w opinii badacza	VISIONARY	W badaniu <i>VISIONARY</i> dokonywano oceny efektywności zastosowanej terapii przez badacza, którą porównano z wynikami otrzymanymi dla wcześniej stosowanej przez chorego monoterapii. Była ona traktowana jako dodatkowy punkt końcowy oceniany w 6. miesiącu trwania badania. Analizy efektywności terapii dokonywano w oparciu o 3 stopniową skalę, w której możliwe było stwierdzenie, że stosowana w badaniu terapia była: bardziej skuteczna względem wcześniejszego leczenia, tak samo skuteczna jak wcześniejsze leczenie lub mniej skuteczna względem wcześniejszego leczenia.	Im częściej występująca odpowiedź „bardziej skuteczna względem wcześniejszego leczenia” odnosząca się do oceny efektywności terapii w opinii badacza tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru. Z uwagi na fakt, iż ocena efektywności terapii w opinii badacza jest istotnym elementem całkowitej oceny zastosowanego leczenia, w opinii analityków analizowany parametr jest istotny klinicznie.
Ocena objawów klinicznych w opinii badacza		W badaniu <i>VISIONARY</i> dokonywano oceny objawów klinicznych przez badacza, którą porównano z wynikami otrzymanymi dla wcześniej stosowanej przez chorego monoterapii. Była ona traktowana jako dodatkowy punkt końcowy oceniany w 6. miesiącu trwania badania. Analizy objawów klinicznych dokonywano w oparciu o 3 stopniową skalę, w której możliwe było stwierdzenie, że podczas stosowanej w badaniu terapii objawy kliniczne były: mniej nasilone względem wcześniejszego leczenia, tak samo nasilone jak w trakcie wcześniejszego leczenia lub bardziej nasilone w porównaniu do wcześniejszego leczenia.	Im częściej występująca odpowiedź „mniej nasilone względem wcześniejszego leczenia” odnosząca się do oceny objawów klinicznych przez badacza, tym lepsze bezpieczeństwo zastosowanej interwencji.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru. Z uwagi na fakt, iż ocena objawów klinicznych w opinii badacza jest istotnym elementem całkowitej oceny zastosowanego leczenia, w opinii analityków analizowany parametr jest istotny klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena przestrzegania przez chorego schematu leczenia w opinii badacza		<p>W badaniu <i>VISIONARY</i> analizowano przestrzeganie przez chorego schematu leczenia oceniane przez badacza, które porównano z wynikami otrzymanymi dla wcześniej stosowanej przez chorego monoterapii. Było ono traktowane jako dodatkowy punkt końcowy oceniany w 6. miesiącu trwania badania.</p> <p>Analizy przestrzegania przez chorego schematu leczenia w opinii badacza dokonywano w oparciu o 3 stopniową skalę, w której możliwe było stwierdzenie, że podczas stosowanej w badaniu terapii przestrzeganie przez chorego schematu leczenia było: lepsze względem wcześniejszego leczenia, takie samo jak w trakcie wcześniejszego leczenia lub gorsze w porównaniu do wcześniejszego leczenia.</p>	<p>Im częściej występująca odpowiedź „lepsze względem wcześniejszego leczenia” odnosząca się do oceny przestrzegania przez chorego schematu leczenia w opinii badacza, tym lepsza skuteczność oraz bezpieczeństwo zastosowanej interwencji.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru.</p> <p>Z uwagi na fakt, iż ocena przestrzegania przez chorego schematu leczenia w opinii badacza jest istotnym elementem całkowitej oceny zastosowanej terapii, w opinii analityków analizowany parametr jest istotny klinicznie.</p>
Ocena tolerancji terapii w opinii chorego		<p>W badaniu <i>VISIONARY</i> analizowano tolerancję terapii w opinii samego chorego, której wyniki przedstawiono dla 4. i 12. tygodnia oraz 6. miesiąca trwania badania.</p> <p>Oceny tej dokonywano za pomocą 4 stopniowej skali, z której chory mógł wybrać właściwą w swoim odczuciu odpowiedź odnoszącą się do stosowanej w badaniu terapii: bardzo dobra tolerancja, dobra tolerancja, wystarczająca tolerancja, niska tolerancja.</p>	<p>Im częściej występująca odpowiedź „bardzo dobra tolerancja” lub „dobra tolerancja” odnosząca się do oceny tolerancji terapii w opinii chorego, tym lepsze bezpieczeństwo zastosowanej interwencji.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru.</p> <p>Z uwagi na fakt, iż ocena tolerancji terapii w opinii chorego jest istotnym elementem całkowitej oceny zastosowanego leczenia, w opinii analityków analizowany parametr jest istotny klinicznie.</p>

3.7.3. Dodatkowe publikacje

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

- ChPL Taptiqom®;
- komunikat URPLW MiPB [URPLW MiPB 2015]
- rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC].

Dodatkowo, na podstawie publikacji EMA 2015 dokonano oceny stosunku korzyści do ryzyka dla analizowanej interwencji.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą badanie kliniczne będące w fazie aktywnej rekrutacji chorych. Badanie przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 12.1.

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków XXXXXXXXXX według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Taptiqom®] 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 12.9);
- w przypadku, kiedy autorzy zaprezentowali wyniki badania w postaci zmiany względem wartości początkowych ekstrahowano wielkość zmiany i p-wartość, natomiast w przypadku, kiedy autorzy nie przedstawili takich danych a zaprezentowali wyłącznie wynik na początku badania i na koniec okresu obserwacji przedstawiano zarówno wartość początkową, jak i końcową wraz z p-wartością dla zmiany wyniku względem wartości początkowej (wyjątkiem była sytuacja, w której autorzy przedstawili dokładną p-wartość umożliwiającą samodzielne obliczenie zmiany względem wartości

początkowych – wtedy przeprowadzano takie obliczenia i ostatecznie przedstawiano wynik w postaci zmiany względem wartości początkowej oraz p-wartość);

- w celu kompleksowej oceny skuteczności analizowanej interwencji dokonano analizy zarówno pomiędzy grupami, jak również przedstawiano dane dotyczące zmiany wyniku względem wartości początkowej w obrębie każdej z grup;
- wyniki z badań randomizowanych prezentowano tylko dla najdłuższych okresów obserwacji z wyjątkiem sytuacji, w których prezentacja wyników w kolejnych punktach czasowych była niezbędna do oceny skuteczności analizowanej interwencji w czasie;
- 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);
- w sytuacji, kiedy dostępne były dane w postaci zarówno liczby zdarzeń, jak również liczby chorych ze zdarzeniem, odstępiono od przedstawiania w tabelach wyników podanych jako liczba zdarzeń;
- 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 z wyjątkiem sytuacji, kiedy autorzy nie przedstawili danych w inny sposób umożliwiający przeprowadzenie wnioskowania o istotności statystycznej uzyskanych wyników;
- w przypadku, kiedy w badaniach zaprezentowano wyniki skuteczności zarówno w populacji docelowej, jak również w pełnej populacji uczestników badania (populacja szersza względem populacji docelowej), przedstawiono dane wyłącznie w populacji docelowej. Z kolei w przypadku wyników bezpieczeństwa, jeśli autorzy nie przedstawili wyników oddzielnie w populacji docelowej, dopuszczono możliwość przedstawienia ich w populacji szerszej niż docelowa.

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *Suzuki 2018* i *Konstas 2018* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku (rozdział 12.8).

W związku z przedstawionym opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników w badaniach *Suzuki 2018* oraz *Konstas 2018* ryzyko błędu związanego z wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

W przypadku błędu wynikającego ze znajomości selekcji ryzyko oceniono jako niejasne. W badaniu *Suzuki 2018* wynikało to z powodu braku opisu metody ukrycia kodu randomizacji, pomimo przedstawienia opisu losowego przydziału do grup (niskie ryzyko). Z kolei w badaniu *Konstas 2018* przyczyną był brak opisu losowego przydziału do grup oraz brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.

Ryzyko występowania błędów systematycznych związanych ze znajomością interwencji, oceną punktów końcowych oraz innych rodzajów błędów określono jako wysokie z uwagi na brak zastosowania zaślepienia w badaniu *Suzuki 2018* oraz brak zastosowania zaślepienia badanych chorych w badaniu *Konstas 2018*.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędów systematycznego wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędów	Badanie	Ocena ryzyka błędów
	<i>Suzuki 2018</i>		<i>Konstas 2018</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6) w stosunku 1:1 do grup TAF+TYM lub LAT+TYM przy użyciu internetowego, automatycznego systemu randomizacji.	Niskie ryzyko błędów	Randomizacja została przeprowadzona jednak brak jest opisu metody randomizacji.	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)	Badanie otwarte	Wysokie ryzyko błędów	Badanie zaślepienie jedynie względem badacza.	Wysokie ryzyko błędów

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Suzuki 2018</i>		<i>Konstas 2018</i>	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie otwarte	Wysokie ryzyko błędu	Badanie zaślepienie jedynie względem badacza.	Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT. Utrata chorych z badania, a także poszczególne przyczyny ich utraty zostały przedstawione.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Badanie otwarte	Wysokie ryzyko błędu	Badanie zaślepienie jedynie względem badacza.	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. zmiana IOP) 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.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
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. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

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

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe

w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

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

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją 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 leczonej ocenianą interwencją 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 ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

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.

4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF+TYM względem LAT+TYM na podstawie badania randomizowanego *Suzuki 2018*

4.1. Ocena skuteczności

Ocena skuteczności produktu złożonego TAF+TYM względem produktu złożonego LAT+TYM została wykonana w oparciu o wyniki badania randomizowanego *Suzuki 2018*.

W ramach analizy skuteczności w analizowanej publikacji dokonano oceny wartości IOP po 12 tygodniach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1.1. Ciśnienie śródgałkowe

Pomiaru ciśnienia śródgałkowego dokonywano z wykorzystaniem tonometrii aplanacyjnej Goldmanna, trzykrotnie w każdym punkcie czasowym oceny, tj. podczas:

- pierwszej wyznaczonej w badaniu wizyty;
- drugiej wyznaczonej w badaniu wizyty (przed i po 4-6 godzinach od podania kropli do oczu),
- trzeciej wyznaczonej w badaniu wizyty (przed podaniem kropli do oczu),
- czwartej wyznaczonej w badaniu wizyty (przed i po 4-6 godzinach od podania kropli do oczu).

Wyniki przedstawione w poniższej tabeli odzwierciedlają zmianę wartości IOP po 12 tygodniach względem wartości początkowej dla pomiaru dokonanego przed ponownym zakropieniem oraz 4-6 godzin po zakropieniu oczu.

Wyniki dotyczące średnich zmian wartości IOP uzyskane w randomizowanym badaniu *Suzuki 2018* wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami TAF+TYM oraz LAT+TYM w czasie 12 tygodni niezależnie od sposobu raportowania wyników, tj. najmniejszej wartości pomiaru przed podaniem kolejnej dawki leku oraz dla wartości uzyskanych po 4-6 godzinach od zakropienia oczu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Zmiana wartości IOP względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TAF+TYM		LAT+TYM		MD (95% CI)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Średnia zmiana wartości IOP po 12 tyg. względem wartości początkowych [mmHg]								
Suzuki 2018	Ciśnienie śródgałkowe	12 (wartość min.)	-0,57 (1,84)	58	-0,80 (1,39)	51	0,23 (-0,38; 0,84)	NIE p=0,465
		12 (pomiar 4-6h po podaniu leku)	-0,31 (1,86)	58	0,07 (1,51)	51	-0,38 (-1,01; 0,25)	NIE p=0,245

*p-wartości wskazano na podstawie informacji podanych przez autorów publikacji

Nie uzyskano również znamienych statystycznie różnic pomiędzy TAF+TYM i LAT+TYM w przypadku oceny średnich wartości IOP uzyskanych po 12 tygodniach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Średnia wartość IOP dla porównania TAF+TYM względem LAT+TYM

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TAF+TYM		LAT+TYM		MD (95% CI)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Średnia wartość IOP [mmHg]								
Suzuki 2018	Ciśnienie śródgałkowe	12 (wartość min.)	16,8 (2,1)	58	16,4 (1,8)	51	0,40 (-0,33; 1,13)	NIE
		12 (pomiar 4-6h po podaniu leku)	15,8 (2,4)	58	15,6 (2,3)	51	0,20 (-0,68; 1,08)	NIE

*na podstawie informacji przedstawionej przez autorów badania

4.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa TAF+TYM względem LAT+TYM została wykonana na podstawie wyników badania randomizowanego *Suzuki 2018*.

W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane;
- zaburzenia powierzchni oka:
 - wartość SPK;
 - stabilność filmu łzowego;

- przekrwienie oka;
- ocena objawów ocznych na podstawie kwestionariusza OSS:
 - podrażnienie oka;
 - ból oka;
 - uczucie ciała obcego w oku;
 - dyskomfortu w oku;
- stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.2.1. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane odnotowano w badaniu *Suzuki 2018* łącznie u 14 chorych, spośród których 6 (10,0%) stanowili chorzy z grupy TAF+TYM a 8 (14,5%) stanowili chorzy z grupy kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie.

U żadnego chorego nie odnotowano ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz niespodziewanego zdarzenia niepożądanego. Z kolei działania niepożądane stwierdzono u 2 chorych z grupy TAF+TYM oraz żadnego chorego z grupy kontrolnej. Zaobserwowana różnica również nie była istotna statystycznie. Co więcej, żadne z działań niepożądanych nie spowodowało przerwania stosowanej terapii i wszystkie ustąpiły w czasie leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania TAF+TYM względem LAT+TYM

Badanie	Punkt końcowy		OBS [tyg.]	TAF+TYM		LAT+TYM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Suzuki 2018	Zdarzenia niepożądane ogółem		12	6 (10,0)	60	8 (14,5)	55	0,65 (0,21; 2,02)	-0,05 (-0,17; 0,07)	NIE
	Ciężkie zdarzenia niepożądane			0 (0,0)	60	0 (0,0)	55	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
	Niespodziewane zdarzenia niepożądane			0 (0,0)	60	0 (0,0)	55	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
	Działania niepożądane*	Ogółem		2 (3,3)	60	0 (0,0)	55	6,91 (0,43; 112,20)	0,03 (-0,02; 0,09)	NIE
		Tępe uczucie w oku (ang. dull)		1 (1,7)	60	0 (0,0)	55	6,80 (0,13; 343,88)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
		SPK		1 (1,7)	60	0 (0,0)	55	6,80 (0,13; 343,88)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE

*żadne z nich nie doprowadziło do przerwania leczenia i wszystkie ustąpiły wraz z trwającym leczeniem

4.2.2. Ocena zaburzeń powierzchni oka

W ramach oceny bezpieczeństwa analizie poddano występujące w trakcie trwania badania zaburzenia powierzchni oka, wyrażone za pomocą parametrów takich jak:

- wartość SPK;
- stabilność filmu łzowego;
- przekrwienie oka.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.2.2.1. Wartość SPK

W celu umożliwienia analizy wartość parametru SPK⁸, rogówkę podzielono na trzy sektory (górną, środkową i dolną). Każdy z nich oceniono (z wykorzystaniem fluoresceiny) za pomocą 4 stopniowej skali, gdzie uzyskanie 0 punktów oznacza – brak SPK w badanym sektorze, 1 – obecność SPK w części badanego sektora, 2 – obecność SPK w ponad połowie badanego sektora oraz 3 – obecność SPK w całym badanym sektorze rogówki.

⁸ ang. *superficial punctate keratopathy* - powierzchowne punktowate zapalenie rogówki

Wyniki analizy wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Należy jednak zwrócić uwagę, że odnotowano istotną statystycznie redukcję wartości SPK ogółem oraz wartości SPK w sektorze dolnym rogówki w grupie chorych poddanych terapii produktem TAF+TYM. Redukcja wartości odnotowanych w grupie kontrolnej nie uzyskała znamienności statystycznej, dla porównania względem wartości początkowych.

Szczegółowe zestawienie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Średnia zmiana wartości SPK po 12 tygodniach względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TAF+TYM		LAT+TYM		MD (95% CI)	IS**	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N*			
Wartość SPK (0-3)									
Suzuki 2018	Wartość SPK (0-3)	12	Wynik ogółem	-0,2 (0,7)***	58	-0,2 (1,1)^	50	0,00 (-0,35; 0,35)	NIE p=0,240
			Sektor górny rogówki	0,0 (0,2)^^	58	0,0 (0,3)^^^	50	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE p=0,461
			Sektor środkowy rogówki	-0,1 (0,4)#	58	-0,2 (0,7)##	50	0,10 (-0,12; 0,32)	NIE p=0,416
			Sektor dolny rogówki	-0,2 (0,5)###	58	0,0 (0,6)&	50	-0,20 (-0,41; 0,01)	NIE p=0,085

*brak danych dla jednego chorego w grupie LAT+TYM - zostały one wykluczone z analizy wartości SPK, TBUT i oceny przekrwienia, ponieważ chory ten dodatkowo stosował hialuronian sodu i diquafosol sodu w trakcie trwania badania

**p-wartość podana przez autorów publikacji dla testu Wilcozona dla grup niezależnych

***p-wartość dla redukcji wartości SPK w grupie TAF+TYM względem wartości początkowych wyniosła 0,007 (test Wilcozona dla grup zależnych)

^p-wartość dla redukcji wartości SPK w grupie LAT+TYM względem wartości początkowych wyniosła 0,281 (test Wilcozona dla grup zależnych)

^^p-wartość dla redukcji wartości SPK w grupie TAF+TYM względem wartości początkowych wyniosła 0,5 (test Wilcozona dla grup zależnych)

^^^p-wartość dla redukcji wartości SPK w grupie LAT+TYM względem wartości początkowych wyniosła 1,0 (test Wilcozona dla grup zależnych)

#p-wartość dla redukcji wartości SPK w grupie TAF+TYM względem wartości początkowych wyniosła 0,549 (test Wilcozona dla grup zależnych)

##p-wartość dla redukcji wartości SPK w grupie LAT+TYM względem wartości początkowych wyniosła 0,124 (test Wilcozona dla grup zależnych)

###p-wartość dla redukcji wartości SPK w grupie TAF+TYM względem wartości początkowych wyniosła 0,035 (test Wilcozona dla grup zależnych)

&p-wartość dla redukcji wartości SPK w grupie LAT+TYM względem wartości początkowych wyniosła 1,0 (test Wilcozona dla grup zależnych)

4.2.2.2. Ocena stabilności filmu łzowego

Stabilność filmu łzowego oceniano poprzez pomiar czasu (w sekundach) jaki upłynął od chwili otwarcia oczu do momentu rozpadu filmu łzowego (TBUT). Każdy z przedstawionych w publikacji wyników jest średnią uzyskaną z 3 pomiarów dokonanych po aplikacji fluoresceiny.

Wyniki dotyczące średniej zmiany wartości czasu przerywania filmu łzowego uzyskane po 12 tygodniach leczenia wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami TAF+TYM i LAT+TYM. Analiza w obrębie grup nie wykazała znamiennej statystycznie zmiany wyniku po 12 tygodniach względem wartości początkowej zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej.

Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Średnia zmiana czasu przerywania filmu łzowego po 12 tygodniach względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TAF+TYM		LAT+TYM		MD (95% CI)	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N*		
Średnia zmiana czasu przerywania filmu łzowego [s]								
<i>Suzuki 2018</i>	Ocena stabilności filmu łzowego	12	0,19 (2,09)***	58	-0,28 (2,36)^	50	0,47 (-0,38; 1,32)	NIE p=0,274

*brak danych dla jednego chorego w grupie LAT+TYM – dane jednego chorego w tej w grupie zostały wykluczone z analizy wartości SPK, TBUT i oceny przekrwienia, ponieważ chory ten dodatkowo stosował hialuronian sodu i diquafosol sodu w trakcie trwania badania

**wartość podana przez autorów publikacji dla testu t-Studenta

***p-wartość dla średniej redukcji czasu przerywania filmu łzowego w grupie TAF+TYM względem wartości początkowych wyniosła 0,501 (test t-Studenta)

^p-wartość dla średniej redukcji czasu przerywania filmu łzowego w grupie LAT+TYM względem wartości początkowych wyniosła 0,398 (test t-Studenta)

4.2.2.3. Ocena przekrwienia oka

Analizy przekrwienia oka dokonywano na podstawie dowodów fotograficznych, które oceniano za pomocą 4 stopniowej skali, w której uzyskanie wartości 0 oznaczało brak przekrwienia, wartości 1 świadczyło o obecności niewielkiego i zlokalizowanego przekrwienia, wartość 2 charakteryzowała obecność łagodnego przekrwienia powieki lub spojówki gałki ocznej, a wartości 3 wskazywała na przekrwienie powieki i/lub spojówki gałki ocznej o ciężkim nasileniu.

Wyniki dotyczące średnich zmian stopnia przekrwienia oka uzyskane po 12 tygodniach stosowania terapii wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami TAF+TYM i LAT+TYM. Analiza statystyczna przeprowadzona w obrębie grup również nie

wskazała na istotne statystycznie zmiany wyników względem wartości początkowych zarówno w grupie TAF+TYM, jak i w grupie kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Średnia zmiana stopnia przekrwienia oka po 12 tygodniach względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TAF+TYM		LAT+TYM		MD (95% CI)	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N*		
Ocena przekrwienia oka (0-3)								
<i>Suzuki 2018</i>	Średnia zmiana stopnia przekrwienia oka (0-3)	12	0,1 (0,3)***	58	0,0 (0,3)^	50	0,10 (-0,01; 0,21)	NIE p=0,445

*brak danych dla jednego chorego w grupie LAT+TYM - dane zostały wykluczone z analizy wartości SPK, TBUT i oceny przekrwienia, ponieważ chory ten dodatkowo stosował hialuronian sodu i diquafosol sodu w trakcie trwania badania

**wartość podana przez autorów publikacji dla testu Wilcozona dla grup niezależnych

***p-wartość dla średniej zmiany stopnia przekrwienia oka w grupie TAF+TYM względem wartości początkowych wyniosła 0,453 (test Wilcozona dla grup zależnych)

^p-wartość dla średniej zmiany stopnia przekrwienia oka w grupie LAT+TYM względem wartości początkowych wyniosła 1,0 (test Wilcozona dla grup zależnych)

4.2.3. Ocena objawów ocznych na podstawie kwestionariusza OSS

W 6 tygodniu badania w ramach oceny bezpieczeństwa analizie poddano występujące w trakcie trwania badania subiektywne objawy oczne takie jak:

- podrażnienie oka;
- ból oka;
- uczucie ciała obcego w oku;
- uczucie dyskomfortu w oku.

Oceny tej dokonano za pomocą kwestionariusza objawów ocznych (OSS, ang. *ocular symptom scores*), który chorzy wypełniali podczas 2 i 3 wizyty (odpowiednio 0 i 6 tydzień badania). Składał się on z 4 stopniowej skali, pozwalającej ocenić nasilenie danego objawu: 0 – brak objawu, 1 – niewielkie nasilenie objawu, 2 – łagodne nasilenie objawu oraz 3 – umiarkowane do ciężkiego nasilenie objawu.

Wyniki analizy wskazują na znamienne statystycznie niższe wartości w skali oceny podrażnienia oka oraz bólu oka w grupie TAF+TYM w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej uzyskane w czasie 6 tygodni względem wartości początkowych.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny uczucia ciała obcego w oku oraz uczucia dyskomfortu w oku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Średnia zmiana wartości podrażnienia oka po 6 tygodniach względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TAF+TYM		LAT+TYM		MD (95% CI)	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N*		
Ocena objawów ocznych na podstawie kwestionariusza OSS (0-3)								
<i>Suzuki 2018</i>	Podrażnienie oka	6	-0,8 (0,9)	58	-0,2 (0,8)	50	-0,60 (-0,92; -0,28)	TAK p<0,001
	Ból oka		-0,2 (0,5)	58	0,0 (0,5)	50	-0,20 (-0,39; -0,01)	TAK p=0,046
	Uczucie ciała obcego w oku		0,0 (0,5)	58	0,1 (0,7)	50	-0,10 (-0,33; 0,13)	NIE p=0,182
	Uczucie dyskomfortu w oku		-0,1 (0,7)	58	0,0 (0,9)	50	-0,10 (-0,41; 0,21)	NIE p=0,978

*brak danych dla jednego chorego w grupie LAT+TYM - dane jednego chorego w tej w grupie zostały wykluczone z oceny objawów ocznych, ponieważ chory ten dodatkowo stosował hialuronian sodu i diquafosol sodu w trakcie trwania badania

**p-wartość podana przez autorów publikacji dla testu Wilcozona dla grup zależnych

4.2.4. Stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych

Stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych było raportowane przez nich samych na każdej wyznaczonej wizycie.

W badaniu *Suzuki 2018* wskazano, iż odsetek chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*) w obydwu grupach wynosił powyżej 75%. Autorzy badania nie wskazali precyzyjnych odsetków chorych oddzielnie dla grupy badanej i kontrolnej.

5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF+TYM (rano) oraz TAF+TYM (wieczorem) na podstawie badania randomizowanego *Konstas 2018*

Celem badania *Konstas 2018* była ocena 24-godzinnej skuteczności stosowania TAF+TYM (rano) w porównaniu z przyjmowaniem TAF+TYM (wieczór) w populacji chorych na OAG, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w trakcie leczenia LAT w monoterapii.

W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki uzyskane po randomizacji dotyczące porównania grup TAF+TYM (rano) i TAF+TYM (wieczór). Latanoprost stosowany u chorych przed randomizacją nie stanowił w niniejszej analizie komparatora dla analizowanej interwencji.

5.1. Ocena skuteczności

W ramach oceny skuteczności w analizowanej publikacji dokonano analizy ciśnienia śródgałkowego w czasie 24 godzin.

Należy podkreślić, iż wyniki przedstawione w poniższych podrozdziałach należy interpretować nie tylko na poziomie istnienia bądź braku różnic pomiędzy grupami, ale również zwrócić uwagę na fakt, że terapia TAF+TYM była skuteczna niezależnie od tego czy lek stosowany był rano czy wieczór. Tak więc wyniki uzyskane z badania *Konstas 2018* pozwalają na uzupełnienie wnioskowania o skuteczności analizowanej interwencji o informację bardzo istotną dla praktyki klinicznej leczenia jaskry, tj. o tym czy i która pora dnia, w której chorzy zakraplają oczy wpływa na zwiększenie skuteczności leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1.1. Ciśnienie śródgałkowe

W celu oceny zmian dobowych ciśnienia śródgałkowego w badaniu *Konstas 2018* zaprezentowano wyniki dla następujących punktów końcowych:

- wartość ciśnienia śródgałkowego w wyznaczonych punktach czasowych;
- wartość ciśnienia śródgałkowego w czasie 24 godzin;
- maksymalna i minimalna wartość ciśnienia śródgałkowego;
- fluktuacje dobowe ciśnienia śródgałkowego;
- wartości ciśnienia śródgałkowego w ciągu dnia i w nocy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

5.1.1.1. Wartość ciśnienia śródgałkowego w wyznaczonych punktach czasowych

Każdy z przedstawionych w publikacji wyników jest wartością otrzymaną po dokonaniu pomiarów IOP z wykorzystaniem tonometrii aplanacyjnej Goldmanna w pozycji siedzącej (o

godzinie 10:00, 14:00, 18:00 i 22:00) i tonometrii Perkinsa w pozycji leżącej na plecach (o godzinie 02:00 i 06:00).

Wieczorne dawkowanie TAF+TYM okazało się być bardziej skuteczne niż dawkowanie poranne. Zapewniało ono znacznie niższe wartości IOP w czterech punktach czasowych między godziną 06:00 a 18:00. Jedynie w przypadku pomiarów uzyskanych dla dwóch punktów nocnych o godzinie 22:00, 02:00 nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między wieczornym a porannym dawkowaniem TAF+TYM – dla pozostałych punktów czasowych różnica ta była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Wartość IOP w poszczególnych punktach czasowych dla porównania TAF+TYM (rano) względem TAF+TYM (wieczór)

Badanie	Punkt końcowy	OBS [punkt czasowy]	TAF+TYM (rano)		TAF+TYM (wieczór)		MD* (95% CI)**	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wartość IOP w poszczególnych punktach czasowych [mmHg]								
<i>Konstas 2018</i>	Ciśnienie śródgałkowe	6:00	19,3 (2,22)	21	18,3 (2,37)	21	0,96 (0,49; 1,42)	TAK p<0,001
		10:00	19,7 (2,55)		18,3 (2,19)		1,37 (1,00; 1,73)	TAK p<0,001
		14:00	19,6 (2,98)		18,3 (2,39)		1,35 (0,74; 1,96)	TAK p<0,001
		18:00	18,9 (2,61)		18,2 (2,79)		0,62 (0,18; 1,06)	TAK p=0,007
		22:00	18,1 (2,16)		18,3 (2,18)		-0,20 (-0,71; 0,31)	NIE p=0,440
		2:00	18,6 (2,23)		19,1 (2,09)		-0,49 (-1,01; 0,03)	NIE p=0,063

*wartość średniej różnicy obserwowanej pomiędzy dawkami TAF+TYM podawanymi rano i wieczorem skorygowana o okres oraz efekt przeniesienia efektu klinicznego

**MD (95%CI) oraz p-wartość podana przez autorów publikacji (z uwzględnieniem poprawki Bonferroniego)

5.1.1.2. Wartość ciśnienia śródgałkowego w czasie 24 godzin

Wyniki dotyczące średnich wartości IOP uzyskane w randomizowanym badaniu *Konstas 2018* wskazują na istotne statystycznie różnice pomiędzy stosowaniem TAF+TYM (rano) i TAF+TYM (wieczór) po 24 godzinnym okresie obserwacji. Wyższe średnie wartości IOP uzyskano w grupie stosującej TAF+TYM rano. Zatem wieczorne dawkowanie TAF+TYM było

bardziej skuteczne niż dawkowanie poranne zapewniając lepszą średnią 24-godzinną kontrolę IOP w porównaniu do chorych, którzy przyjmowali preparat rano.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Średnia wartość IOP dla porównania TAF+TYM (rano) względem TAF+TYM (wieczór)

Badanie	Punkt końcowy	OBS [godz.]	TAF+TYM (rano)		TAF+TYM (wieczór)		MD* (95% CI)**	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Średnia wartość IOP w czasie 24 godzin [mmHg]								
<i>Konstas 2018</i>	Ciśnienie śródgałkowe	24	19,0 (2,01)	21	18,4 (2,03)	21	0,60 (0,37; 0,83)	TAK p<0,001

*wartość średniej różnicy obserwowanej pomiędzy dawkami TAF+TYM podawanymi rano i wieczorem skorygowana o okres oraz efekt przeniesienia efektu klinicznego

**MD (95%CI) oraz p-wartość podana przez autorów publikacji

5.1.1.3. Maksymalna i minimalna wartość ciśnienia śródgałkowego

Wieczne dawkowanie TAF+TYM było bardziej skuteczne niż dawkowanie poranne. W wyniku dawkowania wieczornego uzyskiwano niższe wartości maksymalnych IOP. W przypadku średniego minimalnego 24-godzinnego IOP nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między wieczornym a porannym dawkowaniem TAF+TYM.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Średnia maksymalna i minimalna wartość IOP dla porównania TAF+TYM (rano) względem TAF+TYM (wieczór)

Badanie	Punkt końcowy	OBS [godz.]	TAF+TYM (rano)		TAF+TYM (wieczór)		MD* (95% CI)**	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Średnie maksymalne i minimalne IOP [mmHg]								
<i>Konstas 2018</i>	Maksymalne ciśnienie śródgałkowe	24	21,3 (2,07)	21	20,1 (2,20)	21	1,22 (0,85; 1,58)	TAK p<0,001
	Minimalne ciśnienie śródgałkowe	24	17,0 (1,94)	21	16,9 (1,92)	21	0,13 (-0,21; 0,47)	NIE p=0,441

*wartość średniej różnicy obserwowanej pomiędzy dawkami TAF+TYM podawanymi rano i wieczorem skorygowana o okres oraz efekt przeniesienia efektu klinicznego

**MD (95%CI) oraz p-wartość podana przez autorów publikacji

5.1.1.4. Fluktuacje dobowe ciśnienia śródgałkowego

Dawkowanie wieczorne było również bardziej skuteczne niż poranne ze względu na zaobserwowaną mniejszą fluktuację wartości IOP w ciągu doby. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Średnie fluktuacje dobowe ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF+TYM (rano) względem TAF+TYM (wieczór)

Badanie	Punkt końcowy	OBS [godz.]	TAF+TYM (rano)		TAF+TYM (wieczór)		MD* (95% CI)**	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Średnie fluktuacje dobowe ciśnienia śródgałkowego [mmHg]								
<i>Konstas 2018</i>	Fluktuacje dobowe ciśnienia śródgałkowego	24	4,3 (1,33)	21	3,2 (1,01)	21	1,09 (0,62; 1,56)	TAK p<0,001

*wartość średniej różnicy obserwowanej pomiędzy dawkami TAF+TYM podawanymi rano i wieczorem skorygowana o okres oraz efekt przeniesienia efektu klinicznego

**MD (95%CI) oraz p-wartość podana przez autorów publikacji

5.1.1.5. Wartości ciśnienia śródgałkowego w ciągu dnia i w nocy

Wieczorne dawkowanie TAF+TYM było bardziej skuteczne niż dawkowanie poranne. W grupie chorych, którzy stosowali lek wieczór stwierdzono istotnie statystycznie niższe średnie wartości IOP w porównaniu z tymi, którzy stosowali TAF+TYM rano.

W przypadku średniego IOP ocenianego w nocy nie stwierdzono istotnej różnicy między wieczornym a porannym dawkowaniem TAF+TYM.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Średnia wartość IOP w ciągu dnia i w ciągu nocy dla porównania TAF+TYM (rano) względem TAF+TYM (wieczór)

Badanie	Punkt końcowy	OBS [godz.]	TAF+TYM (rano)		TAF+TYM (wieczór)		MD* (95% CI)**	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Średnie IOP w dzień i w nocy [mmHg]								

Badanie	Punkt końcowy	OBS [godz.]	TAF+TYM (rano)		TAF+TYM (wieczór)		MD* (95% CI)**	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Konstas 2018</i>	Ciśnienie śródgałkowe w dzień	24	19,4 (2,38)	21	18,3 (2,26)	21	1,11 (0,84; 1,39)	TAK p<0,001
<i>Konstas 2018</i>	Ciśnienie śródgałkowe w nocy	24	18,7 (1,94)	21	18,6 (1,98)	21	0,09 (-0,27; 0,45)	NIE p=0,623

*wartość średniej różnicy obserwowanej pomiędzy dawkami TAF+TYM podawanymi rano i wieczorem skorygowana o okres oraz efekt przeniesienia efektu klinicznego

**MD (95%CI) oraz p-wartość podana przez autorów publikacji

5.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa w randomizowanym badaniu *Konstas 2018* została przedstawiona łącznie dla obu grup chorych stosujących TAF+TYM, bez podziału na porę dnia, w której lek był stosowany.

W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu oceniano zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.2.1. Zdarzenia niepożądane

W analizowanej publikacji zaobserwowano występowanie zdarzeń niepożądanych u 30 (71,4%) chorych.

Najczęściej obserwowano wśród chorych występowanie takich zdarzeń jak uczucie suchego oka (14,3% chorych), uczucie ciała obcego w oku (11,9% chorych) oraz uczucie klucia w oku (9,5% chorych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla TAF+TYM (łącznie dla obu grup)

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TAF+TYM		
			n (%)	N	
Zdarzenia niepożądane ogółem					
<i>Konstas 2018</i>	Zdarzenie niepożądane ogółem*	Ogółem	26 (± 4 tyg.)**	30 (71,4)	42

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TAF+TYM		
			n (%)	N	
Zdarzenia niepożądane inne niż związane z narządem wzroku					
<i>Konstas 2018</i>	Zdarzenie niepożądane inne niż związane z narządem wzroku	Ból głowy	26 (± 4 tyg.)**	1 (2,4)	42
		Zawroty głowy		1 (2,4)	
		Zmęczenie		1 (2,4)	
Zdarzenia niepożądane związane z narządem wzroku					
<i>Konstas 2018</i>	Zdarzenie niepożądane związane z narządem wzroku	Uczucie suchego oka	26 (± 4 tyg.)**	6 (14,3)	42
		Uczucie ciała obcego w oku		5 (11,9)	
		Uczucie klucia w oku		4 (9,5)	
		Przekrwienie oka		3 (7,1)	
		SPK		3 (7,1)	
		Hiperchromia tęczówki		2 (4,8)	
		Nadmierne owłosienie wokół oczu		2 (4,8)	
		Niewyraźne widzenie		2 (4,8)	
		Uczucie pieczenia w oku		1 (2,4)	
		Uczucie swędzenia w oku		1 (2,4)	
		Zapalenie skóry		1 (2,4)	
		Ciemnienie skóry powiek		0 (0,0)	
		Dyskomfort w oku		0 (0,0)	
		Fluktuacyjne zaburzenia widzenia		0 (0,0)	
		Łzawienie		0 (0,0)	
		Zapalenie powiek		0 (0,0)	
Zmęczenie oczu	0 (0,0)				

*niektórzy chorzy doświadczyli wielu zdarzeń niepożądanych

**okres obserwacji obejmuje łącznie 3 miesiące (± 2 tyg.) leczenia TAF+TYM rano oraz TAF+TYM wieczorem oraz 3 miesiące (± 2 tyg.) leczenia TAF+TYM wieczorem i TAF+TYM rano (w celu zachowania spójności okres przeliczono na tygodnie)

6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF+TYM na podstawie badań obserwacyjnych

Analizy skuteczności i bezpieczeństwa TAF+TYM dokonano na podstawie wyników badań obserwacyjnych *Pillunat 2017*, *Takagi 2016* oraz *VISIONARY*.

Badanie *Pillunat 2017* było otwarte, prospektywne i jednoramienne. Populację badaną stanowiły osoby ze stwierdzoną jaskrą lub nadciśnieniem ocznym rasy kaukaskiej. Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania i stosujący TAF+TYM zostali przydzieleni do jednej z następujących grup, w oparciu o wcześniejsze leczenie bądź jego brak:

- chorzy wcześniej nieleczeni (ang. *naive*) – brak wcześniejszego leczenia lub leków towarzyszących;
- chorzy leczeni agonistami alfa-2;
- chorzy leczeni beta-blokerami;
- chorzy leczeni PGA;
- chorzy leczeni inhibitorami anhidrazy węglanowej;
- chorzy leczeni parasympatykomimetykami (miotykami).

Jako że chorzy wcześniej nieleczeni przeciwjaskrowo nie stanowią populacji docelowej, w ramach niniejszej analizy odstąpiono od przedstawiania wyników dla tej grupy chorych.

Okres obserwacji w badaniu *Pillunat 2017* wynosił 4-16 tygodni.

Badanie *Takagi 2016* było prospektywnym, post-marketingowym i jednoramiennym badaniem, w którym dokonano analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TAF+TYM w populacji azjatyckiej z jaskrą lub nadciśnieniem ocznym. Włączonych do badania chorych podzielono na 3 podgrupy, ze względu na uprzednio i jednocześnie stosowane leki:

- chorzy niczym wcześniej nieleczeni (ang. *naive*) – brak wcześniejszego leczenia lub leków towarzyszących;
- chorzy, u których dokonano zmiany terapii (ang. *switched*) – zmiana na terapię TAF+TYM po wcześniejszym leczeniu co najmniej 1 lekiem,
- chorzy przyjmujący leczenie skojarzone (ang. *concomitant*) – dodanie do stosowanej obecnie terapii TAF+TYM lub zmiana stosowanej terapii na TAF+TYM w skojarzeniu z innymi lekami przeciwjaskrowymi.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla chorych wcześniej leczonych co najmniej jednym lekiem przeciwjaskrowym, u których dokonano zmiany terapii na produkt złożony TAF+TYM.

Okres obserwacji w badaniu wynosił 3 miesiące (w przeliczeniu około 12,9 tygodnia).

Badanie *VISIONARY* jest badaniem obserwacyjnym, jednoramiennym, w którym większość uczestników stanowili chorzy na OAG i OH. Uczestnicy badania po zakończeniu leczenia PGA lub beta-blokerem rozpoczęli terapię z zastosowaniem TAF+TYM bez środka konserwującego. Jest to badanie o najdłuższym okresie obserwacji – 26 tygodni.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

6.1. Ocena skuteczności

Ocena skuteczności produktu złożonego TAF+TYM została wykonana w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych *Pillunat 2017*, *Takagi 2016* oraz *VISIONARY*.

We wszystkich wskazanych powyżej badaniach w ramach oceny skuteczności TAF+TYM analizie poddano ciśnienie śródgałkowe.

Wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale

6.1.1. Ciśnienie śródgałkowe

6.1.1.1. Zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego

W celu kompleksowego przedstawienia wyników badania *Takagi 2016* w czasie przedstawiono je dla kolejnych trzech okresów obserwacji. Analiza wyników badania przeprowadzona dla grupy chorych, u których dokonano zmiany dotychczasowej terapii na produkt złożony TAF+TYM wykazała, że rozpoczęcie terapii analizowaną interwencją jest związane z występowaniem znamiennej statystycznie redukcji średnich wartości IOP dla każdego z uwzględnionych okresów obserwacji względem wartości początkowej.

Istotność statystyczną wykazano zarówno dla chorych ogółem, jak również dla zmian wartości IOP z uwzględnieniem wcześniej przyjmowanych leków w większości z analizowanych podgrup i okresów obserwacji. Należy jednak podkreślić, że w grupach, w których redukcja nie

była znamieną statystycznie również zaobserwowano efekt leczenia w postaci zmniejszenia IOP.

Wyniki badania *VISIONARY*, przeprowadzonego z udziałem bardzo licznej grupy, wskazują na wysoką skuteczność terapii TAF+TYM już w czasie 4 tygodni. Już w takim okresie obserwacji IOP po zmianie wcześniej stosowanej terapii na TAF+TYM uległo znamiennej statystycznie, wysokiej redukcji.

Autorzy badania *VISIONARY* wskazali również, że w opinii 84,7% badaczy terapia TAF+TYM stosowana przez 26 tygodni została uznana za znacznie skuteczniejszą od stosowanych uprzednio terapii. Co istotne, uzyskany efekt zdrowotny w dłuższym okresie obserwacji jeszcze się poprawił i utrzymywał się do 26 tygodni. Wyniki uzyskane w czasie 26 tygodni wskazują ponadto na znamienne statystycznie redukcje IOP w podgrupach chorych poddanych uprzednio terapii zarówno PGA, jak i beta-blokerami.

Poniższe tabele zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 19.
Zmiana wartości IOP u chorych, u których dokonano zmiany dotychczasowej terapii na produkt złożony TAF+TYM względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja	OBS [tyg.]*	TAF+TYM		IS**
				Średnia (SD)	N	
Średnia zmiana wartości IOP względem wartości początkowej [mmHg]						
<i>VISIONARY (Oddone 2020)</i>	Zmiana wartości IOP	Ogółem	4	-5,4 (3,76)***	541	TAK p<0,0001
<i>Takagi 2016</i>			4,3	-2,1 (2,7)	181	TAK p<0,001
			8,6	-2,5 (3,1)	174	TAK p<0,001
<i>VISIONARY (Oddone 2020)</i>			12	-5,9 (3,90)^	503	TAK p<0,0001
<i>Takagi 2016</i>			12,9	-2,4 (3,1)	162	TAK p<0,001
<i>VISIONARY (Oddone 2020)</i>			26	-5,7 (4,11)^	577	TAK p<0,0001
<i>Takagi 2016</i>		Chorzy stosujący wcześniej	4,3	-2,8 (2,1)	95	TAK p<0,001
			8,6	-3,1 (3,2)	85	TAK p<0,001

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja	OBS [tyg.]*	TAF+TYM		IS**		
				Średnia (SD)	N			
VISIONARY (Oddone 2020)		PGA w monoterapii	12,9	-2,9 (3,3)	84	TAK p<0,001		
			26	-5,4 (4,04)^^	577	TAK p<0,0001		
Takagi 2016		Chorzy stosujący wcześniej LAT	4,3	-3,2 (2,4)	36	TAK p<0,001		
			8,6	-3,8 (4,3)	26	TAK p<0,001		
			12,9	-3,3 (2,7)	24	TAK p<0,001		
		Chorzy stosujący wcześniej TRAW	4,3	-2,1 (1,6)	10	TAK p=0,003		
			8,6	-1,9 (1,6)	9	TAK p=0,008		
			12,9	-2,8 (2,8)	9	TAK p=0,016		
		Chorzy stosujący wcześniej TAF	4,3	-2,7 (2,0)	43	TAK p<0,001		
			8,6	-3,1 (2,9)	38	TAK p<0,001		
			12,9	-2,5 (4,0)	40	TAK p<0,001		
		VISIONARY (Oddone 2020)		Chorzy stosujący wcześniej beta-blokery w monoterapii	4,3	-2,5 (1,9)	18	TAK p<0,001
					8,6	-2,6 (2,5)	14	TAK p=0,002
					12,9	-4,1 (2,1)	17	TAK p<0,001
26	-6,6 (4,16)#				577	TAK p<0,0001		
Takagi 2016		Chorzy stosujący wcześniej PGA+TYM w monoterapii	4,3	-1,6 (2,2)	28	TAK p<0,001		
			8,6	-1,9 (2,3)	36	TAK p<0,001		
			12,9	-1,3 (3,1)	25	TAK p=0,04		
		Chorzy stosujący wcześniej LAT+TYM	4,3	-1,3 (2,5)	13	NIE p=0,08		
			8,6	-1,9 (2,6)	16	TAK p=0,01		
			12,9	-1,5 (2,5)	13	TAK p=0,049		
		Chorzy stosujący wcześniej TRAW+TYM	4,3	-1,8 (1,9)	15	TAK p=0,002		
			8,6	-1,9 (2,2)	20	TAK p=0,001		

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja	OBS [tyg.]*	TAF+TYM		IS**
				Średnia (SD)	N	
			12,9	-1,1 (3,7)	12	NIE p=0,315
		Chorzy stosujący wcześniej terapię złożoną (PGA, beta-bloker)	4,3	-0,4 (2,7)	22	NIE p=0,458
			8,6	-0,7 (3,5)	22	NIE p=0,339
			12,9	-0,4 (2,1)	20	NIE p=0,408

*OBS przeliczono z podanych w publikacji miesięcy (1 miesiąc: 4,3 tygodnia) na tygodnie w celu ujednoczenia okresów obserwacji we wszystkich analizowanych badaniach

**wartość p podana przez autorów badania

***redukcja w stosunku do wartości początkowych wyniosła 23,7%

^redukcja w stosunku do wartości początkowych wyniosła 25,6%

^redukcja w stosunku do wartości początkowych wyniosła 24,9%

^^redukcja w stosunku do wartości początkowych wyniosła 23,6%

#redukcja w stosunku do wartości początkowych wyniosła 28,5%

Ze względu na fakt, iż w badaniu *Pillunat 2017* nie przedstawiono danych analogicznie jak w badani *Takagi 2016*, tj. jako zmiany względnej wartości IOP względem wartości początkowych a jedynie w postaci zmiany wyrażonej w procentach a dodatkowo, nie przedstawiono dokładnych p-wartości (nie było w związku z tym możliwe dokonanie obliczeń własnych dla zmiany względem wartości początkowych), zdecydowano o przedstawieniu danych z tego badania zgodnie ze sposobem ich prezentacji przez autorów badania, przy czym kluczowe dla wnioskowania są p-wartości na podstawie których dokonano oceny istotności statystycznej zmiany IOP względem wartości początkowych.

Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku badania *VISIONARY*, przy czym dotyczyła ona wyłącznie wyników przedstawionych w podgrupach wyodrębnionych ze względu na pierwotną diagnozę.

Wyniki uzyskane w obserwacyjnym badaniu *Pillunat 2017* wskazują na występowanie znamiennej statystycznie redukcji średnich wartości IOP w stosunku do wartości początkowych w okresach obserwacji od 4-16 tygodni u chorych poddanych wcześniej innej terapii przeciwjaskrowej, co świadczy o uzyskiwaniu przez chorych korzyści klinicznych ze zmiany dotychczas stosowanej terapii na produkt złożony TAF+TYM.

W badaniu *VISIONARY* przedstawiono jedynie procentowe wartości dla redukcji średniego IOP względem wartości początkowej w czasie 26 tygodni dla podgrup chorych z OAG, OH, NTG oraz jaskrą pseudoekfoliacyjną, które wyniosły odpowiednio 25,4%, 26,1%, 15,8% i 17,6%. Autorzy nie wskazali p-wartości, na podstawie których byłoby możliwe dokonanie

oceny istotności statystycznej dla tych zmian. Wskazano jedynie na informację, że nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami ($p \geq 0,324$).

Autorzy badania *VISIONARY* wskazali również na informację o braku różnic pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi ze względu na stosowanie TAF+TYM rano i wieczór. Wykazano, że IOP zostało u chorych stosujących TAF+TYM rano zredukowane w czasie 6 miesięcy o 5,5 (SD: 4,14) mmHg (23,6%), podczas gdy u chorych stosujących TAF+TYM wieczór redukcja ta wyniosła 5,67 (SD: 3,99) mmHg (24,7%) (p-wartość dla różnicy pomiędzy tymi grupami wyniosła 0,5966). Nie odnotowano również znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy chorymi, u których na początku udziału w badaniu nie odnotowano objawów suchego oka (redukcja IOP o 24,9%) względem tych, którzy takie objawy wykazywali (redukcja IOP o 24,4%) (p-wartość dla różnicy pomiędzy tymi grupami wyniosła 0,754).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 20.

Zmiana wartości IOP u chorych, u których dokonano zmiany dotychczasowej terapii na produkt złożony TAF+TYM względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		Zmiana (%)*	IS**	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Średnia wartość IOP początkowa i końcowa [mmHg]										
Pillunat 2017	Ciśnienie śródgałkowe	Chorzy ogółem		4-16	21,4 (4,6)	1075	16,5 (3,4)	1075	-22,9	TAK p<0,001
		Chorzy leczenia PGA	Ogółem***		21,0 (3,7)	338	16,3 (3,6)	338	-22,3	TAK p<0,001
			LAT z konserwantami		20,9 (3,3)	113	16,2 (2,9)	113	-22,6	TAK p<0,001
			LAT bez konserwantów		21,4 (3,5)	59	16,7 (3,8)	59	-21,7	TAK p<0,001
			BIM z konserwantami***		20,3 (4,2)	53	16,2 (5,0)	53	-20,4	TAK p<0,001
			TRAW z konserwantami		21,9 (4,3)	40	15,9 (3,3)	40	-27,1	TAK p<0,001
			TAF z konserwantami		20,2 (2,9)	34	16,6 (3,5)	34	-18,0	TAK p<0,001
			TAF bez konserwantów		21,2 (3,9)	37	16,1 (3,0)	37	-24,0	TAK p<0,001
			Chorzy leczenia beta-blokerami		22,4 (3,3)	163	16,7 (2,7)	163	-25,4	TAK p<0,001
		Chorzy leczenia inhibitorami anhidrazy węglanowej	20,9 (3,7)		48	15,7 (2,8)	48	-25,0	TAK p<0,001	
		Chorzy leczenia agonistą alfa-2	23,1 (5,1)		28	16,7 (3,4)	28	-27,6	TAK p<0,001	

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		Zmiana (%)*	IS**			
					Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N					
		PGA+beta-bloker (TYM)	Ogółem	4-16	19,1 (4,1)	163	16,7 (3,1)	163	-12,7**	TAK p<0,001			
			LAT+TYM		20,2 (4,3)^	47	17,0 (3,3)^	47	-15,8	TAK p<0,001			
			BIM+TYM^^		18,4 (3,4)^	80	16,2 (3,1)^	80	-12,0	TAK p<0,001			
			TRAW+TYM		19,8 (4,9)^	36	17,6 (3,0)^	36	-11,1	NIE p=0,058			
		CAI+beta-bloker (TYM)			20,7 (4,2)	66	16,7 (2,9)	66	-19,3**	TAK p<0,001			
		Pozostałe kombinacje leków (TAF+TYM)			21,7 (4,1)	9^^	15,9 (2,3)	9^^	-26,7**	TAK p<0,007			
		Chorzy wcześniej leczeni PGA/beta-bloker			18,7 (3,3)	55	16,0 (3,2)	55	-14,4	TAK p<0,001			
		Chorzy wcześniej leczeni PGA/CAI			20,8 (3,7)	18	17,2 (4,7)	18	-17,6	TAK p=0,007			
		Chorzy wcześniej leczeni ≥3 aktywnymi substancjami			20,8 (6,3)	35	17,8 (7,2)	35	-14,3	TAK p=0,005			
		VISIONARY (Oddone 2020)			Chorzy wcześniej leczeni PGA#	LAT	26	22,3 (4,93)	201	b/d	b/d	-25,9	TAK p<0,0001
						TAF		20,8 (3,29)	87	b/d	b/d	-22,7	TAK p<0,0001
						TRAW		20,0 (3,90)	63	b/d	b/d	-21,3	TAK p<0,0001
BIM	20,6 (4,39)			64		b/d		b/d	-20,5	TAK p<0,0001			

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		Zmiana (%) [*]	IS ^{**}
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
		Zmiana terapii na TAF+TYM z powodu braku wystarczającej kontroli IOP		b/d	b/d	b/d	469	-26,6	TAK p<0,001
		Zmiana terapii na TAF+TYM z powodu słabej tolerancji wcześniejszej terapii (bez względu na kontrolę IOP)		b/d	b/d	b/d	106	-19,6	TAK p<0,001

*wartość zmiany określona przez autorów badania

**IS określona przez autorów badania

***przed zmianą zastosowanego leczenia dwóch chorych przyjmowało bimatoprost bez konserwantów. IOP obniżono u obu chorych odpowiednio z 17 do 15 mmHg i z 18 do 15 mmHg. Z powodu małej liczebności populacji w tej podgrupie rozważanych dwóch chorych nie uwzględniono w ocenie statystycznej i w konsekwencji liczby chorych w podgrupach nie sumują się do N=338 a do N=336

^wartości odczytane z wykresu

^^dodatkowo średnia wartość IOP u niewielkiej podgrupy chorych (n=7) wśród chorych stosujących wcześniej leczenie produktem złożonym BIM+TYM bez konserwantów uległa zmniejszeniu z 15,7 (SD=3,2) mmHg (wartość początkowa) do 14,9 (SD=2,3) mmHg (wartość końcowa), ze zmianą wynoszącą -5,1%. Różnica w rozważanej populacji nie była istotna statystycznie (p=0,29)

^^^trzech chorych leczono produktem złożonym pilokarpina+beta-bloker i sześciu chorych leczono produktem złożonym agonista alfa-2+beta-bloker

#autorzy nie przedstawili informacji na temat obecności środków konserwujących w poszczególnych PGA

6.1.1.2. Częstość występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego

Częstość wstępowania zmian wartości IOP w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu co najmniej 1 lekiem była największa dla podgrup chorych wcześniej poddanych terapii lekiem z grupy prostaglandyn, u których po zmianie terapii na TAF+TYM zaobserwowano obniżenie IOP o wartość ≥ 2 mmHg.

Uzyskany wynik świadczy o poprawie stanu zdrowia u 64,3% chorych z podgrupy poddanych uprzednio terapii co najmniej 1 prostaglandyną oraz z podgrupy poddanych wcześniej terapii LAT, gdzie poprawę stanu zdrowia stwierdzono u 70,8% chorych.

Jednocześnie należy podkreślić, że zmiana dotychczas stosowanej terapii na produkt złożony TAF+TYM w każdej z podgrup wiązała się z uzyskaniem korzystnego efektu zdrowotnego u wysokich odsetków chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.

Częstość występowania zmian wartości IOP u chorych, u których dokonano zmiany dotychczasowej terapii na produkt złożony TAF+TYM – analiza w podgrupach ze względu na wcześniej stosowane leczenie

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS [tyg.]*	TAF+TYM	
				n (%)	N
Częstość wstępowania zmian wartości IOP w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu co najmniej 1 lekiem					
Takagi 2016	Częstość wstępowania zmian wartości IOP w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu PGA	Redukcja IOP o ≥ 2 mmHg (poprawa stanu chorego)	12,9	54** (64,3)	84
		Zmiana IOP o ≤ 2 mmHg (brak zmiany stanu chorego)		26** (31,0)	
		Wzrost IOP o ≥ 2 mmHg (pogorszenie stanu chorego)		4** (4,8)	
	Częstość wstępowania zmian wartości IOP w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu LAT	Redukcja IOP o ≥ 2 mmHg (poprawa stanu chorego)		17 (70,8)	24
		Zmiana IOP o ≤ 2 mmHg (brak zmiany stanu chorego)		6*** (25,0)^	
		Wzrost IOP o ≥ 2 mmHg (pogorszenie stanu chorego)		1*** (4,2)^	
	Częstość wstępowania zmian wartości IOP w populacji chorych po	Redukcja IOP o ≥ 2 mmHg (poprawa stanu chorego)		24 (60,0)	40
		Zmiana IOP o ≤ 2 mmHg (brak zmiany stanu chorego)		13*** (32,5)^	

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS [tyg.]*	TAF+TYM	
				n (%)	N
	wcześniejszym leczeniu TAF	Wzrost IOP o ≥ 2 mmHg (pogorszenie stanu chorego)		3*** (7,5)^	
	Częstość wstępowania zmian wartości IOP w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu TRAW	Redukcja IOP o ≥ 2 mmHg (poprawa stanu chorego)		5 (55,6)	9
		Zmiana IOP o ≤ 2 mmHg (brak zmiany stanu chorego)		4*** (44,4)^	
		Wzrost IOP o ≥ 2 mmHg (pogorszenie stanu chorego)		0*** (0,0)^	
	Częstość wstępowania zmian wartości IOP w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu PGA+TYM	Redukcja IOP o ≥ 2 mmHg (poprawa stanu chorego)		12*** (48,0)^	25
		Zmiana IOP o ≤ 2 mmHg (brak zmiany stanu chorego)		9*** (36,0)^	
		Wzrost IOP o ≥ 2 mmHg (pogorszenie stanu chorego)		4*** (16,0)^	
	Częstość wstępowania zmian wartości IOP w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu LAT+TYM	Redukcja IOP o ≥ 2 mmHg (poprawa stanu chorego)		6 (46,2)	13
		Zmiana IOP o ≤ 2 mmHg (brak zmiany stanu chorego)		6*** (46,2)^	
		Wzrost IOP o ≥ 2 mmHg (pogorszenie stanu chorego)		1*** (7,7)^	
	Częstość wstępowania zmian wartości IOP w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu TRAW+TYM	Redukcja IOP o ≥ 2 mmHg (poprawa stanu chorego)		6 (50,0)	12
		Zmiana IOP o ≤ 2 mmHg (brak zmiany stanu chorego)		3*** (25,0)^	
		Wzrost IOP o ≥ 2 mmHg (pogorszenie stanu chorego)		3*** (25,0)^	

*OBS przeliczone z podanych w publikacji miesięcy (1 miesiąc: 4,3 tygodnia) na tygodnie w celu ujednolicenia okresów obserwacji we wszystkich analizowanych badaniach

**obliczone na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

***obliczone na podstawie wartości odsetka chorych odczytanego z wykresu

^wartość odczytana z wykresu

Wyniki dotyczące średnich wartości IOP uzyskane w obserwacyjnym badaniu *Pillunat 2017* wskazują, że po zmianie dotychczasowej terapii na TAF+TYM obniżenie IOP odnotowano ogółem u 89,5% badanych, spośród których redukcja IOP o co najmniej 20% względem wartości początkowych wystąpiła u 56,5% a brak zmiany lub wzrost wartości IOP stwierdzono odpowiednio u 5,1% i 5,4% chorych. Należy dodatkowo podkreślić, że zgodnie z PTO 2017 za istotną klinicznie redukcję IOP przyjmuje się obniżenie wartości o co najmniej 10% względem wartości początkowych.

W okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni odsetki chorych, u których odnotowano redukcję IOP o co najmniej 20%, 25%, 30% i 35% były wysokie i wynosiły odpowiednio 69,2%, 53,6%, 40% oraz 25,8%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Częstość występowania zmiany wartości IOP po zastosowaniu leczenia TAF+TYM względem wartości początkowych wśród chorych wcześniej leczonych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS [tyg.]	TAF+TYM			
				n (%)	N		
Częstość występowania zmiany wartości IOP							
<i>Pillunat 2017</i>	Częstość występowania zmiany wartości IOP [mmHg]	Obniżenie wartości IOP	Ogółem	4-16	962 (89,5)	1075	
<i>Pillunat 2017</i>			Obniżenie IOP o $\geq 20\%$ względem wartości początkowej	4-16	607* (56,5)	1075	
<i>VISIONARY (Oddone 2020)</i>				26	399* (69,2)	577	
<i>VISIONARY (Oddone 2020)</i>			Obniżenie IOP o $\geq 25\%$ względem wartości początkowej	26	309* (53,6)	577	
<i>Pillunat 2017</i>				Obniżenie IOP o $\geq 30\%$ względem wartości początkowej	4-16	276* (25,7)	1075
<i>VISIONARY (Oddone 2020)</i>			26		231* (40,0)	577	
<i>VISIONARY (Oddone 2020)</i>			Obniżenie IOP o $\geq 35\%$ względem wartości początkowej	26	149* (25,8)	577	
<i>Pillunat 2017</i>				Obniżenie IOP o $\geq 40\%$ względem wartości początkowej	4-16	111* (10,3)	1075
<i>Pillunat 2017</i>			Brak zmiany wartości IOP		4-16	55 (5,1)	1075
<i>Pillunat 2017</i>			Podwyższenie wartości IOP		4-16	58 (5,4)	1075

*wartość obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

6.2. Ocena bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa TAF+TYM dokonano na podstawie badań obserwacyjnych *Pillunat 2017*, *Takagi 2016* oraz *VISIONARY*.

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem oceny następujących kategorii punktów końcowych:

- zdarzeń niepożądanych;
- ciężkich działań niepożądanych;
- działań niepożądanych;
- przekrwienia spojówek;
- barwienia spojówki/rogówki;
- oceny stabilności filmu łzowego;
- oceny fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki (LIPCOF);
- oceny objawów ocznych.
- częstości występowania poprawy w stosowaniu się chorych do schematu leczenia.

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *Takagi 2016* przeprowadzono dla całej populacji chorych biorących udział w badaniu, bez podziału na wyodrębnione w badaniu grupy chorych. W związku z tym nie było możliwe przedstawienie wyników wyłącznie w populacji docelowej jednak pomimo tego zdecydowano, iż całkowite odstępianie od prezentacji tych danych byłoby niezasadne. Należy podkreślić, iż w całej populacji chorych, dla których zaprezentowano w badaniu dane dotyczące bezpieczeństwa, grupa chorych stanowiących populację docelową jest grupą najliczniejszą – stanowi 64,7% wszystkich chorych.

Należy również zauważyć, że częstość występowania działań niepożądanych jest stosunkowo niska. Dodatkowo istotnym jest, iż nie wszystkie zaobserwowane w badaniu działania niepożądane mogą być związane z przyjmowaniem wyłącznie TAF+TYM, ponieważ chorzy z grupy przyjmującej leczenie skojarzone stosowali dodatkowo inny lek przeciwjaskrowy, który mógł wpływać na częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych w badaniu.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

6.2.1. Zdarzenia niepożądane

W czasie 26 tygodni u 99 chorych (17,2%) odnotowano 129 zdarzeń niepożądanych. Spośród tych zdarzeń 94,6% stanowiły zdarzenia inne niż ciężkie a 53,5% zaklasyfikowano jako działania niepożądane (najczęściej stwierdzano wystąpienie bólu oka – 23 zdarzenia, przekrwienie oka i nadwrażliwość/alergię – po 4 przypadki oraz zawroty głowy – 3 przypadki).

Większość zdarzeń niepożądanych (93,0%) wystąpiła w nasileniu łagodnym do umiarkowanego, jak również większość z nich (71,3%) ustąpiła do czasu zbierania danych.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla TAF+TYM

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]*	TAF+TYM	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>VISIONARY (Oddone 2020)</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	26	99 (17,2)	577

6.2.2. Ciężkie działania niepożądane

W publikacji *Takagi 2016* zaobserwowano łącznie 3 (0,7%) ciężkie działania niepożądane odnotowane u 2 chorych. Były to: zwiększone ciśnienie krwi, astenia oraz dyskomfort w klatce piersiowej.

Podczas przyjmowania terapii TAF+TYM nie udało się obniżyć zwiększonego ciśnienia krwi, natomiast astenia i dyskomfort w klatce piersiowej ustąpiły wraz z zaprzestaniem stosowania wyznaczonego leczenia.

W badaniu *VISIONARY*, w którym raportowano wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tygodni odsetek chorych, u których odnotowano ciężkie działania niepożądane był jeszcze niższy i wyniósł 0,2% (u chorego stwierdzono wystąpienie stanu astmatycznego).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 24.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych dla TAF+TYM

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]*	TAF+TYM	
			n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane ogółem				
<i>Takagi 2016</i>	Ciężkie działania niepożądane ogółem	12,9	2 (0,5)**	439
<i>VISIONARY (Oddone 2020)</i>		26	1 (0,2)	577
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania***				
<i>Takagi 2016</i>	Astenia	12,9	1 (0,2)	439
	Dyskomfort w klatce piersiowej		1 (0,2)	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]*	TAF+TYM	
			n (%)	N
Badania diagnostyczne				
<i>Takagi 2016</i>	Zwiększone ciśnienie krwi[^]	12,9	1 (0,2)	439

*OBS przeliczono z podanych w publikacji miesięcy (1 miesiąc: 4,3 tygodnia) na tygodnie w celu ujednolicenia okresów obserwacji we wszystkich analizowanych badaniach

**zaobserwowano wystąpienie 3 różnych zdarzeń: podwyższone ciśnienie krwi, astenię oraz dyskomfort w klatce piersiowej

***astenię i dyskomfort w klatce piersiowej zaobserwowano u tego samego chorego. Oba zdarzenia wystąpiły po 15 dniach od rozpoczęcia podawania TAF+TYM. Wszystkie ustąpiły po zaprzestaniu podawania badanego produktu leczniczego

[^]zwiększone ciśnienie krwi zaobserwowano po 26 dniach od rozpoczęcia podawania TAF+TYM. Zdarzenie to było powikłaniem nadciśnienia tętniczego (188/108 mmHg) stwierdzonego na początku badania (wartość 207/138 mmHg w momencie stwierdzenia jaskry). Zwiększonego ciśnienia krwi nie udało się obniżyć (226/142 mmHg) po 12,9 tygodniach ciągłego podawania TAF+TYM

6.2.3. Działania niepożądane

W badaniu *Takagi 2016* u 22 chorych (5%) zaobserwowano łącznie 25 działań niepożądanych ogółem. Najczęściej występowały: przekrwienie spojówek (1,1%), zapalenie powiek (0,9%) oraz powierzchniowe punkcikowe zapalenie rogówki (0,5%). Oprócz działań niepożądanych odnotowanych w kategorii zaburzeń w obrębie oka, odnotowano także po jednym przypadku arytmii i kołatania serca (zaburzenia serca).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Częstość występowania działań niepożądanych dla TAF+TYM

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]*	TAF+TYM	
			n (%)	N
Działania niepożądane ogółem				
<i>Takagi 2016</i>	Działania niepożądane** ogółem	12,9	22 (5,0)***	439
Zaburzenia w obrębie oka				
<i>Takagi 2016</i>	Nieprawidłowe uczucie w oku	12,9	1 (0,2)	439
	Zapalenie powiek		4 (0,9)	
	Rumień powiek		1 (0,2)	
	Ból oka		1 (0,2)	
	Obrzęk powiek		1 (0,2)	
	Przekrwienie oka		1 (0,2)	
	Fotopsja		1 (0,2)	
	SPK		2 (0,5)	
	Niewyraźne widzenie		1 (0,2)	
	Wzrost rzęs		1 (0,2)	

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]*	TAF+TYM	
			n (%)	N
	Przekrwienie spojówek		5 (1,1)	
	Świąd oka		1 (0,2)	
Zaburzenia serca				
<i>Takagi 2016</i>	Arytmia	12,9	1 (0,2)	439
	Kołatanie serca		1 (0,2)	

*OBS przeliczone z podanych w publikacji miesięcy (1 miesiąc: 4,3 tygodnia) na tydzień w celu ujednoczenia okresów obserwacji we wszystkich analizowanych badaniach

**działanie niepożądane leku zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem preparatu złożonego TAF 0,0015%/TYM 0,5%

***zaobserwowano wystąpienie 25 działań niepożądanych

6.2.4. Przekrwienie spojówek

6.2.4.1. Częstość występowania przekrwienia spojówek

Analizę stopnia przekrwienia spojówek w badaniu *Pillunat 2017* oraz w badaniu *VISIONARE* przeprowadzono z zastosowaniem 4 punktowej skali, w której: 0 oznaczało brak przekrwienia, 1 – łagodne przekrwienie, 2 – umiarkowane nasilenie przekrwienia i 3 – przekrwienie o ciężkim nasileniu.

Częstość występowania przekrwienia spojówek odnotowana w czasie od 4 do 16 tygodni uległa znamiennej statystycznie redukcji względem wartości początkowych zarówno ogółem, jak również w każdej z ocenianych podgrup chorych, w tym również w ramach analizy częstości występowania przekrwienia spojówek o różnych stopniach nasilenia.

W badaniu *VISIONARY* autorzy przedstawili informację o znamiennej statystycznie redukcji odsetków chorych z przekrwieniem spojówek w czasie 4, 12 i 26 tygodni (p-wartość dla każdego z okresów obserwacji wyniosła poniżej 0,0001).

Ogółem, u 38,7% chorych odnotowano redukcję przekrwienia spojówek, a u 50,7% nie odnotowano zmiany względem wartości początkowej, natomiast zwiększenie wartości przekrwienia spojówek zanotowano u 10,7% chorych. Co więcej, przekrwienie spojówek uległo znamiennej statystycznie redukcji w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniej stosowaną PGA w każdym z okresów obserwacji (p-wartości dla redukcji przekrwienia spojówek względem wartości początkowych dla LAT, BIM i TRAW wyniosły poniżej 0,0001 a dla TAF była równa 0,029). Najwyższą poprawę w zakresie przekrwienia spojówek zaobserwowano w podgrupach chorych uprzednio poddanych terapią BIM lub TRAW, w

których odnotowano poprawę o co najmniej 59,6%. Ze względu na brak bardziej szczegółowych danych odstąpiono od ich prezentacji w formie tabelarycznej.

Pozostałe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 26.
Częstość występowania przekrwienia spojówek wśród chorych wcześniej leczonych

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		IS*	
					n (%)	N	n (%)	N		
<i>Pillunat 2017</i>	Częstość przekrwienia spojówek	Ogółem		4-16	621** (65,5)	948	469** (49,5)	948	TAK p<0,001	
<i>Pillunat 2017</i>		Chorzy wcześniej leczeni PGA	Ogółem		4-16	211*** (62,4)^	338	148*** (43,8)^	338	TAK p<0,001
			PGA+TYM (produkt złożony)			128*** (78,5)^	163	91*** (55,8)^	163	TAK p<0,001
			PGA+TYM (terapia skojarzona)			36*** (65,5)^	55	27*** (49,1)^	55	TAK p<0,01

*IS określona przez autorów badania

**wartość obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

***wartość obliczona na podstawie danych odczytanych z wykresu

^wartość odczytana z wykresu

Tabela 27.
Częstość występowania poszczególnych stopni przekrwienia spojówek wśród chorych wcześniej leczonych

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		IS***	
					n* (%)**	N	n* (%)**	N		
<i>Pillunat 2017</i>	Częstość występowania poszczególnych stopni przekrwienia spojówek	Ogółem		4-16	0	327 (34,5)	948	479 (50,5)	TAK p<0,001	
					1	343 (36,2)		394 (41,6)	TAK p<0,001	
					2	223 (23,5)		68 (7,2)	TAK p<0,001	
					3	52^ (5,5)		7^ (0,7)	TAK p<0,01	
		Chorzy wcześniej leczeni PGA		Ogółem		0	127 (37,8)	338	190 (56,2)	TAK p<0,001
						1	128 (37,9)		124 (36,7)	TAK p<0,001
						2	74 (21,9)		21 (6,2)	TAK p<0,001

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		
				n* (%)	N	n** (%)	N	
			26	36 (18,0)	87	n/o (42,4)	b/d	
			4					
			12					
			26					
			2	4		5 (2,4)		n/o (7,1)
				12				n/o (4,1)
		26		n/o (5,9)				
		3	4	87	n/o (1,3)			
			12		0 (0,0)			
			26		0 (0,0)			
		TAF	0	4	33 (37,5)	n/o (55,1)		
				12		n/o (54,8)		
				26		n/o (51,8)		
			1	4	48 (51,4)	n/o (34,6)		
				12		n/o (41,1)		
				26		n/o (45,8)		
			2	4	8 (9,7)	n/o (10,3)		
				12		n/o (4,1)		
				26		n/o (1,2)		
			3	4	1 (1,4)	0 (0,0)		
				12		0 (0,0)		
26	n/o (1,2)							
TRAW	0	4	16 (25,4)	63	n/o (65,5)	b/d		
		12		n/o (74,1)				
		26		n/o (68,3)				

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)			
				n* (%)	N	n** (%)	N		
			1	4	26 (41,3)	64	n/o (29,3)	b/d	
				12			n/o (24,1)		
				26			n/o (28,3)		
			2	4	19 (30,2)		n/o (5,2)		
				12			n/o (1,7)		
				26			n/o (3,3)		
			3	4	2 (3,2)		0 (0,0)		
				12			0 (0,0)		
				26			0 (0,0)		
		BIM			0	4	11 (17,0)		n/o (47,3)
						12			n/o (45,1)
						26			n/o (46,6)
					1	4	28 (43,4)		n/o (52,7)
						12			n/o (49,0)
						26			n/o (48,3)
					2	4	24 (37,7)		0 (0,0)
						12			n/o (5,9)
						26			n/o (5,2)
				3	4	1 (1,9)	0 (0,0)		
					12		0 (0,0)		
					26		0 (0,0)		

*wartość obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji

**ze względu na brak liczby chorych, dla których dokonano oceny nie było możliwe obliczenie liczby chorych na podstawie przedstawionych przez autorów badania wartości procentowych

6.2.4.2. Stopień przekrwienia spojówek

Do oceny stopnia przekrwienia spojówek w badaniu *Takagi 2016* zastosowano 4 punktową skalę, gdzie: 0 oznaczało brak przekrwienia, 1 – łagodne przekrwienia, 2 – umiarkowane nasilenie przekrwienia i 3 – przekrwienie o ciężkim nasileniu.

Średni stopień przekrwienia spojówek odnotowano w analizowanym w badaniu w całym okresie obserwacji nie uległ zmianie – w każdym z ocenianych punktów czasowych wynosił on 0,2 (0,4). Autorzy badania wskazali na brak znamiennej statystycznie zmiany wyniku względem wartości początkowej.

Poniżej przedstawiona tabela zawiera szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 29.
Średni stopień przekrwienia spojówek

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]*	TAF+TYM		IS**
			Średnia (SD)	N	
<i>Takagi 2016</i>	Średni stopień przekrwienia spojówek [0-3]	4,3	0,2 (0,4)	274	NIE
		8,6	0,2 (0,4)	252	NIE
		12,9	0,2 (0,4)	244	NIE

*OBS przeliczono z podanych w publikacji miesięcy (1 miesiąc: 4,3 tygodnia) na tygodnie w celu ujednolicenia okresów obserwacji we wszystkich analizowanych badaniach

**IS określona przez autorów badania

6.2.5. Barwienie spojówek

Analizę stopnia barwienia spojówek w badaniu *Pillunat 2017* przeprowadzono z zastosowaniem 4 punktowej skali, w której: 0 oznaczało brak barwienia, 1 – łagodne barwienie, 2 – umiarkowane barwienie i 3 – barwienie o ciężkim nasileniu.

Częstość występowania barwienia spojówek odnotowana w analizowanym w badaniu okresie obserwacji uległa znamiennej statystycznie redukcji zarówno w ujęciu ogółem, jak również w ramach podgrup chorych, w tym wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie oraz stopień nasilenia barwienia. Istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami nie wykazano tylko w stosunku do podgrupy chorych, którzy uprzednio było poddani terapii skojarzonej w postaci prostaglandyny i tymololu. Analogiczne wyniki uzyskano w analizie z uwzględnieniem stopnia nasilenia barwienia spojówek.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 30.
Częstość występowania barwienia spojówek wśród chorych wcześniej leczonych

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		IS*
					n (%)	N	n (%)	N	
Pillunat 2017	Częstość barwienia spojówek	Ogółem		4-16	293** (30,9)	948	206** (21,7)	948	TAK p<0,01
		Chorzy wcześniej leczeni PGA	Ogółem		109*** (32,2)^	338	80*** (23,7)^	338	TAK p<0,01
			PGA+TYM (produkt złożony)		67*** (41,1)^	163	42*** (25,8)^	163	TAK p<0,01
			PGA+TYM (terapia skojarzona)		14*** (25,4)^	55	10*** (18,2)^	55	NIE

*IS określona przez autorów badania

**wartość obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

***wartość obliczona na podstawie danych odczytanych z wykresu

^wartość odczytana z wykresu

Tabela 31.
Częstość występowania poszczególnych stopni barwienia spojówek wśród chorych wcześniej leczonych

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		IS*
					n (%)	N	n (%)	N	
Pillunat 2017	Częstość występowania poszczególnych	Ogółem		4-16	655 (69,1)	948	742 (78,3)	948	TAK p<0,01
		0	1		184** (19,4)		176** (18,6)		TAK p<0,01

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		IS*
					n (%)	N	n (%)	N	
	stopni barwienia spojówek			2	97** (10,2)		29*** (3,1 ⁹) [^]		TAK p<0,01
				3	12** (1,3)		1** (0,1)		TAK p<0,01
				Brak danych	0*** (0,0) [^]		0*** (0,0) [^]		TAK p<0,01
		Chorzy wcześniej leczeni PGA	Ogółem	0	229*** (67,8) [^]	338	257*** (76,0) [^]	338	TAK p<0,01
				1	75*** (22,2) [^]		70*** (20,9) [^]		TAK p<0,01
				2	32*** (9,5) [^]		9*** (2,7) [^]		TAK p<0,01
				3	1*** (0,4) [^]		1*** (0,4) [^]		TAK p<0,01
				Brak danych	0*** (0,0) [^]		0*** (0,0) [^]		TAK p<0,01
				0	96*** (58,9) [^]		121*** (74,2) [^]		TAK p<0,01
		PGA+TYM (produkt złożony)	1	35*** (21,5) [^]	163	35*** (21,5) [^]	163	TAK p<0,01	
			2	30*** (18,4) [^]		7*** (4,3) [^]		TAK p<0,01	

⁹ zgodnie z danymi podanymi przez autorów publikacji, w tekście odsetek chorych z 2 stopniem barwienia spojówek w populacji chorych wcześniej leczonych dla grupy TAF+TYM (wartość końcowa) powinien wynosić 3,6%. Taka wartość nie jest spójna z wartością zobrąowaną na wykresie, dlatego też uznano, że w publikacji pojawił się błąd i w niniejszych wynikach postanowiono przedstawić wartość n=29 i odsetek chorych wynoszący 3,1%

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa			OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		IS*
						n (%)	N	n (%)	N	
				3		2** (1,2)		0*** (0,0)^		TAK p<0,01
				Brak danych		1*** (0,6)^		0*** (0,0)^		TAK p<0,01
		PGA+TYM (terapia skojarzona)	0	41*** (74,5)^		55	45*** (81,8)^	55	NIE	
			1	6*** (10,9)^			10*** (18,2)^		NIE	
			2	6*** (10,9)^			0*** (0,0)^		NIE	
			3	2** (3,6)			0*** (0,0)^		NIE	
			Brak danych	0*** (0,0)^			0*** (0,0)^		NIE	

*IS określona przez autorów badania

**wartość obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

***wartość obliczona na podstawie danych odczytanych z wykresu

^wartość odczytana z wykresu

6.2.6. Barwienie rogówki

Analizę stopnia barwienia rogówki w badaniu *Takagi 2016* przeprowadzono z zastosowaniem 4 punktowej skali, w której: 0 oznaczało brak przekrwienia, 1 – łagodne przekrwienia, 2 – umiarkowane nasilenie przekrwienia i 3 – przekrwienie o ciężkim nasileniu.

Średni stopień barwienia rogówki obserwowana w analizowanym badaniu uległa redukcji z 0,2 do 0,1 punktu, przy czym redukcja ta nie była znamieną statystycznie.

Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Średni stopień barwienia rogówki

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]*	TAF+TYM		IS**
			Średnia (SD)	N	
<i>Takagi 2016</i>	Średni stopień barwienia rogówki [0-3]	4,3	0,2 (0,4)	256	NIE
		8,6	0,1 (0,4)	234	NIE
		12,9	0,1 (0,4)	232	NIE

*OBS przeliczono z podanych w publikacji miesięcy (1 miesiąc: 4,3 tygodnia) na tygodnie w celu ujednoczenia okresów obserwacji we wszystkich analizowanych badaniach

**IS określona przez autorów badania

Z kolei w badaniu *VISIONARY* oceny stopień barwienia rogówki fluoresceiną analizowano na podstawie skali OGS.

Wyniki analizy statystycznej wskazują, że zarówno po 4 tygodniach, jak również w czasie 12 tygodni i w długim okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni redukcja stopnia barwienia rogówki fluoresceiną była w porównaniu z wartością początkową znamieną statystycznie. Autorzy badania wskazali ponadto, że odsetek chorych, u których odnotowano wynik 0 lub 1 wzrósł z 80,3% na początku badania do 91,5% w czasie 26 tygodni. Ogółem, u 32,7% chorych odnotowano redukcję wyniku w skali OGS a u 53,6% nie odnotowano różnicy względem wartości początkowych. Wzrost wartości odnotowano natomiast u 13,6%.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Średnia zmiana stopnia barwienia rogówki fluoresceiną w skali OGS względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TAF+TYM		IS*
			Średnia (SD)	N	
VISIONARY (Oddone 2020)	Średni stopień barwienia rogówki fluoresceiną w skali OGS [0-V]	4 (±7 dni)	0,19 (0,75)	202	TAK p=0,0003
		12 (±7 dni)	0,21 (0,93)	189	TAK p=0,0023
		26 (±45 dni)	0,27 (0,95)	220	TAK p<0,0001

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

6.2.7. Ocena stabilności filmu łzowego

Autorzy badania *VISIONARY* wskazali, że w czasie 26 tygodni nie odnotowano znamiennej statystycznie zmiany wyniku w teście Schirmera (p-wartość wyniosła 0,258).

Ocena stabilności filmu łzowego oceniana była również z zastosowaniem parametru TBUT, w odniesieniu do którego stwierdzono znamiennej statystycznie poprawę wyniku w każdym z analizowanych okresów obserwacji (4, 12 i 26 tygodni) (p-wartość wyniosła 0,0035). Autorzy badania *VISIONARY* wskazali również na znamiennej statystycznie poprawę wartości TBUT w podgrupie chorych, u których uprzednio zastosowano monoterapię PGA (p-wartość wyniosła 0,0012). Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie zmiany wyniku w podgrupie chorych, u których uprzednio zastosowano terapię beta-blokerem (p-wartość wyniosła 0,7490).

W związku z brakiem bardziej szczegółowych danych odstąpiono od przedstawienia omówionych powyżej wyników w formie tabelarycznej.

6.2.8. Fałdy spojówkowe równoległe do brzegu powieki

Ocenę fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki w badaniu *Pillunat 2017* przeprowadzono z zastosowaniem 5 punktowej skali LIPCOF (LIPCOF 0 – brak stale występujących fałdów równoległych do brzegu powieki, LIPCOF 1 – mały fałd (mniejszy niż menisk łzowy) – łagodny zespół suchego oka LIPCOF 2 – wyraźny fałd (większy niż menisk łzowy – umiarkowany zespół suchego oka LIPCOF 3 – duże, mnogie fałdy – zaawansowany zespół suchego oka LIPCOF 4 – duże fałdy dochodzące do brzegu zewnętrznego powieki – zaawansowany zespół suchego oka).

Częstość występowania fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki odnotowana w analizowanym w badaniu okresie obserwacji uległa znamiennej statystycznie redukcji w każdej z ocenianych grup chorych, za wyjątkiem populacji chorych wcześniej leczonych PGA ogółem, gdzie liczba chorych, u których po leczeniu fałdy te występowały okazała się być znamienne statystycznie większa w porównaniu z wartością przed zastosowaniem terapii. W podgrupie chorych uprzednio poddanych terapii skojarzonej z PGA i TYM nie odnotowano znamiennej statystycznie redukcji odsetka chorych. Analogiczne wyniki uzyskano dla podgrup z uwzględnieniem stopnia nasilenia fałdów spojówkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 34.

Częstość występowania fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki wśród chorych wcześniej leczonych

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		IS*
					n (%)	N	n (%)	N	
Pillunat 2017	Częstość występowania fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki	Ogółem		4-16	568** (59,9)	948	513** (54,1)	948	TAK p<0,001
		Chorzy wcześniej leczeni PGA	Ogółem		143*** (42,3)^	338	158*** (46,7)^	338	TAK p<0,05
			PGA+TYM (produkt złożony)		109*** (66,9)^	163	96*** (58,9)^	163	TAK p<0,001
			PGA+TYM (terapia skojarzona)		37*** (67,3)^	55	30*** (54,5)^	55	NIE

*IS określona przez autorów badania

**wartość obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

***wartość obliczona na podstawie danych odczytanych z wykresu

^wartość odczytana z wykresu

Tabela 35.

Częstość występowania poszczególnych stopni fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki wśród chorych wcześniej leczonych na podstawie skali LIPCOF

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		IS***	
					n* (%)**	N	n* (%)**	N		
Pillunat 2017	Częstość występowania poszczególnych stopni fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki	Ogółem		4-16	380 (40,1)	948	435 (45,9)	948	TAK p<0,001	
					1		317 (33,4)		358 (37,8)	TAK p<0,001
					2		188 (19,8)		131 (13,8)	TAK p<0,001

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		IS***	
					n* (%)**	N	n* (%)**	N		
				3	63 (6,6)		24 (2,5)		TAK p<0,001	
				4	0 (0,0)		0 (0,0)		TAK p<0,001	
		Chorzy wcześniej leczeni PGA	Ogółem	0	143 (42,3)	338	158 (46,7)	338	TAK p<0,05	
				1	121 (35,8)		135 (40,0)		TAK p<0,05	
				2	57 (16,9)		38 (11,2)		TAK p<0,05	
				3	17 (5,0)		7 (2,1)		TAK p<0,05	
				4	0 (0,0)		0 (0,0)		TAK p<0,05	
				PGA+TYM (produkt złożony)	0		54 (33,1)		67 (41,1)	TAK p<0,001
					1		52 (32,0)		67 (41,1)	TAK p<0,001
			2		41 (25,2)	25 (15,3)	TAK p<0,001			
			PGA+TYM (terapia skojarzona)	3	16 (9,8)	4 (2,4)	TAK p<0,001			
				4	0 (0,0)	0 (0,0)	TAK p<0,001			
		0		18 (32,7)	25 (45,4)	NIE				
		1	23 (41,8)	25 (45,4)	NIE					
		2	10 (18,2)	4 (7,3)	NIE					

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa			OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		IS***
						n* (%)**	N	n* (%)**	N	
				3		4 (7,3)		1 (1,8)		NIE
				4		0 (0,0)		0 (0,0)		NIE

*wartość obliczona na podstawie odsetka odczytanego z wykresu

**wartość odczytana z wykresu

***IS określona przez autorów badania

6.2.9. Objawy oczne

Analizę oceny objawów ocznych w badaniu *Pillunat 2017* i w badaniu *VISIONARY* przeprowadzono z zastosowaniem 4 punktowej skali, w której: 0 oznaczało brak objawów ocznych, 1 – łagodne objawy, 2 – umiarkowane nasilenie objawów i 3 – objawy o ciężkim nasileniu.

Częstość występowania każdego z analizowanych wśród chorych wcześniej leczonych objawów ocznych uległa znamiennej statystycznie redukcji.

Najczęściej występującymi objawami ocznymi stwierdzonymi na początku badania były objawy zespołu suchego oka, którego częstość występowania wynosiła 56,4% i po leczeniu uległa redukcji do 45,6%.

Korzystny profil bezpieczeństwa TAF+TYM obserwowano również w przypadku analizy częstości występowania poszczególnych objawów ocznych z uwzględnieniem stopnia nasilenia każdego z nich.

W badaniu *VISIONARE* autorzy przedstawili informację, że subiektywne objawy oczne obserwowane na początku udziału chorych w badaniu były nieobecne lub występowały w nasileniu łagodnym. Więcej niż 80% chorych zgłaszało uczucie suchego oka, podrażnienie, swędzenie a powyżej 90% chorych wskazywało na uczucie ciała obcego w oku i ból oka. W czasie 26 tygodni wykazano znamiennej statystycznie redukcję nasilenia objawów suchego oka, podrażnienia, swędzenia oraz uczucia ciała obcego w oku (p-wartość dla każdego z tych objawów określono na poniżej 0,001). W ujęciu ogólnym nasilenie objawów suchego oka zostało zredukowane u 30,8% chorych, podczas gdy u 59,3% uczestników badania nie odnotowano różnicy a u 9,8% odnotowano wzrost ich nasilenia. Nasilenie podrażnienia oka zostało zredukowane u 31,0% chorych a u 61,0% nie odnotowano zmiany. Z kolei wyniki dotyczące oceny swędzenia wskazują na redukcję nasilenia u 26,6% oraz brak zmiany u 62,8% chorych. Nasilenie uczucia ciała obcego w oku zostało zredukowane u 23,0% chorych, podczas gdy u 69,9% nie odnotowano różnicy względem danych z początku badania a u 7,5% chorych stwierdzono wzrost nasilenia tego objawu. W czasie 26 tygodni nie stwierdzono znamiennej statystycznie zmiany w stosunku do nasilenia bólu oka (p-wartość wyniosła 0,058). Redukcję nasilenia bólu oka stwierdzono u 7,8% chorych, podczas gdy brak zmian odnotowano u 88,9% chorych a u 3,3% chorych wykazano wzrost jego nasilenia.

Autorzy badania *VISIONARY* wskazali również, iż w ocenie badaczy redukcja nasilenia objawów ocznych w czasie 26 tygodni porównaniu do ich nasilenia na początku udziału w badaniu była widoczna u 63,6% chorych.

Ze względu na brak bardziej szczegółowych danych odstąpiono od ich prezentacji w formie tabelarycznej.

Pozostałe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 36.
Częstość występowania objawów ocznych wśród chorych wcześniej leczonych

Badanie	Punkt końcowy		OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		IS**
				n* (%)	N	n* (%)	N	
Częstość występowania objawów ocznych								
Pillunat 2017	Częstość występowania objawów ocznych	Objawy zespołu suchego oka	4-16	535 (56,4)	948	432 (45,6)	948	TAK p<0,001
		Podrażnienie oka		512 (54,0)		316 (33,3)		TAK p<0,001
		Świąd oka		341 (36,0)		206 (21,7)		TAK p<0,001
		Uczucie ciała obcego w oku		379 (40,0)		212 (22,4)		TAK p<0,001
		Ból oka		171 (18,0)		84 (8,9)		TAK p<0,001

*wartość obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

**IS podana przez autorów publikacji

Tabela 37.
Częstość występowania poszczególnych stopni objawów ocznych wśród chorych wcześniej leczonych

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		IS***
					n* (%)**	N	n* (%)**	N	
Pillunat 2017	Częstość występowania poszczególnych	Objawy zespołu suchego oka		4-16	408 (43,0)	948	513 (54,1)	948	TAK p<0,001
					303 (32,0)		356 (37,6)		TAK p<0,001

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		IS***
					n* (%)**	N	n* (%)**	N	
	stopni nasilenia objawów ocznych		2		194 (20,5)		70 (7,4)	TAK p<0,001	
			3		42 (4,4)		10 (1,1)	TAK p<0,001	
			Brak danych		0 (0,0)		0 (0,0)	TAK p<0,001	
		Podrażnienie oka	0		432 (45,6)		628 (66,2)	TAK p<0,001	
			1		268 (28,3)		263 (27,7)	TAK p<0,001	
			2		191 (20,1)		43 (4,5)	TAK p<0,001	
			3		57 (6,0)		13 (1,4)	TAK p<0,001	
			Brak danych		0 (0,0)		0 (0,0)	TAK p<0,001	
			Świąd oka		0		601 (63,4)	739 (78,0)	TAK p<0,001
					1		201 (21,2)	177 (18,7)	TAK p<0,001
		2			118 (12,4)		22 (2,3)	TAK p<0,001	
		3			25 (2,6)		10 (1,1)	TAK p<0,001	
		Brak danych			4 (0,4)		0 (0,0)	TAK p<0,001	

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS [tyg.]	TAF+TYM (wartość początkowa)		TAF+TYM (wartość końcowa)		IS***
					n* (%)**	N	n* (%)**	N	
		Uczucie ciała obcego w oku	0		564 (59,5)		731 (77,1)		TAK p<0,001
			1		215 (22,7)		172 (18,1)		TAK p<0,001
			2		129 (13,6)		34 (3,6)		TAK p<0,001
			3		38 (4,0)		11 (1,2)		TAK p<0,001
			Brak danych		4 (0,4)		0 (0,0)		TAK p<0,001
		Ból oka	0		774 (81,6)		855 (90,2)		TAK p<0,001
			1		102 (10,8)		65 (6,9)		TAK p<0,001
			2		59 (6,2)		16 (1,7)		TAK p<0,001
			3		13 (1,4)		8 (0,8)		TAK p<0,001
			Brak danych		0 (0,0)		4 (0,4)		TAK p<0,001

*wartość obliczona na podstawie odsetka odczytanego z wykresu

**wartość odczytana z wykresu

***IS podana przez autorów publikacji

6.2.10. Stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych

Stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*) w badaniu *Takagi 2016* określono jako ogólnie dobre.

Nie przedstawiono szczegółowych wyników uzyskanych w podgrupie chorych, u których dokonano zmiany terapii na TAF+TYM po uprzedniej terapii co najmniej 1 lekiem przeciwjaskrowym. Autorzy wskazali jedynie, że odsetek chorych, którzy stwierdzili, iż po zmianie terapii stopień ich stosowania się do zaleceń terapeutycznych poprawił się i wyniósł 20,4%. Co istotne, w podgrupie chorych, u których po zmianie terapii stosowano TAF+TYM oraz dodatkowy lek przeciwjaskrowy odsetek ten wyniósł 19,5%.

Powyższe dane wskazują, że odsetki te nie różnią się znacząco od wyniku uzyskanego dla pełnej populacji uczestników badania obejmującej chorych wcześniej nieleczonych, chorych przyjmujących uprzednio co najmniej 1 lekiem oraz chorych, u których po zmianie terapii stosowano TAF+TYM i dodatkowy lek przeciwjaskrowy łącznie, tj. 23,7%. Dane te pozwalają wnioskować, że zmiana terapii na TAF+TYM pozwala na uzyskanie poprawy w zakresie stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych u znacznej liczby chorych.

W badaniu wykazano również, że jedynie 1,9% chorych wskazało w kwestionariuszu na pogorszenie stosowania się do zaleceń terapeutycznych względem wcześniej przyjmowanej terapii.

Z kolei w badaniu *VISIONARY* oceniano stopień stosowania się do zaleceń terapeutycznych w ocenie badacza definiowane jako „*compliance*”. Wykazano, że u chorych leczonych TAF+TYM odsetek chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych był wyższy (48,9% chorych) lub porównywalny (46,0% chorych) w porównaniu do odsetków odpowiednich dla wcześniej stosowanych terapii. Większość chorych uznała, że terapia TAF+TYM była lepiej tolerowana niż wcześniej stosowane leczenie. Tolerancję za dobrą lub bardzo dobrą uznało 87,9% chorych w czasie 4 tygodni oraz 92,4% i 91,4% w czasie 12 i 26 tygodni. Ze względu na brak bardziej szczegółowych danych odstąpiono od ich prezentacji w formie tabelarycznej.

Pozostałe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Częstość występowania poprawy w stosowaniu się chorych do schematu leczenia

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa			OBS [tyg.]*	TAF+TYM	
						n** (%)***	N
Częstość występowania poprawy w stosowaniu się chorych do schematu leczenia							
Takagi 2016	Częstość występowania poprawy w stosowaniu się chorych do schematu leczenia	Czas zakraplania	Obniżony	Poprawa	12,9	75 (23,7)	316
				Brak zmian		235 (74,4)	
				Pogorszenie		6 (1,9)^	
			Niezmieniony	Poprawa		141 (44,6)	
				Brak zmian		175 (55,4)	
				Pogorszenie		0 (0,0)	
			Zwiększony	Poprawa		32 (10,1)	
				Brak zmian		284 (89,9)	
				Pogorszenie		0 (0,0)	
		Liczba buteleczek	Obniżona	Poprawa	75 (23,7)		
				Brak zmian	235 (74,4)		
				Pogorszenie	6 (1,9)^		
			Niezmieniona	Poprawa	97 (30,7)		
				Brak zmian	219 (69,3)		
				Pogorszenie	0 (0,0)		
			Zwiększona	Poprawa	106 (33,5)		
				Brak zmian	210 (66,5)		
				Pogorszenie	0 (0,0)		

*OBS przeliczono z podanych w publikacji miesięcy (1 miesiąc: 4,3 tygodnia) na tydzień w celu ujednoczenia okresów obserwacji we wszystkich analizowanych badaniach

**obliczono na podstawie odsetka chorych odczytanego z wykresu

***wartość odczytana z wykresu

^wartości podane przez autorów publikacji

7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka na podstawie dokumentu EMA 2015

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji przedstawiono także na podstawie danych z dokumentu *EMA 2015*. Dokument ten został wydany przez EMA w związku ze zdecentralizowaną procedurą rejestracji produktu leczniczego Taptiqom® o numerze referencyjnym DE/H/3869/001/DC.

W dokumencie dokonano oceny stosunku korzyści do ryzyka.

W obrębie korzyści ze stosowania produktu leczniczego Taptiqom® wskazano, że:

- jest on pierwszym całkowicie pozbawionym środków konserwujących produktem złożonym zawierającym prostaglandynę i antagonistę receptorów beta-adrenergicznych;
- stwierdzone w badaniu farmakokinetycznym zaczerwienienie spojówek było łagodne i związane z tafluprostem. Co więcej, odnotowywano je częściej w przypadku zastosowania tafluprostu w monoterapii niż w czasie stosowania produktu złożonego Taptiqom® oraz częstsze w przypadku stosowania produktu leczniczego Taptiqom® w porównaniu do stosowania tymololu w monoterapii. Na tej podstawie uznano, że penetracja rogówki przez tafluprost w monoterapii jest porównywalna do tej uzyskanej w trakcie terapii produktem leczniczym Taptiqom®. Wszystkie kwestie związane z bezpieczeństwem zostały uwzględnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;
- w dokumentacji przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny dokonano prawidłowego wyboru złożonego produktu referencyjnego. Podmiot odpowiedzialny wykazał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Taptiqom® jest porównywalny z produktami takimi jak Xalacom® (LAT+TYM) oraz Duotrav® (TRAW+TYM).

W dokumencie zidentyfikowano następujące obszary ryzyka¹⁰:

- brak danych dotyczących stosowania produktu u dzieci i brak planu badawczego w tej populacji chorych;
- brak nowych badań farmakodynamicznych przeprowadzonych na zwierzętach dla TAF+TYM;
- brak badań dotyczących interakcji z innymi lekami dla tafluprostu;
- na podstawie badań klinicznych i histopatologicznych nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych lub potencjalnych zagrożeń związanych z toksycznością terapii produktem złożonym TAF+TYM.

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

¹⁰ należy podkreślić, iż dokument odnosi się do stanu wiedzy z 2015 roku, dlatego też kluczowy do wnioskowania wydaje się być wyłącznie ostatni punkt wskazany przez jego autorów

-
- ChP Taptiqom®;
 - URPLW MiPB 2015;
 - dane ze strony internetowej WHO UMC.

8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

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

8.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Działanie ogólnoustrojowe

Podobnie jak inne leki podawane miejscowo do oczu, tafluprost i tymolol są wchłaniane ogólnoustrojowo. Z powodu obecności składnika blokującego receptory beta-adrenergiczne, tymololu, mogą wystąpić te same rodzaje działań niepożądanych ze strony układu krążenia i oddechowego oraz inne działania niepożądane, które obserwuje się w przypadku beta-adrenolityków podawanych ogólnoustrojowo. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż w przypadku podania ogólnoustrojowego.

Zaburzenia serca

W przypadku chorych z chorobami układu krążenia (na przykład chorobą wieńcową, dławicą Prinzmetala czy niewydolnością serca) oraz nadciśnieniem tętniczym, należy poddać krytycznej ocenie leczenie beta-adrenolitykami i rozważyć leczenie z użyciem innych substancji czynnych. Chorych z chorobami układu krążenia należy obserwować pod kątem objawów nasilenia tych chorób oraz działań niepożądanych. Ze względu na ujemne działanie dromotropowe beta-adrenolityków należy zachować ostrożność podczas leczenia chorych z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyń

Należy zachować ostrożność podczas leczenia chorych z ciężkimi zaburzeniami/chorobami krążenia obwodowego (tj. ciężkimi postaciami choroby Raynauda lub zespołu Raynauda).

Zaburzenia oddechowe

Zgłaszano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym zgony w wyniku skurczu oskrzeli, u chorych z astmą, po podaniu niektórych beta-adrenolityków do oczu. U chorych z łagodną/umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) produkt leczniczy Taptiqom[®] należy stosować z ostrożnością i tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Hipoglikemia/cukrzyca

Leki beta-adrenolityczne należy stosować z ostrożnością u chorych ze skłonnością do samoistnej hipoglikemii lub chorych z niestabilną cukrzycą, ponieważ beta-adrenolityki mogą maskować objawy ostrej hipoglikemii.

Beta-adrenolityki mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy. Nagłe przerwanie leczenia beta-adrenolitykami może spowodować nasilenie objawów.

Choroby rogówki

Beta-adrenolityki stosowane do oczu mogą wywoływać suchość oczu. Należy zachować ostrożność podczas leczenia chorych z chorobami rogówki.

Inne beta-adrenolityki

W przypadku podania tymololu (składnika produktu leczniczego Taptiqom®) chorym już przyjmującym ogólnoustrojowy beta-adrenolityk może dojść do zwiększenia wpływu na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub nasilenia znanych objawów ogólnoustrojowej blokady receptorów beta. Należy dokładnie obserwować reakcję na leczenie u takich chorych. Stosowanie dwóch miejscowo działających leków blokujących receptory beta-adrenergiczne nie jest zalecane.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

W przypadku chorych z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania, bezpośrednim celem leczenia jest ponowne otwarcie kąta. Wymaga to zastosowania leku zwężającego źrenicę. Tymolol wywiera niewielki wpływ lub nie ma wpływu na źrenicę. W przypadku stosowania tymololu w celu zmniejszenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w jaskrze z zamkniętym kątem, należy go stosować w skojarzeniu z lekiem zwężającym źrenicę, a nie w monoterapii.

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania beta-adrenolityków u chorych ze stwierdzoną w wywiadzie atopią lub ciężką reakcją anafilaktyczną na różne alergenów może nastąpić bardziej intensywna reakcja na powtarzającą się ekspozycję na te alergenów i brak odpowiedzi klinicznej na zwykłe dawki adrenaliny stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Odwarstwienie naczyniówki

Obserwowano przypadki odwarstwienia naczyniówki oka w związku z podaniem roztworów wodnych leków supresyjnych (np. tymololu lub acetazolamidu) po zabiegach filtracyjnych.

Znieczulenie do operacji chirurgicznej

Beta-adrenolityczne leki okulistyczne mogą zahamować ogólnoustrojowe beta-agonistyczne działanie np. adrenaliny. Anestezjolog powinien być poinformowany, że chory otrzymuje tymolol.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować chorych o możliwości wzrostu rzęs, ściemnienia skóry powiek i nasilenia zabarwienia tęczówki, co związane jest z leczeniem tafluprostem. Niektóre z tych zmian mogą mieć trwały charakter i mogą prowadzić do różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy jest leczone tylko jedno oko.

Zmiany w zabarwieniu tęczówki pojawiają się powoli i mogą pozostać niezauważone przez kilka miesięcy. Zmiany zabarwienia oczu obserwowano głównie u chorych o mieszanym kolorze tęczówek, np. niebiesko-brązowym, szaro-brązowym, żółto-brązowym i zielono-brązowym. Ryzyko trwałej różnobarwności oczu w przypadku jednostronnego leczenia jest oczywiste.

Istnieje możliwość wzrostu włosów w miejscach, w których roztwór tafluprostu wchodzi wielokrotnie w kontakt ze skórą.

Nie ma doświadczenia w stosowaniu tafluprostu w leczeniu jaskry neowaskularnej, jaskry z zamkniętym lub wąskim kątem przesączania oraz jaskry wrodzonej. Doświadczenie w stosowaniu tafluprostu u chorych z bezsoczewkowatością (afakią) oraz w leczeniu jaskry barwnikowej i torebkowej jest ograniczone.

Należy zachować ostrożność, stosując tafluprost u chorych z bezsoczewkowatością, bezsoczewkowatością rzekomą z rozdarciem tylnej części torebki soczewki lub po wszczepieniu soczewki przedniokomorowej, oraz u chorych ze znanymi czynnikami ryzyka rozwoju torbielowatego obrzęku płamki żółtej lub zapalenia tęczówki/błony naczyniowej oka.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Istnieje ryzyko działania synergistycznego prowadzącego do niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii podczas stosowania roztworów beta-adrenolityków do oczu w skojarzeniu z doustnymi lekami blokującymi kanał wapniowy, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, lekami przeciwartmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami i guanetydyną.

Doustne leki beta-adrenolityczne mogą nasilić nadciśnienie z efektu odbicia, jakie może nastąpić po odstawieniu klonidyny.

Podczas leczenia skojarzonego inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) i tymololem zgłaszano nasiloną ogólnoustrojową blokadę receptorów beta (np. zwolnienie akcji serca, depresję).

Opisywano sporadyczne przypadki rozszerzenia źrenic wynikające z jednoczesnego stosowania okulistycznych beta-adrenolityków i adrenaliny (epinefryny).

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Taptiqom® u kobiet w okresie ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia produktem leczniczym Taptiqom®.

Produktu leczniczego Taptiqom® nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne (jeżeli nie ma innych dostępnych możliwości leczenia).

Tafluprost: brak wystarczających danych dotyczących stosowania tafluprostu u kobiet w okresie ciąży. Tafluprost może wywierać szkodliwe działanie farmakologiczne na przebieg ciąży lub rozwój płodu/novorodka. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane;

Tymolol: brak wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w okresie ciąży. Tymololu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne. Metody zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego. Badania epidemiologiczne nie wykazały

powstawania wad wrodzonych, ale ujawniły ryzyko opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego przy podawaniu beta-adrenolityków drogą doustną. Ponadto u noworodków zaobserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów beta (np. bradykardię, niedociśnienie, zaburzenia oddechowe i hipoglikemię), gdy beta-adrenolityki były podawane do czasu porodu. W przypadku stosowania produktu leczniczego Taptiqom® do momentu porodu, noworodka należy objąć ścisłą obserwacją w trakcie pierwszych dni życia.

Karmienie piersią

Beta-adrenolityki przenikają do mleka ludzkiego. Jednakże wydaje się mało prawdopodobne, aby tymolol podawany w dawkach terapeutycznych w kroplach do oczu mógł być obecny w mleku w ilości wystarczającej do wywołania klinicznych objawów blokady receptorów beta u niemowlęcia;

Nie wiadomo, czy tafluprost i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tafluprostu i (lub) jego metabolitów do mleka. Jednakże wydaje się mało prawdopodobne, aby tafluprost podawany w dawkach terapeutycznych w kroplach do oczu mógł być obecny w mleku w ilości wystarczającej do wywołania objawów klinicznych u niemowlęcia.

Jako środek ostrożności, nie zaleca się karmienia piersią, jeżeli konieczne jest stosowanie produktu leczniczego Taptiqom®.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Taptiqom® na płodność u ludzi.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Taptiqom® na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W razie wystąpienia działań niepożądanych, takich jak przejściowa utrata ostrości widzenia przy zakraplaniu produktu, chory nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych maszyn do momentu powrotu dobrego samopoczucia i ostrości widzenia.

8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem było przekrwienie spojówek/oczu. Wystąpiło ono u około 7% chorych biorących udział w badaniach klinicznych w Europie; w większości przypadków było łagodne, a u 1,2% chorych wiązało się z przerwaniem leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Taptiqom®.

Tabela 39.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Taptiqom®

	Tafluprost i Tymolol	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Niezbyt często
Zaburzenia w obrębie oka	Przekrwienie spojówek/oka, świąd oka, ból oka, zmiany rzęs (wzrost długości, grubości i liczby rzęs), zmiana koloru rzęs, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nieostre widzenie, światłowstręt	Często
	Nieprawidłowe odczucia w oku, suchość oka, dyskomfort w oku, zapalenie spojówek, rumień powieki, reakcja alergiczna w oku, obrzęk powieki, powierzchniowe punkcikowe zapalenie rogówki, nasilone łzawienie, zapalenie komory przedniej, astenopia (niepomaga widzenia), zapalenie brzegów powiek	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Taptiqom®* [ChPL Taptiqom®]

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane dla jednej z substancji czynnych (tafluprostu lub tymololu), które mogą potencjalnie wystąpić również podczas stosowania produktu leczniczego Taptiqom® wymieniono poniżej:

Tabela 40.

Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Taptiqom®, związane z substancją czynną tafluprost

	Tafluprost	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia w obrębie oka	Zmniejszenie ostrości wzroku, nasilenie pigmentacji tęczęwki, pigmentacja brzegów powiek, obrzęk spojówek, wysięk z oka, obecność komórek w komorze przedniej, zaczerwienienie komory przedniej, alergiczne zapalenie spojówek, pigmentacja spojówek, grudki na spojówkach, pogłębienie bruzdy powieki, zapalenie tęczęwki/zapalenie błony naczyniowej, obrzęk plamki żółtej/torbielowaty obrzęk plamki żółtej	b/d
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zaostrzenie astmy, duszność	b/d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne owłosienie powiek	b/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Taptiqom®* [ChPL Taptiqom®]

Tabela 41.

Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Taptiqom®, związane z substancją czynną tymolol

	Tymolol	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa i uogólniona wysypka, anafilaksja, świąd	b/d
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia	b/d
Zaburzenia psychiczne	Depresja, bezsenność, koszmary nocne, utrata pamięci, nerwowość	b/d
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, omdlenie, parestezje, nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów miastenii, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, niedokrwienie mózgu,	b/d
Zaburzenia w obrębie oka	Zapalenie rogówki, zmniejszenie wrażliwości rogówki, zaburzenia widzenia włącznie ze zmianami refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu odstawienia leku zwężającego źrenicę), opadanie powieki, podwójne widzenie, odwarstwienie naczyniówki po zabiegu trabekulektomii, łzawienie, nadżerki rogówki	b/d
Zaburzenia ucha i błędnika	Dzwonienie w uszach	b/d

	Tymolol	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca	Rzadkoskurcz, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęk, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, zatrzymanie akcji serca, blok serca, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca,	b/d
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, chromanie, objaw Raynauda, zimne dłonie i stopy,	b/d
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, skurcz oskrzeli (głównie u chorych z chorobą bronchospastyczną występującą przed leczeniem), niewydolność oddechowa, kaszel	b/d
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności niestrawność, biegunka, suchość w jamie ustnej, zaburzenia smaku, ból brzucha, wymioty	b/d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy, wysypka skórna	b/d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Toczeń rumieniowaty układowy, mialgia, artropatia	b/d
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Choroba Peyroniego, zmniejszenie libido, zaburzenia czynności seksualnych	b/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie/zmęczenie, pragnienie	b/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Taptiqom®* [ChPL Taptiqom®]

U niektórych chorych z poważnym uszkodzeniem rogówki zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki związane ze stosowaniem kropli do oczu z zawartością fosforanów.

8.1.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Taptiqom®

Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz badań farmakokinetyki po podaniu do oka, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Profil bezpieczeństwa ogólnoustrojowego i okulistycznego poszczególnych składników produktu jest dobrze poznany.

Tafluprost

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności ogólnoustrojowej po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podobnie jak w przypadku innych agonistów PGF₂, tafluprost podawany wielokrotnie miejscowo do oka

u małą powodował nieodwracalne zmiany zabarwienia tęczówki i przemijające poszerzenie szpary powiekowej.

Zaobserwowano nasilenie skurczów macicy szczurów i królików *in vitro* przy stężeniu kwasu tafluprostu przekraczającym, odpowiednio, 4 do 40 razy maksymalne stężenie kwasu tafluprostu w osoczu u człowieka. Nie przeprowadzono badań wpływu tafluprostu na nasilenie skurczów macicy na preparatach ludzkiej macicy.

Przeprowadzono badania toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa u szczurów i królików przy podawaniu dożylnym. U szczurów nie zaobserwowano negatywnego wpływu na płodność ani wczesny rozwój zarodkowy przy narażeniu ogólnoustrojowym ponad 12 000 razy przekraczającym narażenie kliniczne w oparciu o C_{max} lub przekraczającym je ponad 2200 razy w oparciu o AUC.

W konwencjonalnych badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego tafluprost powodował zmniejszenie masy ciała płodów i wzrost częstości utraty zarodków po implantacji. Tafluprost zwiększał częstość występowania wad układu kostnego u szczurów, jak również wad rozwojowych czaszki, mózgu i kręgosłupa u królików. W badaniu na królikach stężenie tafluprostu i jego metabolitów w osoczu było poniżej granicy oznaczalności.

W badaniu rozwoju płodowego i pourodzeniowego u szczurów zaobserwowano zwiększoną śmiertelność noworodków, zmniejszenie masy ciała oraz opóźnione rozwijanie się małżowiny usznej u potomstwa, przy dawkach tafluprostu przekraczających ponad 20 razy dawkę kliniczną.

W badaniach na szczurach z użyciem znakowanego radioaktywnie tafluprostu wykazano, że około 0,1% dawki podanej miejscowo do oczu przedostaje się do mleka samicy. Ponieważ okres półtrwania czynnego metabolitu (kwasowej postaci tafluprostu) w osoczu jest bardzo krótki (u człowieka niewykrywalny po 30 minutach), większość radioaktywności pochodziła przypuszczalnie z metabolitów o nieznacznej lub zerowej aktywności farmakologicznej. Biorąc pod uwagę metabolizm tafluprostu oraz naturalnych prostaglandyn oczekuje się, że jego biodostępność po podaniu doustnym jest bardzo niska.

Tymolol

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu URPLWMiPB

Opis bezpieczeństwa został wykonany na podstawie komunikatu URPL „Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Taptiqom[®] przeznaczone do publicznej wiadomości” [URPLWMiPB 2015].

Produkt leczniczy Taptiqom[®], którego substancjami czynnymi są tafluprost i tymolol, wskazany jest do obniżenia IOP u dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym z niedostateczną odpowiedzią na zastosowanie beta-adrenolityków działających miejscowo lub analogów prostaglandyn. Kluczowe korzyści wynikające ze skojarzonego leczenia tafluprostem i tymololem opierają się na dwóch europejskich badaniach III fazy, w których stosowanie produktu złożonego tafluprost+tymolol porównywano z leczeniem wspomnianymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w monoterapii względem ich jednoczesnego podawania. Wykazano wysoką skuteczność stosowania produktu złożonego tafluprost+tymolol w obniżaniu IOP, szczególnie u chorych z wysokim IOP – zazwyczaj obserwowano u nich obniżenie ciśnienia o wartość >10 mmHg, co jest niezwykle ważne w praktyce leczenia jaskry. Wykazano, iż terapia produktem złożonym tafluprost+tymolol odznaczała się większą skutecznością w porównaniu z leczeniem tafluprostem i tymololem przyjmowanymi osobno. Stwierdzono ponadto, że stosowanie produktu złożonego jest związane z co najmniej taką samą skutecznością jak zastosowanie terapii skojarzonej tafluprostem i tymololem (podawanymi jednocześnie).

W komunikacie URPL wskazano 3 istotne zidentyfikowane ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Taptiqom[®] oraz 6 rodzajów istotnie potencjalnego ryzyka, z których 4 zostały opisane jako ryzyko o potencjalnie niskim poziomie.

W poniższej tabeli przedstawiono opis poszczególnych ryzyk związanych ze stosowaniem produktu Taptiqom[®].

Tabela 42.

Opis istotnego zidentyfikowanego i potencjalnego ryzyka, związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Taptiqom®

Ryzyko	Opis
Istotne zidentyfikowane ryzyko	
Hiperpigmentacja¹¹	<p>Ryzyko hiperpigmentacji tęczówki i powiek jest powszechnie obserwowane podczas stosowania tafluprostu oraz innych produktów leczniczych z tej grupy lekowej.</p> <p>Podatność na występowanie przebarwień uzależniona jest od indywidualnych predyspozycji chorego, w związku z czym zminimalizowanie tego ryzyka jest bardzo trudne.</p> <p>Nie stwierdzono zdarzeń przedrakowych dotyczących hiperpigmentacji związanych z leczeniem tafluprostem.</p>
Zaburzenia układu oddechowego (tj. astma oskrzelowa, astma oskrzelowa w wywiadzie lub ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc)	<p>Możliwe jest wystąpienie ciężkich działań niepożądanych ze strony układu oddechowego, które w rzadkich przypadkach mogą zagrażać życiu, jednak występują one głównie u osób z istniejącą wcześniej chorobą bronchospastyczną.</p> <p>Połączenie produktu leczniczego Taptiqom® i beta-adrenolityków lub innych leków o działaniu przeciwadrenergicznym może nasilać działanie tymololu. Należy podkreślić, że całkowite ryzyko jest niższe przy stosowaniu miejscowo działających beta-adrenolityków w porównaniu do beta-adrenolityków podawanych w postaci farmaceutycznej zapewniającej działanie ogólnoustrojowe.</p> <p>W celu zapobiegania wystąpienia problemów z układem oddechowym, przy podejrzeniu możliwości ich wystąpienia, nie zaleca się stosowania beta-adrenolityków.</p>
Choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca	<p>Stosowanie beta-adrenolityków może nasilić objawy choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń rytmu czy niewydolności serca. Spowodować to może wystąpienie ciężkich działań niepożądanych ze strony serca, które w rzadkich przypadkach mogą doprowadzić do zagrożenia życia.</p> <p>Ryzyko to jest większe wśród chorych z wcześniej zdiagnozowanymi chorobami serca, a także wśród osób stosujących uprzednio beta-adrenolityki lub inne leki o działaniu przeciwadrenergicznym. Należy podkreślić, iż oczekuje się, że przy stosowaniu miejscowo działających beta-adrenolityków całkowite ryzyko będzie niższe w porównaniu do beta-adrenolityków podawanych w postaci farmaceutycznej zapewniającej działanie ogólnoustrojowe.</p> <p>U osób z chorobą niedokrwienną serca, zaburzeniami rytmu serca lub niewydolnością serca nie zaleca się stosowania beta-adrenolityków.</p>
Istotne potencjalne ryzyko	
Choroby związane z zaburzeniami krążenia krwi	<p>Objawy chorób związanych z zaburzeniami krążenia krwi, takich jak chromanie przestankowe, choroba Raynauda lub zimne ręce i stopy, mogą ulec nasileniu w odpowiedzi na stosowanie beta-adrenolityków. Najczęstszymi występującymi działaniami niepożądanymi są jednak te o postaci łagodnej i samo-ograniczającej się.</p> <p>Ryzyko wystąpienia chorób związanych z zaburzeniami krążenia krwi wzrasta w przypadku występowania wcześniej zdiagnozowanych chorób, równoczesnego stosowania innych beta-adrenolityków lub leków przeciwadrenergicznych.</p> <p>Oczekuje się, że przy stosowaniu miejscowo działających beta-adrenolityków całkowite ryzyko będzie niższe w porównaniu do beta-adrenolityków o działaniu ogólnoustrojowym.</p> <p>Potencjalne ryzyko związane z wystąpieniem chorób związanych z zaburzeniami krążenia krwi jest niskie.</p>
Maskowanie objawów niskiego stężenia cukru we krwi u chorych z cukrzycą	<p>Należy zachować ostrożność przy podawaniu beta-adrenolityków chorym z niskim stężeniem cukru we krwi lub chorym z labilną cukrzycą, ponieważ beta-adrenolityki mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii.</p> <p>Potencjalne ryzyko związane z maskowaniem objawów małego stężenia cukru we krwi u chorych z cukrzycą jest niskie.</p>

¹¹ przyciemnienie koloru skóry wokół oczu lub zmiana koloru tęczówki

Ryzyko	Opis
Maskowanie objawów nadczynności gruczołu tarczycy	Nasilenie objawów nadczynności tarczycy może zostać spowodowane nagłym przerwaniem stosowania beta-adrenolityków. Beta-adrenolityki mogą także maskować objawy nadczynności tarczycy. Potencjalne ryzyko z tym związane jest niskie.
Znieczulenie do zabiegu chirurgicznego	Ze względu na możliwość zablokowania ogólnoustrojowego działania beta-agonistów np. adrenaliny spowodowanego stosowaniem okulistycznych preparatów beta-adrenolitycznych, należy poinformować anestezjologa o przyjmowaniu tymololu. Ryzyko wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze znieczuleniem do zabiegu chirurgicznego wzrasta w przypadku wcześniej występujących zdarzeń niepożądanych, innych (współistniejących) chorób układu oddechowego lub serca, a także w przypadku jednoczesnego stosowania innych beta-adrenolityków lub leków o działaniu przeciwadrenergicznym. Potencjalne ryzyko z tym związane jest niskie.
Odwartwienie naczyńki	Potencjalnym ryzykiem wynikającym ze stosowania produktu leczniczego Taptiqom® jest odwartwienie naczyńki po zabiegach filtracyjnych. Prawdopodobnie spowodowane jest to nadwrażliwością na wcześniej otrzymane leki obniżające IOP po zabiegach filtracyjnych, skutkującej hipotonią.
Reakcja anafilaktyczna	Możliwym działaniem wynikającym ze stosowania beta-adrenolityków jest antagonizowanie działania epinefryny w stosunku do receptora beta-adrenergicznego. W przypadku chorych stosujących beta-adrenolityki anafilaksja może być ciężka, długotrwała lub odporna na dawki stosowane zwykle w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Dodatkowo wskazano na brakujące informacje, dotyczące stosowania połączenia tafluprostu i tymololu lub obu tych leków pojedynczo u chorych z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, u kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także u dzieci i młodzieży.

W dokumencie zwrócono także uwagę na niewiadome związane z korzyściami z leczenia. Podkreślono, iż w analizowanych głównych badaniach większą część populacji badanej stanowili chorzy rasy białej. Z kolei badania pomocnicze, które zostały przeprowadzone z udziałem populacji azjatyckiej wykazały skuteczność stosowania produktu złożonego tafluprost+tymolol w tej grupie chorych. Nie ma dowodów sugerujących, że wyniki różniłyby się jakkolwiek w innych populacjach chorych z jaskrą z otwartym kątem lub podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym.

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Taptiqom®. 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 43.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-
Zaburzenia układu immunologicznego	9
Zaburzenia endokrynologiczne	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1
Zaburzenia psychiczne	5
Zaburzenia układu nerwowego	19
Zaburzenia w obrębie oka	171
Zaburzenia ucha i błędnika	3
Zaburzenia serca	13
Zaburzenia naczyniowe	9
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	9
Zaburzenia żołądka i jelit	7
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	30
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	35
Badania diagnostyczne	10
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4
Uwarunkowania społeczne	-
Procedury medyczne i chirurgiczne	15
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	1

Data ostatniego wyszukiwania: 07.02.2020 r.

U chorych leczonych produktem leczniczym Taptiqom® najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: zaburzenia w obrębie oka (171 zdarzeń), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (35 zdarzeń) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (30 zdarzeń).

9. Ograniczenia

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

- stosunkowo niska jakość badań randomizowanych (badania: *Suzuki 2018* i *Konstas 2018*) dotyczących oceny TAF+TYM;
- brak badań dotyczących porównania bezpośredniego TAF+TYM względem TRAW+TYM oraz względem BIM+TYM;
- liczby chorych, u których stwierdzono wystąpienie lub brak zdarzenia obliczone na podstawie odsetków mogą nieznacznie odbiegać od rzeczywistych (nie zawsze wartość procentowa podana przez autorów badania była wystarczająco dokładna do przeprowadzenia precyzyjnych obliczeń i w konsekwencji nie zawsze liczby chorych w podgrupach sumują się do 100% chorych ogółem);
- dane z części analizowanych badań odczytano z wykresów, które nie zawsze były wysokiej jakości (badanie *Pillunat 2017*);
- część badań (badanie randomizowane *Suzuki 2018* i badanie obserwacyjne *Takagi 2016*) dotyczy wyłącznie populacji azjatyckiej;
- brak zaślepienia w badaniach randomizowanych włączonych do analizy;
- w publikacji *Konstas 2018* cała analiza skuteczności została przeprowadzona dla 2 grup: chorych stosujących TAF+TYM (rano) w porównaniu z grupą chorych przyjmującą TAF+TYM (wieczór) oddzielnie, natomiast ocenę bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla obydwu grup;
- w publikacji *Takagi 2016* ocenę bezpieczeństwa przedstawiono dla całej populacji chorych (autorzy nie zaprezentowali oddzielnie wyników w podgrupie chorych, u których dokonano zmiany wcześniej stosowanej terapii na TAF+TYM);
- w publikacji *Pillunat 2017* nie określono ściśle okresu obserwacji, natomiast podano zakres, który wynosił 4-16 tyg.;
- w badaniu *Suzuki 2018* zastosowano produkt złożony TAF+TYM zawierający środek konserwujący w postaci BAK, przy czym należy podkreślić, że stężenie tego konserwantu było niższe niż w produkcie złożonym stosowanym w grupie kontrolnej, tj. LAT+TYM;
- w badaniach obserwacyjnych nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących nazw zastosowanych skal oceny np. objawów ocznych, stąd istnieje niepewność co do spójności w wynikach przedstawionych w badaniu *Suzuki 2018* oraz *Pillunat 2017*

i jednocześnie ograniczona jest możliwość odniesienia wyników uzyskanych w badaniu randomizowanym na wyniki raportowane w badaniu odzwierciedlającym praktykę kliniczną leczenia jaskry.

10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej na podstawie badania randomizowanego *Suzuki 2018* oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego TAF+TYM względem produktu złożonego LAT+TYM w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego.

Dokonano również analizy skuteczności i bezpieczeństwa TAF+TYM stosowanego rano względem TAF+TYM stosowanego wieczór (badanie randomizowane *Konstas 2018*).

Analiza na podstawie badań eksperymentalnych została uzupełniona o ocenę skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa przeprowadzoną na podstawie 2 dużych badań obserwacyjnych jednoramiennych: *Pillunat 2017* oraz *Takagi 2016*.

Dodatkowo do analizy włączono badanie *VISIONARY*, które otrzymano od Wnioskodawcy.

Przeprowadzono również dodatkową analizę bezpieczeństwa analizowanej interwencji na podstawie zapisów zawartych w *ChPL Taptiqom®*, dokumentu opublikowanego przez URPLW MiPB w 2015 roku i danych zawartych w rekordzie WHO UMC oraz opisano stosunek korzyści do ryzyka na podstawie dokumentu *EMA 2015*.

Ocena skuteczności

We wszystkich badaniach włączonych do analizy ocena skuteczności opierała się na analizie ciśnienia śródgałkowego, którego obniżenie stanowi nadrzędny cel leczenia chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnienie oczne.

Wyniki porównania bezpośredniego TAF+TYM względem LAT+TYM pochodzące z badania randomizowanego *Suzuki 2018* wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w czasie 12 tygodni w zakresie średniej zmiany wartości ciśnienia śródgałkowego (IOP) względem wartości początkowych. Należy jednocześnie podkreślić, że w czasie 4-6h po zastosowaniu analizowanych interwencji w grupie badanej obserwowano już redukcję IOP, podczas gdy w grupie kontrolnej średnia wartość IOP nieznacznie wzrosła. Ostatecznie

średnie wartości IOP uzyskane w czasie 12 tygodni leczenia były porównywalne pomiędzy grupami.

Wyniki badania randomizowanego *Konstas 2018* dotyczącego porównania produktu złożonego TAF+TYM stosowanego rano względem stosowanego wieczór wskazują na wyższą skuteczność leczenia w grupie chorych przydzielonych do stosowania leku wieczór. Wieczorne zakraplanie oczu wpływało na uzyskiwanie przez chorych istotnych statystycznie niższych wartości IOP w czasie od godziny 6:00 do 18:00 w porównaniu do tych, którzy zakraplali oczy rano. Nie wykazano natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla pomiaru wykonanego o 22:00 i 2:00. Ocena średnich wartości IOP po 24 godzinnym okresie obserwacji wskazuje na istotne statystycznie wyższe średnie wartości IOP w grupie chorych stosujących TAF+TYM rano, w związku z czym można wnioskować o wyższej skuteczności dawkowania wieczornego, które umożliwia lepszą okołodobową kontrolę tego parametru. Dawkowanie wieczorne było również znamienne statystycznie bardziej skuteczne w odniesieniu do uzyskiwania przez chorych niższych wartości maksymalnych IOP. Nie wykazano natomiast różnic pomiędzy grupami w zakresie średnich wartości minimalnego 24-godzinnego IOP. Istotnym dla oceny skuteczności terapii jest dokonanie oceny fluktuacji dobowych IOP, w odniesieniu do których również wykazano istotną statystycznie przewagę dawkowania wieczornego nad porannym (okołodobowe wahania wartości IOP w grupie chorych przyjmujących TAF+TYM wieczorem były niższe). Uzyskane wyniki świadczą również na korzyść stosowania analizowanej interwencji wieczór na podstawie oceny średnich wartości IOP w ciągu dnia (niższe wartości uzyskane przez chorych z grupy stosującej TAF+TYM wieczór). Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny średnich wartości IOP w ciągu nocy.

Ocena produktu złożonego TAF+TYM u chorych, u których dokonano zmiany terapii po uprzednim leczeniu innymi lekami przeciwjaskrowymi wykazała wysoką skuteczność analizowanej interwencji. Wyniki badania *Takagi 2016* wskazują na znamienne statystycznie redukcję średnich wartości ciśnienia śródgałkowego w czasie od 4,3 do 12,9 tygodnia względem wartości początkowych. Analiza danych wykazała istotność statystyczną różnicy zarówno dla chorych ogółem, jak również dla chorych w większości podgrup wyodrębnionych ze względu na poszczególne uprzednio stosowane leki. Analogiczne wyniki uzyskano na podstawie badania *Pillunat 2017*, w którym wykazano znamienne statystycznie redukcję średnich wartości IOP względem danych początkowych w czasie od 4 do 16 tygodni. Otrzymane wyniki świadczą o uzyskiwaniu przez chorych korzyści klinicznej powstałej na skutek zmiany dotychczas stosowanej terapii na produkt złożony TAF+TYM.

Analiza częstości występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego przeprowadzona na podstawie badania *Takagi 2016* w populacji chorych po uprzednim leczeniu co najmniej 1 lekiem wykazała, że najczęściej redukcję IOP o co najmniej 2 mmHg obserwowano w podgrupie chorych poddanych uprzednio terapii lekiem z grupy prostaglandyn oraz w podgrupie chorych leczonych uprzednio LAT w monoterapii. W grupach tych wyniki świadczące o poprawie stanu zdrowia odnotowano odpowiednio u 64,3% i 70,8% chorych. Należy podkreślić, że zmiana dotychczas stosowanej terapii na produkt złożony TAF+TYM w każdej z podgrup wiązała się z uzyskaniem korzystnego efektu zdrowotnego u wysokich odsetków chorych.

Wyniki dotyczące częstości występowania zmiany wartości IOP uzyskane w obserwacyjnym badaniu *Pillunat 2017* wskazują, że po zmianie dotychczasowej terapii na TAF+TYM obniżenie IOP odnotowano ogółem u 89,5% badanych, spośród których redukcja IOP o co najmniej 20% względem wartości początkowych wystąpiła u 56,5% a brak zmiany lub wzrost wartości IOP stwierdzono odpowiednio u 5,1% i 5,4% chorych. Należy dodatkowo podkreślić, że zgodnie z *PTO 2017* za istotną klinicznie redukcję IOP przyjmuje się obniżenie wartości o co najmniej 10% względem wartości początkowych.

Wyniki badania *VISIONARY* uzyskane w czasie 26 tygodni wskazują na wysoką skuteczność TAF+TYM. Korzystny efekt zdrowotny uzyskany po zmianie terapii na TAF+TYM w czasie 4 tygodni utrzymywał się w długim okresie obserwacji. Co więcej, 84,7% badaczy uznało terapię TAF+TYM za znacznie skuteczniejszą od terapii stosowanych uprzednio. W okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni odsetki chorych, u których odnotowano redukcję IOP o co najmniej 20%, 25%, 30% i 35% były wysokie i wynosiły odpowiednio 69,2%, 53,6%, 40% oraz 25,8%.

Ocena bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące z badania *Suzuki 2018* świadczą o braku różnic pomiędzy TAF+TYM i LAT+TYM w czasie 12 tygodni w zakresie częstości zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz działań niepożądanych ogółem. Co istotne zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano w grupie badanej jedynie u 10% chorych, u żadnego chorego poddanego terapii TAF+TYM nie stwierdzono wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego a działania niepożądane ogółem odnotowano u 3,3% chorych.

W ramach oceny bezpieczeństwa na podstawie badania *Suzuki 2018* dokonano również oceny zaburzeń powierzchni oka, tj. wartości SPK, stabilności filmu łzowego oraz nasilenia przekrwienia oka. Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wartości SPK ogółem oraz w poszczególnych sektorach rogówki, przy czym należy podkreślić, że w obrębie grupy TAF+TYM uzyskano znamienne statystycznie redukcję wartości SPK w sektorze dolnym rogówki w stosunku do wartości początkowej (w grupie kontrolnej nie odnotowano istotności statystycznej dla zmiany względem wartości początkowej). Nie wykazano także różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany czasu przerwania filmu łzowego oraz zmiany stopnia przekrwienia oka w czasie 12 tygodni.

Na podstawie badania *Suzuki 2018* dokonano oceny bezpieczeństwa w zakresie objawów ocznych na podstawie kwestionariusza OSS, w którym oceniane są takie objawy subiektywne jak podrażnienie i ból oka, uczucie obecności ciała obcego w oku oraz uczucie dyskomfortu w oku. Wykazano znamienne statystycznie przewagę TAF+TYM nad LAT+TYM w odniesieniu do redukcji podrażnienia oka oraz redukcji nasilenia bólu oka względem wartości początkowych w czasie 6 tygodni. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami w stosunku do uczucia ciała obcego w oku oraz dyskomfortu w oku.

Autorzy badania wskazali, iż odsetek chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*) dla każdej z grup wynosił powyżej 75%. Nie wskazano na dokładne dane oddzielnie dla każdej z grup.

W badaniu *Konstas 2018* wyniki dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowano łącznie dla grup stosujących TAF+TYM rano i wieczór. Wykazano, że zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 71,4% chorych. Najczęściej obserwowano wśród chorych występowanie takich zdarzeń jak uczucie suchego oka (14,3% chorych), uczucie ciała obcego w oku (11,9% chorych) oraz uczucie klucia w oku (9,5% chorych). Zdarzenia niepożądane inne niż związane z narządem wzroku odnotowywano u pojedynczych chorych.

Oceny bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych dokonano w oparciu o wyniki badań *Takagi 20016*, *Pillunat 2017* oraz *VISIONARY*. Dane pochodzące z badania *Takagi 2016* w większości przedstawiono dla szerszej populacji niż populacja docelowa, jednak istotnym jest, iż populacja docelowa stanowiła 64,7% chorych, zatem wnioskowanie na podstawie uzyskanych wyników można uznać za wiarygodne.

Na podstawie wyników badania *Takagi 2018* można wnioskować o korzystnym profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji. W czasie 12,9 tyg. działania niepożądane

zaobserwowano u 22 chorych (5,0%). Najczęściej występowały: przekrwienie spojówek, zapalenie powiek oraz powierzchowne punkcikowe zapalenie rogówki. Oprócz działań niepożądanych odnotowanych w kategorii zaburzeń w obrębie oka, zaobserwowano także po jednym przypadku arytmii i kołatania serca (zaburzenia serca). Ciężkie działania niepożądane, takie jak zwiększone ciśnienie krwi, astenia oraz dyskomfort w klatce piersiowej odnotowano tylko u 0,5% chorych. W okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni wykazano na podstawie badania *VISIONARY*, że zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 17,2% chorych. Większość zdarzeń stanowiły zaburzenia inne niż ciężkie a około połowę z nich zaklasyfikowano jako działania niepożądane. Ciężkie działanie niepożądane odnotowano u jednego chorego (0,2% chorych).

Wyniki badania *Pillunat 2017* dotyczące okresu obserwacji wynoszącego od 4 do 16 tygodni wskazują na uzyskiwanie przez chorych znamiennej statystycznie redukcji stopnia przekrwienia spojówek względem wartości początkowych zarówno w populacji ogółem, jak również w każdej z ocenianych podgrup chorych wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie, w tym również w ramach analizy częstości występowania przekrwienia spojówek o różnych stopniach nasilenia. Jednocześnie na podstawie badania *Takagi 2018* nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany średniej stopnia przekrwienia spojówek w całym okresie obserwacji.

Częstość występowania barwienia spojówek odnotowana w badaniu *Pillunat 2017* uległa znamiennej statystycznie redukcji zarówno w ujęciu ogółem, jak również w ramach podgrup chorych, w tym wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie oraz stopień nasilenia. Istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami nie wykazano tylko w stosunku do podgrupy chorych, którzy uprzednio było poddani terapii skojarzonej w postaci prostaglandyny i tymololu. Analogiczne wyniki uzyskano w analizie z uwzględnieniem stopnia nasilenia barwienia spojówek. Z kolei w badaniu *Takagi 2016* analizie poddano średnie stopnia barwienia. Średni stopień barwienia rogówki obserwowana w analizowanym badaniu uległa redukcji z 0,2 do 0,1 punktu, przy czym redukcja ta nie była znamiennej statystycznie.

Na podstawie badania *VISIONARY* wykazano znamiennej statystycznie redukcję odsetków chorych, u których odnotowano przekrwienie spojówek w czasie 4, 12 i 26 tygodni. Analogiczne wyniki uzyskano również w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniej stosowaną PGA w każdym z okresów obserwacji (p-wartości dla redukcji przekrwienia spojówek względem wartości początkowych dla LAT, BIM i TRAW wyniosły poniżej 0,0001 a dla TAF była równa 0,029). W każdym z analizowanych okresów obserwacji

odnotowano również znamiennej statystycznie redukcję stopnia barwienia rogówki fluoresceiną.

Ocena stabilności filmu łzowego przeprowadzona została w badaniu *VISIONARY* na podstawie testu Schirmera oraz TBUT. Wykazano korzystny wpływ analizowanej interwencji na poprawę parametru TBUT (zmiana istotna statystycznie w czasie 4, 12 i 26 tygodni względem wartości początkowej). Nie stwierdzono natomiast znamiennej statystycznie zmiany wyniku w teście Schirmera.

Częstość występowania fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki odnotowana w badaniu *Pillunat 2017* uległa znamiennej statystycznie redukcji w każdej z ocenianych grup chorych, za wyjątkiem populacji chorych wcześniej leczonych PGA ogółem, gdzie liczba chorych, u których po leczeniu fałdy te występowały okazała się być znamiennej statystycznie większa w porównaniu z wartością przed zastosowaniem terapii. W podgrupie chorych uprzednio poddanych terapii skojarzonej z PGA i TYM nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Analogiczne wyniki uzyskano dla podgrup z uwzględnieniem stopnia nasilenia fałdów spojówkowych.

Wyniki badania *Pillunat 2017* dotyczące oceny objawów ocznych wskazują, że zmiana terapii na TAF+TYM wiązała się ze znamiennej statystycznie redukcją częstości każdego z analizowanych objawów. Najczęściej występującymi objawami ocznymi stwierdzonymi na początku badania były objawy zespołu suchego oka, którego częstość występowania wynosiła 56,4% i po leczeniu uległa redukcji do 45,6%. Korzystny profil bezpieczeństwa TAF+TYM obserwowano również w przypadku analizy częstości występowania poszczególnych objawów ocznych z uwzględnieniem stopnia nasilenia każdego z nich.

W badaniu *VISIONARY* w czasie 26 tygodni wykazano znamiennej statystycznie redukcję nasilenia objawów suchego oka, podrażnienia, swędzenia oraz uczucia ciała obcego w oku. Autorzy badania wskazali również, iż w ocenie badaczy redukcja nasilenia objawów ocznych w czasie 26 tygodni porównaniu do ich nasilenia na początku udziału w badaniu była widoczna u 63,6% chorych.

W badaniu *Takagi 2016* oceniano stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*). Nie przedstawiono szczegółowych wyników uzyskanych w podgrupie chorych, u których dokonano zmiany terapii na TAF+TYM po uprzedniej terapii co najmniej 1 lekiem przeciwjaskrowym. Autorzy wskazali jedynie, że odsetek chorych, którzy stwierdzili, iż po zmianie terapii stopień ich stosowania się do zaleceń terapeutycznych poprawił się wyniósł

20,4%. Co istotne, w podgrupie chorych, u których po zmianie terapii stosowano TAF+TYM oraz dodatkowy lek przeciwjaskrowy odsetek ten wyniósł 19,5%, co wskazuje, że odsetki te nie różnią się znacząco od wyniku uzyskanego dla pełnej populacji uczestników badania obejmującej chorych wcześniej nieleczonych, chorych przyjmujących uprzednio co najmniej 1 lekiem oraz chorych, u których po zmianie terapii stosowano TAF+TYM i dodatkowy lek przeciwjaskrowy łącznie, tj. 23,7%. Dane te pozwalają wnioskować, że zmiana terapii na TAF+TYM pozwala na uzyskanie poprawy w zakresie stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych u znacznej liczby chorych. W badaniu wykazano również, że jedynie 1,9% chorych wskazało w kwestionariuszu na pogorszenie stosowania się do zaleceń terapeutycznych względem wcześniej przyjmowanej terapii.

W badaniu *VISIONARE* wykazano, że u chorych leczonych TAF+TYM odsetek chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*) był wyższy (48,9% chorych) lub porównywalny (46,0% chorych) w porównaniu do odsetków odpowiednich dla wcześniej stosowanych terapii. Większość chorych uznała, że terapia TAF+TYM była lepiej tolerowana niż wcześniej stosowane leczenie. Tolerancję jako dobrą lub bardzo dobrą uznało 87,9% chorych w czasie 4 tygodni oraz 92,4% i 91,4% odpowiednio w czasie 12 i 26 tygodni.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie *ChPL Taptiqom*® wykazano, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia w obrębie oka takie jak przekrwienie spojówek/oka, świąd oka, ból oka, zmiany rzęs (wzrost długości, grubości i liczby rzęs), zmiana koloru rzęs, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nieostre widzenie czy światłowstręt. Pozostałe zaburzenia w obrębie oka określono jako występujące niezbyt często a spośród działań niepożądanych innych niż zlokalizowanych w obrębie narządu wzroku wskazano na niezbyt częste występowanie bólu głowy.

Zwrócono uwagę, iż w skład analizowanej interwencji wchodzi tymolol, którego mechanizm działania polega na blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych, dlatego należy mieć na uwadze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych analogicznych do tych, które obserwowane są w przypadku systemowego stosowania leków z tej grupy (np. zaburzenia serca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia ze strony układu oddechowego). Istotnym jest ostrożne stosowanie leków beta-adrenolitycznych u chorych z hipoglikemią/cukrzycą i nadczynnością tarczycy, ponieważ mogą one maskować objawy ostrej hipoglikemii lub nadczynności tarczycy a nagłe przerwanie leczenia może wpłynąć na nasilenie tych objawów.

W dokumencie wydanym przez URPLW MiPB w 2015 roku wskazuje się z kolei na udowodnione korzyści wynikające z leczenia produktem złożonym TAF+TYM w zakresie skuteczności terapii. W odniesieniu do bezpieczeństwa wskazano na takie ryzyka związane ze stosowaniem produktu Taptiqom[®] jak m.in. wystąpienie hiperpigmentacji, zaburzeń układu oddechowego (np. astma czy ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc), zaburzenia serca, maskowanie objawów niskiego stężenia cukru we krwi u chorych z cukrzycą oraz objawów nadczynności tarczycy.

Z kolei na podstawie rekordu WHO UMC, gdzie zebrano dane dotyczące liczby przypadków poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazano, że u chorych leczonych produktem leczniczym Taptiqom[®] najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: zaburzenia w obrębie oka (171 zdarzeń), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (35 zdarzeń) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (30 zdarzeń).

Stosunek korzyści do ryzyka oceniano na podstawie dokumentu *EMA 2015*. Wskazano w nim, iż nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych lub potencjalnych zagrożeń związanych z toksycznością terapii produktem złożonym TAF+TYM oraz zwrócono uwagę, że jest on pierwszym całkowicie pozbawionym środków konserwujących produktem złożonym zawierającym prostaglandynę i antagonistę receptorów beta-adrenergicznych w związku z czym określono analizowaną interwencję jako interwencję o korzystnej relacji korzyści do ryzyka.

Wnioski

Analiza skuteczności produktu złożonego TAF+TYM względem produktu złożonego LAT+TYM wykazała znamienne przewagę interwencji badanej dla kluczowych efektów zdrowotnych. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania produktu leczniczego Taptiqom[®] i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Taptiqom[®] w praktyce klinicznej i należy go uznać za najkorzystniejszą metodę dostępną obecnie w terapii jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego szczególnie u tych chorych, którzy wymagają leczenia skojarzonego i mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego.

11. Dyskusja

Wyniki porównania produktu złożonego TAF+TYM względem produktu złożonego LAT+TYM przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy zasadniczo wskazują, że charakteryzują się one porównywalnie wysoką skutecznością. Zdolność leku do obniżania ciśnienia śródgałkowego ma krytyczne znaczenie w zakresie oceny jego skuteczności. 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 TAF+TYM jest lekiem o wysokiej skuteczności w obniżaniu IOP.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo TAF+TYM jest porównywalne z bezpieczeństwem LAT+TYM. Należy jednak podkreślić, że TAF+TYM jest jedynym produktem złożonym niezawierającym środków konserwujących, w związku z czym jest to opcja szczególnie istotna dla tych chorych, którzy mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego, np. chorych z zaburzeniami powierzchni oka. Należy jednak wskazać na ograniczoną możliwość wnioskowania o korzystnym wpływie stosowania produktu niezawierającego środków konserwujących, gdyż w badaniu *Suzuki 2018*, na podstawie którego przeprowadzono porównanie bezpośrednie, obydwie analizowane interwencje zawierały środek konserwujący. Jednocześnie kluczowe w prawidłowym zrozumieniu zagadnień związanych z obecnością środka konserwującego jest podkreślenie faktu, iż jego obecność nie ma znaczenia z perspektywy badania klinicznego, natomiast długookresowe stosowanie leku sprawia, że może ona wiązać się z wieloma problemami. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi wynikającymi ze stosowania miejscowych preparatów przeciwjaskrowych są objawy związane z chorobą powierzchni oka i jego przekrwieniem. Zwłaszcza występowanie przekrwienia oka bardzo często ma związek nie tylko z substancją czynną zawartą w kroplach do oczu, ale także właśnie z dodanym środkiem konserwującym [*Lemij 2015*]. Udowodniono, że większą częstość zdarzeń niepożądanych obserwowano u chorych na jaskrę leczonych produktem ze środkiem konserwującym w porównaniu do produktu bez konserwantu. Co więcej toksyczność środków konserwujących została dobrze udokumentowana eksperymentalnie, podobnie jak brak toksyczności większości substancji czynnych bez konserwantów. Jest to szczególnie istotne w przypadku długookresowego przyjmowania tego rodzaju produktów ocznych [*Baudouin 2010*].

Stosowanie produktów zawierających konserwant związane jest z występowaniem przekrwienia oka, jak również inne zaburzenia powierzchni oka powodujące znaczny

dyskomfort chorego (np. niestabilność filmu łzowego, zapalenie spojówek, zwłóknienie podspojówkowe, apoptoza nabłonkowa, upośledzenie powierzchni rogówki). Preparaty te potencjalnie zwiększają ryzyko niepowodzenia ewentualnej operacji, jak również występowanie subklinicznego zapalenia, które opisano u chorych otrzymujących leczenie przeciwjaskrowe przez długi czas [Baudouin 2010].

Oprócz tego, że środki konserwujące są odpowiedzialne za dużą toksyczność, mogą także powodować miejscowe znieczulenie rogówki, które maskuje objawy choroby powierzchni oka, dlatego też można oczekiwać, że samo odnotowanie zdarzeń niepożądanych bez ich dokładnej analizy stwarza ryzyko pominięcia rozpoznania choroby powierzchni oka z możliwymi poważnymi konsekwencjami w przyszłości [Lemij 2015]. Zastosowanie zmiany terapii z tej zawierającej środek konserwujący na produkty od nich wolne umożliwia uniknięcie wyżej wskazanych problemów. W wielu badaniach udowodniono, że zmiana kropli do oczu na preparaty bez konserwantów doprowadziła do zauważalnej poprawy miejscowej tolerancji, zmniejszenia podrażnienia, suchości oka, uczucia ciała obcego, niewyraźnego widzenia oraz sklejenia powiek, przy jednoczesnym zachowaniu dobrej kontroli ciśnienia śródgałkowego [Baudouin 2010].

Innym aspektem, który należy poruszyć w zakresie tolerancji stosowanej terapii jest stężenie substancji czynnej w zależności od rodzaju prostaglandyny, który jest istotnie skorelowany ze stężeniem podanego PGA [Pérez-Roca 2015].

Szczególnie przewlekłe stosowanie tych preparatów może być związane z wystąpieniem zaburzeń obrębie oka. 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. W związku z tym istnieje potrzeba zaprojektowania nowych PGA o wysokiej skuteczności, ale wolnych od cytotoksycznych działań lub przynajmniej otrzymanie leków, które wykazują działanie przy niższych dawkach. Co istotne, spośród 4 przebadanych rodzajów 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 z przebadanych PGA, nie posiadał dodatku konserwantów, co przemawia za obecną tendencją eliminacji konserwantów z kropli do oczu [Pérez-Roca 2015].

Przekrwienie jest najczęściej zgłaszanym miejscowym działaniem niepożądanym wywołanym przez PGA, którego częstość występowania (po 12 tygodniach terapii) dla LAT, TRAW, BIM

wynosi odpowiednio: 5–20%, 35–50% i 15–55%, natomiast dla TAF wartość ta wynosi około 9,1% [*Uusitalo 2010*].

Wydaje się zatem być zasadne przyjęcie założenia, że w przypadku, kiedy w badaniu zastosowano by produkt leczniczy Taptiqom® wyniki dla punktów końcowych związanych z oceną powierzchni oka mogłyby okazać się znacznie korzystniejsze. Uzasadnienie dla takiego założenia mogą stanowić wyniki uzyskane w dużych badaniach obserwacyjnych (badanie *Pillunat 2017* i badanie *Takagi 2016*) dla TAF+TYM bez środków konserwujących, na podstawie których wykazano, że w praktyce klinicznej zmiana dotychczas stosowanej terapii przeciwjaskrowej na TAF+TYM skutkowałą znamioną statystycznie poprawą w zakresie objawów ocznych takich jak przekrwienie oka/spojówek, podrażnienie, świąd, ból oka czy też uczucie ciała obcego w oku oraz objawów zespołu suchego oka.

W analizie klinicznej uwzględniono również badanie randomizowane *Konstas 2018*, w którym dokonano porównania produktu złożonego TAF+TYM rano względem TAF+TYM stosowanego wieczorem. Wyniki tego badania należy traktować jako uzupełnienie wnioskowania o informację bardzo istotną dla praktyki klinicznej leczenia jaskry, tj. o tym czy i która pora dnia zakraplania oczu wpływa na zwiększenie skuteczności leczenia. W *ChPL Taptiqom®* zawarto informację, że lek należy aplikować raz na dobę, przy czym nie określono jaka pora dnia jest preferowana. Badanie *Konstas 2018* daje wyraźne podstawy do stosowania produktu wieczorem, ponieważ wykazano, że dawkowanie wieczorne wpływało na znacznie lepszą okołodobową kontrolę IOP w porównaniu z dawkowaniem porannym.

Włączone do analizy badania pierwotne zostały ocenione pod względem ich jakości. Badania randomizowane *Suzuki 2018* i *Konstas 2018* oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. W związku z przedstawionym opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników w obydwu badaniach ryzyko błędu związanego z wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. W przypadku błędu wynikającego ze znajomości selekcji ryzyko oceniono jako niejasne. W badaniu *Suzuki 2018* wynikało to z powodu braku opisu metody ukrycia kodu randomizacji, pomimo przedstawienia opisu losowego przydziału do grup (niskie ryzyko). Z kolei w badaniu *Konstas 2018* przyczyną był brak opisu losowego przydziału do grup oraz brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji. Ryzyko występowania błędów systematycznych związanych ze znajomością interwencji, oceną punktów końcowych oraz innych rodzajów błędów określono jako wysokie z uwagi na brak zastosowania zaślepienia w badaniu *Suzuki 2018* oraz brak zastosowania zaślepienia chorych w badaniu *Konstas 2018*. Z kolei jakość badań obserwacyjnych *Pillunat 2017*,

Takagi 2016 oraz *VISIONARY* oceniono w skali NICE na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów co oznacza, że są to badania stosunkowo wysokiej jakości.

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. Wnioski sformułowane na podstawie wyników analizy badań eksperymentalnych pokrywają się z tymi, które opracowano w wyniku oceny danych pochodzących z badań obserwacyjnych, w związku z czym wiarygodność zewnętrzna została oceniona jako wysoka. Nie zdecydowano o obniżeniu wiarygodności do średniej w związku ze stosunkowo niską jakością badań randomizowanych, gdyż nie stanowiły one w niniejszej analizie jedynek źródeł danych. Należy również podkreślić, że badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej, zwłaszcza uwzględniając dostępność danych w długim okresie obserwacji (26 tygodni). Nie zidentyfikowano dowodów naukowych wskazujących na odmienną skuteczność/bezpieczeństwo leków przeciwjaskrowych w populacji azjatyckiej, w związku z czym odstąpiono od obniżenia wiarygodności zewnętrznej niniejszej analizy uznając tym samym, że nie ma ograniczeń wnioskowania w zakresie populacji docelowej.

Co więcej, w ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również badania obserwacyjne niespełniające kryterium włączenia do analizy ze względu na liczebność populacji (znacznie poniżej 200 chorych)¹². Głównym wnioskiem z badań, w których dokonano u chorych zmiany leczenia z monoterapii z zastosowaniem prostaglandyny (TAF lub LAT) na terapię produktem złożonym TAF+TYM jest wysoka skuteczność terapii TAF+TYM stwierdzona na podstawie obniżenia ciśnienia śródgałkowego. Istotnym jest, że wniosek ten jest spójny z wnioskiem sformułowanym w ramach niniejszej analizy, co również świadczy o jej wysokiej wiarygodności.

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio analizowaną interwencję względem pozostałych komparatorów, tj. TRAW+TYM

¹² badanie *Inoue 2018*, badanie *Kitamura 2018*, badanie *Okumichi 2017*

i BIM+TYM. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia jaskry przy wyborze terapii nie wskazują na wyższą skuteczność którejs z prostaglandyn, dlatego też wystarczające jest wykonanie porównania z produktem zawierającym jedną z nich. W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym na potrzeby niniejszej analizy zidentyfikowano badanie obserwacyjne (badanie *Bourne 2019*), w którym u chorych poddanych terapii BIM+TYM z oraz bez konserwantu dokonano zmiany leczenia na produkt złożony TAF+TYM bez konserwantów. Celem badania była ocena zmiany w zakresie oznak i objawów zaburzeń powierzchni oka. Wyniki zaprezentowano w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniej stosowaną terapię w czasie 12 tygodni po zmianie leczenia. Stwierdzono, że zastosowana zmiana leczenia wpłynęła na istotną statystycznie poprawę w zakresie redukcji oznak i objawów zaburzeń powierzchni oka, takich jak zmniejszenie przekrwienia spojówek oraz zmniejszenie nasilenia najgorszego z objawów ocznych w ocenie chorego u wszystkich chorych uczestniczących w badaniu bez względu na obecność bądź brak konserwantu w produkcie stosowanym uprzednio, przy jednoczesnym braku klinicznie istotnej zmiany IOP. Badanie to może zatem stanowić uzasadnienie dla założenia o braku różnic w skuteczności pomiędzy produktami złożonymi zawierającymi prostaglandynę/prostamid i tymolol a jednocześnie potwierdzenie korzystnego wpływu produktu TAF+TYM bez konserwantów na redukcję zaburzeń związanych z powierzchnią oka.

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy. Wnioski autorów tych opracowań pokrywają się z wnioskami z niniejszej analizy w zakresie wysokiej skuteczności produktów złożonych w obniżaniu i stabilizacji ciśnienia śródgałkowego. Należy jednak podkreślić, że przeglądy te zostały opublikowane w latach 2014-2016 i w związku z tym nie zawierają badania *Suzuki 2018*. Co więcej celem tych przeglądów nie było wyłącznie porównanie TAF+TYM względem innych produktów złożonych zawierających prostaglandynę i tymolol a przede wszystkim porównanie ich względem monoterapii. W związku z tym wyniki niniejszego opracowania mogą stanowić wartościowe uzupełnienie dla poprzednich analiz. Co więcej, autorzy przeglądu systematycznego *Hollo 2014* wskazali, że produkty złożone można uznać za porównywalnie skuteczne. Ponadto, przyjmowanie TAF+TYM skutkuje stosunkowo niewielkim podrażnieniem oka, co może wynikać z faktu, że preparat ten nie zawiera środków konserwujących. Autorzy sformułowali również wniosek, że z całą pewnością brak środka konserwującego wpływa na długoterminową poprawę tolerancji TAF+TYM.

Należy dodatkowo podkreślić, iż wnioski dotyczące skuteczności uzyskane z badań randomizowanych są spójne z tymi dla skuteczności praktycznej, jakie sformułowano na

podstawie badań obserwacyjnych, w związku z czym zasadne jest stwierdzenie, że wnioski pomimo ograniczeń związanych z poszczególnymi badaniami są wysoce wiarygodne i reprezentatywne.

Dokonano również przeglądu zakończonych (nieopublikowanych), trwających i planowanych badań klinicznych. W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 badanie randomizowane będące aktualnie w fazie aktywnej rekrutacji chorych, którego zakończenie planowane jest na koniec czerwca 2020 roku. Nie zidentyfikowano badań zakończonych, nieopublikowanych. Dane te świadczą o niskim ryzyku opublikowania w najbliższym czasie wyników badań, które mogłyby mieć wpływ na zmianę wniosków sformułowanych w ramach niniejszej analizy.

Dostępne dane kliniczne wskazują na korzyści kliniczne związane ze stosowaniem ocenianej interwencji. Uwzględniając dostępne dane, jak również ich jakość, zróżnicowanie metodyczne oraz fakt, iż jest to rekomendowana na świecie terapia, finansowanie produktu złożonego TAF+TYM ze środków publicznych wydaje się być jak najbardziej uzasadnione.

12. Załączniki

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

Tabela 44.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla produktu leczniczego Taptiqom® (tafluprost + tymolol) w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
A Randomized, Double-masked, Controlled Parallel Group, Multi-center Study of DE-111A (Fixed Dose Combination of Tafluprost and Timolol Eye Drops) on the Treatment of Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension (With Tafluprost Eye Drops as a Comparator)	NCT03822559	Badanie w fazie aktywnej rekrutacji	Santen Pharmaceutical Co., Ltd.	Eksperymentalne, randomizowane, z równoległym przypisaniem do grupy, potrójnie zaślepienie	Porównanie bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania TAP PF względem TAF w redukcji IOP w populacji Azjatów chorych na OAG lub OH	20 stycznia 2019	30 czerwca 2020

Data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2020 r.

12.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 45.

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 "Safutan" OR "Taptiqom" OR "AFP-168" OR "AFP168" OR "AFP 168")	215	99	306

*publikacje odnalezione w bazach The Cochrane Library: baza CENTRAL – 98, Cochrane Protocols – 1
Data wyszukiwania: 10.01.2020 r.

12.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 46.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Taptiqom	3
	tafluprost*	64 (6)**
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Taptiqom	0
	tafluprost*	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Taptiqom	1
	tafluprost*	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Taptiqom	0
	tafluprost*	29 (0)**
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	Taptiqom	1

Baza	Strategia	Wynik
	tafluprost*	28 (6)**
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Taptiqom	1
	tafluprost*	18 (3)**
URPLWMIPB*** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Taptiqom	1
	tafluprost*	0

*z powodu ograniczeń wyszukiwarek na poszczególnych stronach zastosowano szeroką strategię wyszukiwania wpisując „tafluprost” w celu zidentyfikowania wszystkich doniesień dotyczących zarówno TAF, jak i TAF+TYM będącego produktem złożonym, a następnie dokonano przeglądu trafień pod kątem wyłącznie analizowanej interwencji

**w nawiasie podano w nawiasie podano liczbę trafień dla tafluprostu w skojarzeniu z tymololem

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

Data wyszukiwania: 10.01.2020 r.

12.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 47.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Liu 2016</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza The Cochrane Library (od 1898 r.); Baza Medline (od 1946 r.); Baza Embase (od 1980 r.); Dodatkowo dokonano także ręcznego przeszukania referencji włączonych badań oraz przeglądów. Data przeszukania baz: marzec 2015 r.	Długoterminowa ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności produktów złożonych w porównaniu z monoterapią PGA.	Do metaanalizy sieciowej włączono 5 badań. Zastosowanie produktów złożonych zawierających TYM pozwoliło na większe obniżenie wartości IOP w porównaniu z przyjmowaniem monoterapii PGA. Wpływ produktów złożonych zarówno na obniżenie, jak i stabilizację IOP może spowodować, że bardziej rozsądne będzie ich wykorzystanie w leczeniu, po wcześniejszym wykluczeniu przeciwwskazań. Wyniki metaanalizy wskazują, iż grupy chorych stosujące preparaty złożone nie charakteryzowały się lepszym bezpieczeństwem w porównaniu do grup przyjmujących monoterapię PGA (zarówno dla przekrwienia, jaki i podrażnienia oka nie wykazano statystycznie istotnych różnic). Leczenie jaskry powinno być zindywidualizowane i odpowiednio dostosowane do aktualnej sytuacji chorego oka, zróżnicowanego poziomu IOP, wieku, płci, wywiadu rodzinnego, historii medycznej chorego i innych czynników ryzyka.
<i>Hoy 2015</i>	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza Medline (od 1946 r.); Baza PubMed (od 1946 r.); Baza Embase (od 1996 r.); Data przeszukania baz: 21 września 2015 r. Dodatkowo dokonano także przeszukania bibliografii opublikowanej literatury, baz danych/rejestrów badań klinicznych oraz stron	Ocena skuteczności terapeutycznej i profilu tolerancji TAF+TYM w populacji chorych na OAG lub OH wraz z oceną właściwości farmakologicznych.	Produkt złożony TAF+TYM, podawany raz dziennie, jest skuteczną opcją leczenia mającego na celu zmniejszenie IOP u dorosłych osób z OAG lub OH. Stanowi on użyteczną alternatywę dla chorych, którzy w niewystarczającym stopniu reagują na miejscową monoterapię antagonistami receptora beta-adrenergicznego lub analogami prostaglandyn i wymagają zastosowania terapii skojarzonej oraz którzy mogliby skorzystać z przyjmowania kropli do oczu bez konserwantów.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		internetowych. Poproszono także o udostępnienie uzupełniających informacji na temat badanego produktu leczniczego przez podmiot odpowiedzialny.		TAF+TYM był dobrze tolerowany w badaniach klinicznych przeprowadzonych na analizowanej populacji chorych. Profil tolerancji był zgodny z profilem tolerancji jego poszczególnych składników – nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych.
<i>Hollo 2014</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	PubMed; Data przeszukania baz:początek lipca 2014 r.	Analiza wyników otrzymanych dla produktów złożonych, w szczególności określenie związku pomiędzy zmianą wartości IOP wywołaną leczeniem, a wartością początkową IOP.	<p>Analizy regresji sugerują, że preparaty złożone można uznać za porównywalnie skuteczne, ponieważ obserwowane w badaniach różnice w wielkości redukcji IOP zostały wyjaśnione odpowiadającymi im różnicami w wartościach początkowych IOP.</p> <p>Przewaga skuteczności TAF+TYM względem ich zastosowania w monoterapii (TAF 1 raz dziennie i TYM 2 razy dziennie) była bardziej wyraźna u chorych z wysokim początkowym IOP.</p> <p>Najbardziej widoczne różnice pomiędzy analizowanymi preparatami złożonymi występują w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych i tolerancji: ogółem, stosowanie TAF+TYM i produktu leczniczego Xalacom® związane jest z mniejszą liczbą działań niepożądanych.</p> <p>Profil bezpieczeństwa TYM jest dobrze udokumentowany i nie wpływa na różnicowanie bezpieczeństwa stosowania produktów złożonych.</p> <p>Przyjmowanie TAF+TYM skutkuje stosunkowo niewielkim podrażnieniem oka, co może wynikać z faktu, że preparat ten nie zawiera środków konserwujących. Z drugiej strony, biorąc pod uwagę stosunkowo krótki czas ekspozycji, równie prawdopodobne jest, że lepszy profil tolerancji TAF+TYM wynika z aktywnego składnika. Niemniej jednak, brak środka konserwującego z pewnością wpływa na długoterminową poprawę tolerancji TAF+TYM.</p>

12.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 48.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja		
		Liu 2016	Hoy 2015	Hollo 2014
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	NIE
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	NIE	NIE
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	n/d	n/d

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja		
		<i>Liu 2016</i>	<i>Hoy 2015</i>	<i>Hollo 2014</i>
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)	NIE	n/d	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	NIE	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	NIE	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	n/d	n/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo 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

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

12.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

12.6.1. Badanie randomizowane Suzuki 2018

Suzuki 2018
METODYKA
<p>Badanie prospektywne, randomizowane, otwarte, z aktywną grupą kontrolną, grupy równoległe, wieloośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6) w stosunku 1:1 do grup TAF+TYM lub LAT+TYM przy użyciu internetowego, automatycznego systemu randomizacji;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 6 (5,2%) ze 115 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy TAF+TYM: 2 (3,3%) z 60 chorych, w tym: po 1 (1,7%) chorym z powodu nie spełniania kryteriów włączenia do badania i braku danych uzyskanych w okresie leczenia; z grupy LAT+TYM: 4 (7,3%) z 55 chorych, w tym: po 2 (3,6%) chorych z powodu spełniania kryteriów wykluczenia z badania i zalecenia stosowania niedozwolonych w badaniu leków; <p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia oraz brak opisu zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Santen Pharmaceutical Co., Ltd.;</p> <p>Liczba ośrodków: 17 (Japonia);</p> <p>Okres obserwacji: 12 tyg. poprzedzone 4-tygodniowym okresem leczenia wstępnego (ang. <i>run-in</i>);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu testu t-Studenta, analizy kowariancji, testu Wilcoxona dla grup zależnych oraz dla grup niezależnych. Do oszacowania wielkości próby badanej przyjęto granicę dla testowania hipotezy <i>non-inferiority</i> wynoszącą 1,5 mmHg wraz z odchyleniem standardowym równym 3 mmHg dla zmiany IOP, z poziomem istotności statystycznej równym 5% i mocą testu 80%;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: było to badanie eksploracyjne, co oznaczało, iż nie przyjęto żadnej hipotezy badawczej, jednak oszacowania wielkości próby badanej dokonano na podstawie podejścia <i>non-inferiority</i> TAF względem LAT¹³.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 20 r.ż.; pierwotna jaskra z otwartym kątem przesączania, w tym jaskra z normalnym ciśnieniem lub nadciśnieniem ocznym w co najmniej jednym oku; chorzy wymagający zastosowania produktu złożonego z prostaglandyny i tymololu; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> IOP > 34 mmHg; zaburzenia pola widzenia o ciężkim nasileniu (np. średnie odchylenie < -20 dB w analizatorze pola widzenia Humphreya) lub narażenie na ryzyko gwałtownego postępu zaburzenia pola widzenia w okresie badania;

¹³ w celu przeprowadzenia analizy dokonano obliczeń własnych dla różnic pomiędzy grupami, jednak kluczowe do wnioskowania o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami były p-wartości lub informacje o istotności statystycznej bądź jej braku przedstawione przez autorów badania

Suzuki 2018

- choroba pozagątkowa, zapalenie lub zakażenie oka lub powiek, nieprawidłowości rogówki lub inne choroby, które uniemożliwiłyby dokładny pomiar IOP;
- przebyta operacja keratorefrakcyjna lub leczenie chirurgiczne w obrębie przedniego odcinka rogówki, operacja śródgątkowa lub zabieg chirurgii laserowej jaskry w czasie 12 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub przebyta operacja jaskry (z wyjątkiem operacji laserowej);
- brak uzyskanej reakcji na wcześniejsze leczenie prostaglandynami i beta-adrenolitykiem lub występowanie przeciwwskazania do stosowania tych leków.

W przypadku chorych, u których obydwójce oczu spełniało kryteria kwalifikacyjne, jako oko badane wybierano to o wyższym minimalnym IOP uzyskanym podczas wizyty 2. W przypadku kiedy IOP było jednakowe dla obu oczu, do badania wybierano prawe oko.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (TAF+TYM)	Grupa kontrolna (LAT+TYM)
Liczba chorych		58	51
Mężczyźni, n (%)		21 (36,2)	12 (23,5)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	67,6 (9,7)	69,3 (7,2)
	Zakres (min.; max.)	(41; 86)	(47; 83)
Rozpoznanie, n (%)	POAG	Ogółem	53 (91,4)
		≥ 21 mmHg IOP	40 (69,0)
		NTG	13 (22,4)
	OH	5 (8,6)	6 (11,8)
Odchylenie pola widzenia Humphreya, [dB]	Średnia (SD)	-6,27 (5,53)/N=54	-4,73 (5,29)/N=50
	Zakres (min.; max.)	(-18,71; 2,81)/N=54	(-18,71; 1,53)/N=50
LogMAR ¹⁴	Średnia (SD)	-0,04 (0,25)	-0,01 (0,15)
	Zakres (min.; max.)	(-1,40; 0,18)	(-0,52; 0,30)
Powikłania oczne, n (%)		29 (50,0)	35 (68,6)

INTERWENCJA

Właściwą fazę badania poprzedzał 4-tygodniowy okres, podczas którego wszyscy chorzy otrzymali leczenie w postaci jednej kropli produktu złożonego LAT+TYM (Xalacom®, roztwór oftalmiczny zawierający 50 µg latanoprostu i 5 mg tymololu w 1 ml) raz dziennie rano (9:30 ± 1h). Chorzy, którzy osiągnęli minimalne IOP ≥15,0 mmHg na koniec tego okresu (wizyta 2; tydzień 0) mogli wziąć udział w 12-tygodniowym okresie leczenia.

Interwencja badana: jedna kropla produktu złożonego TAF+TYM (Tapcom®, roztwór oftalmiczny zawierający 15 µg tafluprostu i 5 mg tymololu w 1 ml) podawana raz dziennie, rano (9:30 ± 1h) począwszy od kolejnego dnia po wizycie 2. Produkt zawierał środek konserwujący w postaci BAK w stężeniu 0,001%;

Interwencja kontrolna: jedna kropla produktu złożonego LAT+TYM (Xalacom®, roztwór oftalmiczny zawierający 50 µg latanoprostu i 5 mg tymololu w 1 ml) podawana raz dziennie rano (9:30 ± 1h) począwszy od następnego dnia po wizycie 2. Produkt zawierał środek konserwujący w postaci BAK w stężeniu 0,02%.

Leczenie wspomagające: w trakcie badania chorym zabroniono: stosowania innych leków przeciwjaskrowych lub leków adrenokortykosteroidowych (z wyjątkiem miejscowych preparatów stosowanych w obszarach innych niż powieki i błony śluzowe), poddawania się zabiegom laserowym lub inwazyjnym zabiegom oczu oraz noszenia soczewek kontaktowych. Przyjmowanie innych leków było dozwolone, jeśli zostało ono zapoczątkowane przed rozpoczęciem badania, a ich dawka nie zmieniła się przez cały czas jego trwania.

¹⁴ logarytm minimalnego kąta rozdzielczości

Suzuki 2018

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ciśnienie śródgałkowe:
 - zmiana wartości IOP względem wartości początkowych;
 - średnia wartość IOP;
- profil bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane;
 - zaburzenia powierzchni oka (wartość SPK, stabilność filmu łzowego, przekrwienie oka);
 - ocena objawów ocznych na podstawie kwestionariusza OSS (podrażnienie oka, ból oka, uczucie ciała obcego w oku, dyskomfort w oku);
 - stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych;

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- nie przedstawiono danych dla pośrednich okresów obserwacji wskazanych w badaniu, a jedynie dane dla najdłuższego przedstawionego okresu obserwacji;
- nie przedstawiano danych, na podstawie których nie było możliwe wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy.

12.6.2. Badanie randomizowane *Konstas 2018*

Konstas 2018

METODYKA

Badanie prospektywne, randomizowane, pojedynczo zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, skrzyżowane

Opis metody randomizacji: nie, chorych przypisano do 2 grup przyjmujących TAF+TYM (Taptiqom®) podawany rano (08:00) lub wieczorem (20:00) wraz z dawkowaniem łez (Refresh®) odpowiednio wieczorem (20:00) lub rano (08:00), po 3 miesiącach następowała zamiana terapii na przeciwną;

Zaślepienie: tak (badanie zaślepienie względem badacza);

Opis metody zaślepienia: b/d;

Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono żadnego z 42 zrandomizowanych chorych.

Skala Jadad: 2/5 (badanie nie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie, brak opisu zaślepienia oraz brak opisu randomizacji);

Wyniki dla populacji ITT: tak;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Santen;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji: 6 miesięcy ± 4 tyg. (etap I: 3 miesiące ± 2 tyg., etap II 3 miesiące ± 2 tyg.);

Analiza statystyczna: badanie charakteryzowało się mocą testu wynoszącą 80% w celu zidentyfikowania różnicy pomiędzy średnimi wartościami 24-godzinne pomiaru IOP o wartości 1,25 mmHg z odchyleniem standardowym wynoszącym 2,8 mmHg dla zmiany pomiędzy grupami. Zastosowano model mieszany dla skrzyżowanych, powtarzanych pomiarów w celu dostosowania dla okresu i efektów przeniesienia wraz z 95% przedziałem ufności. Aby skorygować wielokrotne porównania w poszczególnych punktach czasowych, zastosowano korektę Bonferroniego (wartości p określane dla wszystkich indywidualnych porównań punktów czasowych), natomiast dla wszystkich innych zastosowano dwustronny poziom istotności statystycznej, przy czym $p < 0,05$ uznaje się za istotne statystycznie. Zdarzenia niepożądane oceniono za pomocą testu McNemara.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 21-85 r.ż.;
- chorzy z jaskrą z otwartym kątem przesączania* o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (POAG, XFG oraz jaskra barwnikowa), u których była ona niewystarczająco kontrolowana (średnia 24-godzinne pomiaru IOP >20 mmHg) z zastosowaniem co najmniej 3 miesięcznego leczenia LAT (zawierającym BAK) w monoterapii (aby zapobiec włączeniu do badania chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie,

Konstas 2018

konieczne było wykazanie osiągnięcia co najmniej 20% obniżenia IOP względem wartości przed zastosowaniem terapii LAT w monoterapii, podczas dwóch odrębnych wizyt porannych w ośrodku);

- łagodne do umiarkowanego uszkodzenie tarczy i utrata pola widzenia (mniejsza niż -12 dB średnie odchylenie utraty pola widzenia przypisywanego jaskrze i 0,8 lub lepsza/mniejsza wielkość zagłębienia fizjologicznego**) oraz ostrość widzenia w badanym oku lepsza niż 0,1;
- przedstawienie wiarygodnych wyników perymetrii (co najmniej dwa badania pola widzenia wskazujące na utratę fiksacji mniejszą niż 20%, fałszywie dodatnie lub ujemne wyniki w obu oczach);
- możliwość zrozumienia instrukcji dotyczących badania;
- możliwość przestrzegania schematu stosowania badanego leku;
- gotowości uczestniczenia we wszystkich wizytach kontrolnych.)

Kryteria wykluczenia:

- stwierdzone w wywiadzie obniżenie IOP o mniej niż 10% w przypadku stosowania jakichkolwiek leków przeciwjaskrowych;
- oznaki aktywnego zakażenia oka;
- stwierdzony w wywiadzie brak odpowiedniego przestrzegania zaleconego leczenia;
- stwierdzona w wywiadzie nietolerancja lub przeciwwskazanie do stosowania prostaglandyn, beta-blokerów lub BAK;
- choroba powierzchni oka o ciężkim nasileniu;
- konwencjonalny lub laserowy zabieg chirurgii śródgałkowej w badanym oku (przeprowadzony w czasie 3 miesięcy przed rekrutacją);
- stwierdzony w wywiadzie uraz oka;
- stosowanie doustnych lub miejscowych kortykosteroidów (w czasie 3 miesięcy przed rekrutacją);
- stosowanie soczewek kontaktowych;
- kliniczne dowody potwierdzające stan zapalny, oznaki jakichkolwiek nieprawidłowości rogówki wykluczające wiarygodne pomiary IOP;
- niechęć do wzięcia udziału w badaniu;
- kobiety w wieku rozrodczym i karmiące piersią.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (TAF+TYM)	
Liczba chorych	42	
Mężczyźni, n (%)	25 (59,5)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	67 (11,5)	
Rozpoznanie, n (%)	XFG	21 (50,0)
	POAG	19 (45,2)
	Jaskra barwnikowa	2 (4,8)
Centralna grubość rogówki, średnia (SD)	548,88 (23,32)	
Ostrość wzroku Snellena, średnia (SD)	0,78 (0,19)	
Wielkość zagłębienia fizjologicznego, średnia (SD)	0,65 (0,10)	
Odchylenie pola widzenia Humphreya, średnia (SD)	5,63 (2,53)	

INTERWENCJA

Potencjalni uczestnicy badania na początku przeszli 24-godzinną ocenę IOP przeprowadzoną po zastosowaniu LAT+BAK. W przypadku kiedy zarówno jedno jak i drugie oko chorego kwalifikowało się do badania, do analizy wybierano to bardziej dotknięte chorobą (np. oko z wyższym początkowym IOP). Instrukcje dotyczące prawidłowej techniki wkraplania preparatu do oka oraz przestrzegania schematu leczenia powtarzano podczas każdej wizyty chorego.

Interwencja badana: produkt złożony bez konserwantów TAF+TYM (Taptiqom®), podawany rano (08:00) + preparat sztucznych łez niezawierający środków konserwujących (Refresh®) wieczorem (20:00).

Konstas 2018

Interwencja kontrolna: produkt złożony bez konserwantów TAF+TYM (Taptiqom®), podawany wieczorem (20:00) + preparat sztucznych łez niezawierający środków konserwujących (Refresh®) rano (08:00).

Dopuszczalne było 1-godzinne odchylenie od wskazanego w protokole czasu podania badanych kropli do oczu.

Po 3 (± 2 tyg.) miesiącach chorzy zostali przełączeni na przeciwny schemat dawkowania (bez zastosowania okresu wymywania).

Po każdym etapie badania chorzy byli poddawani 24-godzinnemu monitorowaniu IOP, które polegało na przeprowadzeniu: tonometrii Goldmann'a w pozycji siedzącej (o godzinie 10:00, 14:00, 18:00 i 22:00) i tonometrii Perkins'a w pozycji leżącej, na plecach (o godzinie 02:00 i 06:00).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ciśnienie śródgałkowe:
 - wartość ciśnienia śródgałkowego w wyznaczonych punktach czasowych (w godz.: 6:00, 10:00, 14:00, 18:00 22:00, 2:00);
 - wartość ciśnienia śródgałkowego w czasie 24 godzin;
 - maksymalna i minimalna wartość ciśnienia śródgałkowego;
 - fluktuacje dobowe ciśnienia śródgałkowego;
 - wartości ciśnienia śródgałkowego w ciągu dnia i w nocy;
- profil bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane;

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- nie przedstawiano danych, na podstawie których nie było możliwe wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy.

*diagnoza jaskry otwartego przesączania dokonana była przez starszego eksperta w dziedzinie jaskry, na podstawie kryteriów Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego (EGS)

**wielkość zagłębienia fizjologicznego – badana jako stosunek średnicy zagłębienia do średnicy tarczy, tzw. c/d (ang. cup/disc)

12.6.3. Badanie obserwacyjne Pillunat 2017

Pillunat 2017

METODYKA

Pillunat 2017

Badanie otwarte, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe

Przydział chorych do grup: chorych z jaskrą lub nadciśnieniem ocznym stosujących TAF+TYM przydzielono do jednej z następujących grup, w oparciu o wcześniejsze leczenie:

- chorzy wcześniej nieleczeni (ang. *naïve*) – brak wcześniejszego leczenia lub leków towarzyszących;
- chorzy leczeni agonistą alfa-2;
- chorzy leczeni beta-blokerem;
- chorzy leczeni PGA;
- chorzy leczeni inhibitorem anhidrazy węglanowej (CAI);
- chorzy leczeni parasympatykomimetykami (miotykami);

Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);

Opis utraty chorych z badania: utracono łącznie 85 (7,3%) ze 1157 chorych włączonych do badania, w tym: 29 (2,5%) chorych z powodu problemów z tolerancją zastosowanego leczenia (najczęściej z powodu przekrwienia spojówek (9 (0,8%) chorych) oraz z powodu systemowej nietolerancji (7 (0,6%) chorych)), 25 (2,2%) chorych z powodu braku skuteczności terapii, 15 (1,3%) chorych z nieokreślonego powodu, 7 (0,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (0,3%) chorych z powodu preferencji chorego, 3 (0,3%) chorych z powodu problemów z obsługą opakowań jednostkowych produktu leczniczego oraz po 1 (0,1%) chorym z powodu kosztów i braku spełnienia protokołu badania;

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

Sponsor: Santen Oy;

Liczba ośrodków: 311 (Niemcy);

Okres obserwacji: 4-16 tyg.;

Analiza statystyczna: wartości IOP po leczeniu TAF+TYM bez konserwantów porównano z wartościami IOP otrzymanymi na początku badania za pomocą sparowanego testu t-Studenta. Test symetrii Bowkera zastosowano do statystycznej oceny zmian objawów klinicznych (przekrwienie) i objawów subiektywnych;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- jaskra lub nadciśnienie oczne (zwłaszcza chorzy wykazujący niedostateczną kontrolę IOP i problemy z tolerancją po wcześniejszym leczeniu);

Kryteria wykluczenia:

- brak dostępnych danych dla właściwego okresu obserwacji (dane dla okresu obserwacji wynoszącego poniżej 4 tyg. lub powyżej 16 tyg.).

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (TAF+TYM)
Liczba chorych		1157
Wiek, [lata]	Średnia (SD)	67,8 (12,8)/N=1152
	Zakres (min.; max.)	(21; 104)/N=1152
Mężczyźni, n (%)		469 (40,5)
Rozpoznanie, n (%)	POAG	820 (70,9)
	OH	133 (11,5)
	NTG	81 (7,0)
	XFG	73 (6,3)
	PG	18 (1,6)
	Inna	32 (2,8)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Monoterapia	600 (51,9)
	PGA	340 (29,4)

Pillunat 2017	
Brak wcześniejszego leczenia (<i>naïve</i>)	128 (11,1)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: leczenie produktem złożonym TAF+TYM bez środków konserwujących podawanym 1 raz dziennie.</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe: <ul style="list-style-type: none"> • średnia wartość ciśnienia śródgałkowego • częstość występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego; • profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • przekrwienie spojówek; • barwienie spojówek; • fałdy spojówkowe równoległe do brzegu powieki (LIPCOF); • objawy oczne; <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono danych dotyczących podgrupy chorych niepoddanych uprzednio terapii przeciwjaskrowej, ponieważ ta część populacji badania nie była zgodna z populacją rozważaną w niniejszej analizie; • nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa, które w badaniu określono jako „zdarzenia niepożądane i przyczyny przedwczesnego zakończenia badania przez chorych”, z uwagi na fakt, iż nie były to zdarzenia niepożądane zaobserwowane w badaniu, a przyczyny przedwczesnego zakończenia badania; • nie przedstawiano danych, na podstawie których nie było możliwe wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy. 	

12.6.4. Badanie obserwacyjne Takagi 2016

Takagi 2016			
METODYKA			
<p>Badanie prospektywne, post-marketingowe, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania, byli rejestrowani za pomocą faksymile w czasie 2 tygodni od przepisania TAF+TYM. W tym celu, aby uniknąć błędu systematycznego wynikającego z selekcji zastosowano centralny system rejestracji. Spośród wszystkich chorych włączonych do badania wyodrębniono 3 podgrupy w oparciu o wcześniejsze oraz jednocześnie stosowane leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy niczym wcześniej nieleczeni (ang. naive) – brak wcześniejszego leczenia lub leków towarzyszących; • chorzy, u których dokonano zmiany terapii (ang. switched) – zmiana na terapię TAF+TYM po wcześniejszym leczeniu co najmniej 1 lekiem, • chorzy przyjmujący leczenie skojarzone (ang. concomitant) – dodanie do stosowanej obecnie terapii TAF+TYM lub zmiana stosowanej terapii na TAF+TYM w skojarzeniu z innymi lekami przeciwjaskrowymi. <p>Skala NICE: 7/8 (bak stwierdzenia, że chorzy byli włączani do badania kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: do 3 miesiąca utracono łącznie 42 (9,6%) z 439 chorych, w tym: 14 (33,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wszystkie zdarzenia miały charakter miejscowy), 13 (31,0%) chorych z powodu wycofania zgody na dalszy udział w badaniu, 9 (21,4%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia (4 (%) chorych z POAG, 2 (%) chorych z innym rodzajem jaskry oraz po 1 (%) chorym z NTG, OH i PACG), 6 (14,3%) chorych z powodu innych przyczyn;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania;</p> <p>Sponsor: Santen Pharmaceutical Co., Ltd.;</p> <p>Liczba ośrodków: 100 (Japonia);</p> <p>Okres obserwacji: 12,9 tygodnia¹⁵ (3 miesiące). Ogółem dla całego badania, okres obserwacji ustalono na maksymalnie 2 lata (ponad 1 rok) po rozpoczęciu leczenia TAF+TYM, a dane gromadzono w dwóch różnych etapach obserwacji: 0–3 miesiące i do 2 lat (ponad 1 rok);</p> <p>Analiza statystyczna: dwustronny poziom istotności statystycznej wynosił 5%. IOP analizowano za pomocą sparowanego testu t, a wartość dla obiektywnych wyników porównano za pomocą testu sumy rang Wilcozona, kolejno obliczano wartość p;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jaskra; • wysokie ciśnienie śródgałkowe; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebyte leczenie TAF+TYM. 			
Dane demograficzne			
Parametr	TAF+TYM		
	Chorzy przyjmujący leczenie skojarzone (concomitant)	Chorzy, u których dokonano zmiany terapii (switched)	Chorzy wcześniej nieleczeni (naive)
Liczba chorych	88	284	67

¹⁵ okres obserwacji w badaniu postanowiono przeliczyć na tygodnie, w celu ujednoczenia okresów obserwacji analizowanych we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach

Takagi 2016				
Wiek, [lata]	Średnia (SD)	68,5 (11,7)	67,2 (13,2)	65,7 (14,5)
	Zakres (max.; min.)	(35,0; 95,0)	(21,0; 92,0)	(30,0; 93,0)
Mężczyźni, n (%)		44 (50,0)	125 (44,0)	30 (44,8)
Rozpoznanie, n (%)	POAG	44 (50,0)	90 (31,7)	24 (35,8)
	NTG	25 (28,4)	141 (49,6)	33 (49,3)
	PACG	7 (8,0)	13 (4,6)	2 (3,0)
	OH	2 (2,3)	28 (9,9)	5 (7,5)
	Inny rodzaj jaskry	10 (11,4)	12 (4,2)	3 (4,5)
Wartość IOP na początku badania, [mmHg]	Średnia (SD)	22,5 (8,6)	19,5 (5,6)	19,1 (7,9)
	Zakres (max.; min.)	(8,0; 52,0)	(10,0; 50,0)	(8,0; 52,0)
Obecność powikłań ocznych, n (%)	Tak	21 (23,9)	96 (33,8)	32 (47,8)
	Nie	67 (76,1)	188 (66,2)	35 (52,2)
Obecność powikłań systemowych, n (%)	Tak	32 (36,4)	137 (48,2)	27 (40,3)
	Nie	45 (51,1)	116 (40,8)	27 (40,3)
	Nieznane	11 (12,5)	31 (10,9)	13 (19,4)
Dodatkowe dane demograficzne				
Rozpoznanie, n (%)	POAG	44 (27,8)/N=158	90 (57,0)/N=158	24 (15,2)/N=158
	NTG	25 (12,6)/N=199	141 (70,9)/N=199	33 (16,6)/N=199
	PACG	7 (31,8)/N=22	13 (59,1)/N=22	2 (9,1)/N=22
	OH	10 (40,0)/N=25	12 (48,0)/N=25	3 (12,0)/N=25
	Inny rodzaj jaskry	2 (5,7)/N=35	28 (80,0)/N=35	5 (14,3)/N=35
Wiek, [lata]*	≤39	7,1	64,3	28,6
	40-49	12,8	69,3	17,9
	50-59	22,2	64,8	13,0
	60-69	22,3	61,1	16,6
	70-79	21,8	64,6	13,6
	≥80	17,9	68,0	14,1
Wartość IOP, [mmHg] *	≤15	18,7	68,3	13,0
	>15 i ≤20	17,9	69,5	12,6
	>20 i ≤25	25,0	59,6	15,4
	>25 i ≤30	16,7	33,2	50,1
	>30	45,4	18,1	36,5
Wartość średniego odchylenia, [dB]*	>-6	15,6	66,7	17,7
	≥-6 i ≤-12	19,2	65,6	15,2
	<-12	34,3	53,6	12,1
	Wartość nieznaną	20,2	66,8	13,0
Monoterapia PGA		n/d	145 (54,5)/N=266	n/d

Takagi 2016				
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Terapia skojarzona PGA/beta-bloker (np. TYM, karteolol)	n/d	34 (12,8)/N=266	n/d
	Monoterapia beta- blokerem (np. TYM, karteolol)	n/d	28 (10,5)/N=266	n/d
	Monoterapia produktem złożonym PGA+TYM	n/d	51 (19,2)/N=266	n/d
INTERWENCJA				
Interwencja badana: wszyscy chorzy włączeni do badania stosowali TAF+TYM bez środków konserwujących; Leczenie wspomagające: b/d.				
PUNKTY KOŃCOWE				
<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego; • częstość występowania zmiany wartości ciśnienia śródgałkowego; • profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie działania niepożądane; • działania niepożądane; • przekrwienie spojówek; • barwienie rogówki; • stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych; 				
<u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono danych dotyczących podgrup chorych <i>naïve</i> oraz <i>concomitant</i>, ponieważ ta część populacji badania nie była zgodna z populacją rozważaną w niniejszej analizie; • nie przedstawiano danych, na podstawie których nie było możliwe wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy. 				

*autorzy badania nie przedstawili wartości N dla danych parametrów, dlatego też nie było możliwe przeliczenie odczytanych z wykresu odsetków na odpowiadającą im liczbę chorych w danej podgrupie

12.6.5. Badanie VISIONARY

VISIONARY (publikacja <i>Oddone 2020</i>)
METODYKA
<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>Do badania włączono dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem przesączania i nadciśnieniem ocznym, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowymi beta-blokerami lub monoterapię analogiem prostaglandyn;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (bak stwierdzenia, że chorzy byli włączani do badania kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie utracono 98 (17,0%) z 577 chorych, w tym: 13 (13,3%) chorych z powodu innych przyczyn, 12 (12,2%) chorych z powodu niskiej miejscowej tolerancji na zastosowaną terapię, 4 (4,1%) chorych z powodu nieprzestrzegania protokołu badania oraz 2 (2,0%) chorych z powodu niewystarczającej kontroli IOP. Dla pozostałych 67 (68,4%) chorych brakowało danych na ten temat;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono kategorii odpowiadającej metodyce badania;</p> <p>Sponsor: Santen SA;</p> <p>Liczba ośrodków: 66 (Austria, Dania, Węgry, Irlandia, Włochy, Łotwa, Holandia, Norwegia, Rosja, Hiszpania, Szwecja i Wielka Brytania);</p> <p>Okres obserwacji: 25,8 tygodnia¹⁶ (6 miesięcy);</p> <p>Analiza statystyczna: wszystkie analizy statystyczne w imieniu grupy analitycznej VISIONARY zostały przeprowadzone przez ICON Plc (Dublin, Irlandia).</p> <p>Rozkład danych oceniano za pomocą wykresów Q–Q, histogramów oraz testu Shapiro–Wilka lub Kołmogorowa–Smirnowa, w zależności od potrzeby. Dla danych o normalnym rozkładzie przedstawiono średnią i odchylenie standardowe (SD), a do porównań wykorzystano sparowany test t. W przypadku danych, których rozkład nie było normalny, przedstawiono wartości mediany i zakres międzykwartylowy (IQR), a do oceny zmiany wartości mediany względem wartości początkowej zastosowano test sumy rang Wilcoxona.</p> <p>Zastosowano liniowy model mieszany, w którym wykorzystano IOP jako zmienną zależną i wszystkie punkty czasowe jako zmienne niezależne w celu zbadania zależnych od czasu zmian IOP. Niezależne od czasu porównania między wartościami IOP otrzymanymi podczas każdej wizyty, a wartościami początkowymi wykonano z zastosowaniem sparowanego test t, uwzględniając w ten sposób powtarzane pomiary.</p> <p>Zmiany w stosunku do wartości początkowych odnoszących się do CFS, przekrwienia spojówek i objawów subiektywnych oceniano za pomocą testu Bhapkara. Test Bhapkara może być stosowany w przypadku wystąpienia marginalnej homogeniczności i zakłada, że zmiany nie są kierunkowe;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA

¹⁶ okres obserwacji w badaniu postanowiono przeliczyć na tygodnie, w celu ujednoczenia okresów obserwacji analizowanych we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach

VISIONARY (publikacja Oddone 2020)

Kryteria włączenia:

- dorośli (≥ 18 r.ż.);
- zdiagnozowana OAG lub OH;
- leczenie PGA lub beta-blokerami w monoterapii w momencie włączenia do badania;
- udokumentowana niewystarczająca kontrola IOP lub słaba tolerancja względem beta-blokerów lub PGA, która wiązała się z koniecznością zastosowania leczenia skojarzonego oraz uznanie przez jednego z okulistów w badaniu, że chory prawdopodobnie skorzysta na stosowaniu kropli do oczu bez konserwantów¹⁷;

Kryteria wykluczenia:

- przebyte zabieg chirurgiczny oka w czasie co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania;
- przebyte leczenie TAF+TYM PF;
- ciąża, karmienie piersią;
- jakiegokolwiek istniejące przeciwwskazanie względem zastosowania tafluprostu lub tymololu (zgodnie z ChPL).

Dane demograficzne		
Parametr		Grupa badana (TAF+TYM PF)
Liczba chorych		577
Wiek, [lata]	Średnia (SD)	67,8 (11,67)
	Zakres (min.; max.)	(23,7; 96,1)
Mężczyźni, n (%)		233 (40,4)
Rozpoznanie, n (%)	POAG	425 (73,7)
	OH	110 (19,1)
	PEXG	19 (3,3)
	NTG	13 (2,3)
	PG	5 (0,9)
	Inny rodzaj jaskry	5 (0,9)
Badane oko, n (%)	Prawe	363 (62,9)
	Lewe	214 (37,1)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Terapia beta-blokerem	161 (27,9)
	Terapia PGA	416 (72,1)
Wartość IOP na początku badania, średnia (SD) [mmHg]		21,55 (4,45)
Wynik CFS wg skali OGS ¹⁸ , średnia (SD)		0,76 (0,94)/N=238
Wynik BCVA, mediana (IQR) [skala dziesiętna, ang. <i>decima</i>]		0,9 (0,40)/N=461
Wynik testu Schirmera, mediana (IQR)		10,0 (8,00)/N=124
TBUT, mediana (IQR) [s]		6,0 (5,00)/N=176

¹⁷ badacz mógł wskazać więcej niż jeden powód kwalifikacji chorego do badania w formularzu zgłoszeniowym. Kategorie pozwalające na włączenie chorego do badania obejmowały: niewystarczającą kontrolę IOP lub progresję jaskry pomimo obecnie stosowanej monoterapii, konwersję OH w OAG, niską miejscową tolerancję na obecnie stosowany preparat miejscowy, niewystarczające przestrzeganie przez chorego zastosowanego schematu leczenia lub inne przyczyny

¹⁸ wynik w skali OGS waha się w zakresie 0–V, w zależności od intensywności punktowego barwienia rogówki i spojówki

VISIONARY (publikacja <i>Oddone 2020</i>)
INTERWENCJA
<p>Interwencja badana: wszyscy chorzy włączeni do badania stosowali TAF+TYM PF podawany w postaci pojedynczej kropli do oka (oczu) rano lub wieczorem;</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p> <p>W przypadku gdy dla chorego były dostępne dane dla obu oczu, do analizy wybierano to oko, dla którego zanotowano wyższą wartość początkową IOP (oko badane).</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgłowe: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wartości ciśnienia śródgłowego; • częstość występowania zmiany wartości ciśnienia śródgłowego; • profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane; • działania niepożądane, w tym ciężkie działania niepożądane; • przekrwienie spojówek; • barwienie rogówki (CFS); • ocena stabilności filmu łzowego (test Schirmera, TBUT); • objawy oczne; • przestrzeganie przez chorego schematu leczenia w opinii badacza; • tolerancję terapii w opinii chorego. <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono danych na temat liczby przypadków poszczególnych działań niepożądanych (wskazano opisowo jedynie na te, które odnotowano najczęściej); • nie przedstawiono danych, na podstawie których nie było możliwe wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy.

12.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 49.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Aptel 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Aptel F., Denis P., Balancing efficacy and tolerability of prostaglandin analogues and prostaglandin-timolol fixed combinations in primary open-angle glaucoma, <i>Curr Med Res Opin</i> 2011, 27: 1949–58
<i>Aptel 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny nie obejmujący badań dotyczących analizowanej interwencji	Aptel F., Chiquet C., Romanet J-P., Intraocular Pressure-Lowering Combination Therapies with Prostaglandin Analogues, <i>Drugs</i> 2012, 72 (10): 1355-1371
<i>Bourne 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym zastosowano zmianę schematu leczenia z BIM+TYM na TAF+TYM, wielkość populacji wynosiła: N=121, dodatkowo wyniki przedstawiono w podgrupach chorych wcześniej leczonych BIM+TYM z i bez konserwantu	Bourne R.R.A., Kaarniranta K., Lorenz K. i in., Changes in ocular signs and symptoms in patients switching from bimatoprost-timolol to tafluprost-timolol eye drops: an open-label phase IV study, <i>BMJ Open</i> 2019, 9: e024129

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Cucherat 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący stosowania analogów prostaglandyn w monoterapii	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, J Glaucoma 2014, 23, 1: e69–e75
<i>Egorov 2009</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT dotyczące porównania stosowania TAF+TYM względem PLC+TYM	Egorov E., Ropo A., Adjunctive use of tafluprost with timolol provides additive effects for reduction of intraocular pressure in patients with glaucoma, Eur J Ophthalmol 2009, 19, 2: 214-22
<i>Hollo 2014b</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT dotyczące porównania produktu złożonego TAF+TYM względem stosowania terapii skojarzonej TAF i TYM	Holló G., Hommer A., López A.A., Ropo A., Efficacy, Safety, and Tolerability of Preservative-Free Fixed Combination of Tafluprost 0.0015%/Timolol 0.5% Versus Concomitant Use of the Ingredients, Journal of ocular pharmacology and therapeutics 2014, Vol 30, Nr 6
<i>Hollo 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Holló G., Katsanos A., Safety and tolerability of the tafluprost/timolol fixed combination for the treatment of glaucoma, Expert Opin. Drug Saf. 2015, 14 (4): 609-617
<i>Inoue 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym zastosowano zmianę schematu leczenia z TAF na TAF+TYM, bez okresu wymywania, wielkość populacji wynosiła: N=34	Inoue K., Ueda T., Ishida K., Tomita G., Efficacy and Safety of Switching from Tafluprost to a Tafluprost/Timolol Fixed Combination in Patients With Primary Open-Angle Glaucoma, The Open Ophthalmology Journal 2018, 12: 121-126
<i>Keating 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie analizowano danych dotyczących produktu złożonego TAF+TYM	Keating G.M., Tafluprost Ophthalmic Solution 0.0015 %: A Review in Glaucoma and Ocular Hypertension, Clin Drug Investig 2016, DOI 10.1007/s40261-016-0413-z
<i>Kitamura 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym zastosowano zmianę schematu leczenia z LAT i TRAW na TAF+TYM, wielkość populacji wynosiła: N=40	Kitamura K., Chiba T., Mabuchi F. i in., Efficacy and Safety of Switching Prostaglandin Analog Monotherapy to Tafluprost/Timolol Fixed-Combination Therapy, Journal of Ophthalmology, Vol 2018, Article ID 8456764, 9 pages
<i>Konstas 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Konstas A.G., Holló G., Preservative-free tafluprost/timolol fixed combination: a new opportunity in the treatment of glaucoma, Expert Opinion on Pharmacotherapy, DOI: 10.1080/14656566.2016.1182983
<i>Kuwayama 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne, w którym terapię skojarzoną TAF z TYM stosowało 12,7% chorych (nie wskazano jaki odsetek chorych z tej grupy otrzymywał produkt złożony TAF+TYM)	Kuwayama Y., Hashimoto M., Kakegawa R. i in., Prospective Observational Post-Marketing Study of Tafluprost for Glaucoma and Ocular Hypertension: Effectiveness and Treatment Persistence, Adv Ther 2017, DOI 10.1007/s12325-017-0549-0

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Li 2016 + suppl</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący stosowania terapii jaskry w I linii leczenia, tj. leków stosowanych w monoterapii	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, <i>Ophthalmology</i> 2016, 123 (1): 129–140
<i>Lin 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący porównania analogów prostaglandyn stosowanych w monoterapii pomiędzy sobą oraz względem tymololu	Lin L., Zhao Y.J., Chew P.T.K., i in., Comparative Efficacy and Tolerability of Topical Prostaglandin Analogues for Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension, <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 2014, 1-9
<i>Lorenz 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Lorenz K., Pfeiffer N., 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</i> 2014, 15: 2255-2262
<i>Lorenz 2014_errata</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata do opracowania wtórnego Lorenz 2014	Erratum, <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 2014, 15:16, 2473-2473, DOI: 10.1517/14656566.2014.973742
<i>Nakamoto 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego TAF+TYM u 20 chorych uprzednio poddanych terapii skojarzonej TAF z TYM	Nakamoto K., Takeshi M., Hiraoka T. i in., The 24-hour intraocular pressure control by tafluprost/timolol fixed combination after switching from the concomitant use of tafluprost and timolol gel-forming solution, in patients with primary open-angle glaucoma, <i>Clinical Ophthalmology</i> 2018, 12: 359–367
<i>Ohyama 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne, w którym nie przedstawiono wyników dotyczących stosowania TAF+TYM	Ohyama K., Kawakami H., Inoue M., Blood Pressure Elevation Associated with Topical Prostaglandin F2α Analogs: An Analysis of the Different Spontaneous Adverse Event Report Databases, <i>Biol. Pharm. Bull.</i> 2017, 40: 616–620
<i>Okumichi 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym zastosowano zmianę schematu leczenia z LAT na TAF+TYM, wielkość populacji wynosiła: N=64	Okumichi H., Kiuchi Y., Baba T. i in., The signs of ocular-surface disorders after switching from latanoprost to tafluprost/timolol fixed combination: a prospective study, <i>Clinical Ophthalmology</i> 2017, 11: 1175–1181
<i>Pfeiffer 2014</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT dotyczące porównania produktu złożonego TAF+TYM względem TAF i TYM stosowanymi w monoterapii	Pfeiffer N., Traverso C.E., Lorenz K. i in., A 6-Month Study Comparing Efficacy, Safety, and Tolerability of the Preservative-free Fixed Combination of Tafluprost 0.0015% and Timolol 0.5% versus Each of Its Individual Preservative-Free Components, <i>Adv Ther</i> 2014, 31: 1228–1246
<i>Sano 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne dotyczące prostaglandyn stosowanych w monoterapii	Sano I., Takahashi H., Inoda S. i in., Shortening of Interpupillary Distance after Instillation of Topical Prostaglandin Analog Eye Drops, <i>Am J Ophthalmol</i> 2019, 206: 11-16
<i>Takagi 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący stosowania analogów prostaglandyn w	Takagi Y., Santo K., Hashimoto M., Fukuchi T., Ocular hypotensive effects of prostaglandin analogs in Japanese patients

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		monoterapii u chorych na NTG	with normal-tension glaucoma: a literature review, Clinical Ophthalmology 2018, 12: 1837–1844
Yanagi 2016	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, dotyczące 169 chorych poddanych terapii TAF oraz innymi prostaglandynami zawierającymi środek konserwujący. W badaniu nie uczestniczyli chorzy otrzymujący TAF+TYM w postaci produktu złożonego	Yanagi M., Kiuchi Y., Yuasa Y. i in., Association between glaucoma eye drops and hyperemia, Jpn J Ophthalmol 2016, 60 (2): 72-7

12.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 50.
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 51.
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

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
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. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
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. publication bias) 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

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

Tabela 52.
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 53.
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 54.
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. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko 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. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko 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>)		

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

Tabela 55.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд 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	Przeгляд 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

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	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

12.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 56.
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 57.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

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

Tabela 58.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
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 3.5

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)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	TAK, rozdziały 3.7.1, 12.4 i 12.5
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	TAK, rozdziały 4., 5. i 6.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	TAK, rozdział 3.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	TAK, rozdział 12.2
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, rozdział 3.6
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, rozdział 12.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	TAK, rozdział 12.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	TAK, rozdział 12.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	TAK, rozdział 12.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	TAK, rozdział 12.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	TAK, rozdział 12.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	TAK, rozdział 12.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	TAK, rozdział 12.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	TAK, rozdziały 4., 5. i 6.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	TAK, rozdział 8

13. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	23
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	30
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	37
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg zaleceń Cochrane.....	58
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	61
Tabela 6. Zmiana wartości IOP względem wartości początkowych.....	64
Tabela 7. Średnia wartość IOP dla porównania TAF+TYM względem LAT+TYM.....	64
Tabela 8. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania TAF+TYM względem LAT+TYM	66
Tabela 9. Średnia zmiana wartości SPK po 12 tygodniach względem wartości początkowych.....	67
Tabela 10. Średnia zmiana czasu przzerwania filmu łzowego po 12 tygodniach względem wartości początkowych.....	68
Tabela 11. Średnia zmiana stopnia przekrwienia oka po 12 tygodniach względem wartości początkowych.....	69
Tabela 12. Średnia zmiana wartości podrażnienia oka po 6 tygodniach względem wartości początkowych.....	70
Tabela 13. Wartość IOP w poszczególnych punktach czasowych dla porównania TAF+TYM (rano) względem TAF+TYM (wieczór)	72
Tabela 14. Średnia wartość IOP dla porównania TAF+TYM (rano) względem TAF+TYM (wieczór).....	73

Tabela 15. Średnia maksymalna i minimalna wartość IOP dla porównania TAF+TYM (rano) względem TAF+TYM (wieczór).....	73
Tabela 16. Średnie fluktuacje dobowe ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF+TYM (rano) względem TAF+TYM (wieczór)	74
Tabela 17. Średnia wartość IOP w ciągu dnia i w ciągu nocy dla porównania TAF+TYM (rano) względem TAF+TYM (wieczór)	74
Tabela 18. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla TAF+TYM (łącznie dla obu grup).....	75
Tabela 19. Zmiana wartości IOP u chorych, u których dokonano zmiany dotychczasowej terapii na produkt złożony TAF+TYM względem wartości początkowych.....	79
Tabela 20. Zmiana wartości IOP u chorych, u których dokonano zmiany dotychczasowej terapii na produkt złożony TAF+TYM względem wartości początkowych.....	83
Tabela 21. Częstość występowania zmian wartości IOP u chorych, u których dokonano zmiany dotychczasowej terapii na produkt złożony TAF+TYM – analiza w podgrupach ze względu na wcześniej stosowane leczenie	86
Tabela 22. Częstość występowania zmiany wartości IOP po zastosowaniu leczenia TAF+TYM względem wartości początkowych wśród chorych wcześniej leczonych.....	88
Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla TAF+TYM	90
Tabela 24. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych dla TAF+TYM.....	90
Tabela 25. Częstość występowania działań niepożądanych dla TAF+TYM.....	91
Tabela 26. Częstość występowania przekrwienia spojówek wśród chorych wcześniej leczonych.....	94
Tabela 27. Częstość występowania poszczególnych stopni przekrwienia spojówek wśród chorych wcześniej leczonych	94

Tabela 28. Częstość występowania poszczególnych stopni przekrwienia spojówek wśród chorych wcześniej leczonych PGA.....	95
Tabela 29. Średni stopień przekrwienia spojówek.....	99
Tabela 30. Częstość występowania barwienia spojówek wśród chorych wcześniej leczonych.....	101
Tabela 31. Częstość występowania poszczególnych stopni barwienia spojówek wśród chorych wcześniej leczonych	101
Tabela 32. Średni stopień barwienia rogówki.....	104
Tabela 33. Średnia zmiana stopnia barwienia rogówki fluoresceiną w skali OGS względem wartości początkowych.....	105
Tabela 34. Częstość występowania fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki wśród chorych wcześniej leczonych.....	107
Tabela 35. Częstość występowania poszczególnych stopni fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki wśród chorych wcześniej leczonych na podstawie skali LIPCOF	107
Tabela 36. Częstość występowania objawów ocznych wśród chorych wcześniej leczonych.....	112
Tabela 37. Częstość występowania poszczególnych stopni objawów ocznych wśród chorych wcześniej leczonych.....	112
Tabela 38. Częstość występowania poprawy w stosowaniu się chorych do schematu leczenia	116
Tabela 39. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Taptiqom®	124
Tabela 40. Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Taptiqom®, związane z substancją czynną tafluprost	125

Tabela 41. Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Taptiqom®, związane z substancją czynną tymolol.....	125
Tabela 42. Opis istotnego zidentyfikowanego i potencjalnego ryzyka, związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Taptiqom®	129
Tabela 43. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Taptiqom®.....	131
Tabela 44. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla produktu leczniczego Taptiqom® (tafluprost + tymolol) w populacji docelowej.....	148
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	149
Tabela 46. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	149
Tabela 47. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	152
Tabela 48. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	154
Tabela 49. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów	168
Tabela 50. Kryteria Cook.....	171
Tabela 51. Skala AMSTAR 2.....	171
Tabela 52. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	173
Tabela 53. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	173
Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	174
Tabela 55. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	175
Tabela 56. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	177
Tabela 57. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	177

Tabela 58. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	177
--	-----

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....26

15. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Ambroziak 2008</i>	Ambroziak A., Różycki R., <i>Suche oko</i> , Okulistyka 2008, 4: 4-15
<i>Analiza problemu decyzyjnego</i>	Analiza problemu decyzyjnego, <i>Taptiqom® (tafluprost+tymolol) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego – analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA, Warszawa 2020
<i>Bambo 2016</i>	Bambo M.P., Fernandez B., Güerri N. i in., <i>Evaluation of Contrast Sensitivity, Chromatic Vision, and Reading Ability in Patients with Primary Open Angle Glaucoma</i> , Journal of Ophthalmology 2016, Volume 2016, Article ID 7074016, 6 pages
<i>Baudouin 2010</i>	Baudouin C., Labbé A., Liang H. i in., <i>Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly</i> , Progress in Retinal and Eye Research 2010, 29: 312-334
<i>Bron 2003</i>	Bron A.J., Evans V.E., Smith J.A., <i>Grading Of Corneal and Conjunctival Staining in the Context of Other Dry Eye Tests</i> , Cornea 2003, Volume 22, Number 7: 640–650
<i>ChPL Taptiqom®</i>	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Taptiqom®</i> , 2020
<i>Cook 1997</i>	Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med 1997, 1, 126(5): 376-80
<i>CTCAE 2017</i>	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> , Version 5.0 Published: November 27, 2017
<i>Feldman 2003</i>	Feldman R.M., <i>Conjunctival Hyperemia and the Use of Topical Prostaglandins in Glaucoma and Ocular Hypertension</i> , Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 2004, VOL. 19, NO. 1, https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/108076803762718088 (data dostępu: 16.02.2020 r.)
<i>Formularz NICE</i>	<i>Quality assessment for Case series</i> , Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 17.02.2020 r.)
<i>Higgins 2019</i>	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0</i> (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., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996, 17: 1-12
<i>Jani 2005</i>	Jani A.B., Kao J., Heimann R., Hellman S., <i>Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis</i> , Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005, vol. 61, no. 3, pp. 687–694
<i>Jani 2004</i>	Jani A.B., Sokoloff M., Shalhav A., Stadler W., <i>Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis</i> , Urology 2004, 64 (5)
<i>Lemij 2015</i>	Lemij H.G., Hoevenaars J.G.M.M., van der Windt C., Baudouin C., <i>Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth?</i> , Clinical Ophthalmology 2015, 9: 785–793
<i>Moher 2009</i>	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 19.02.2020 r.)
<i>Murphy 2007</i>	Murphy P.J., Lau J.S.C., Sim M.M.L., Woods R.L., <i>How red is a white eye? Clinical grading of normal conjunctival hyperaemia</i> , Eye 2007, 21: 633–638

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Perez-Roca 2015	Pérez-Roca F., Rodrigo-Morales E., Garzón I. i in., <i>Effects of Four Formulations of Prostaglandin Analogs on Eye Surface Cells. A Comparative Study</i> , PLoS ONE 2015, 10(6): e0129419
Pflipsen 2016	Pflipsen M., Massaquoi M., Wolf S., <i>Evaluation of the Painful Eye</i> , American Family Physician 2016, Volume 93, Number 12
PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. i in., <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> , Ann Intern Med 2009, 151: 264–269
PTO 2017	Polskie Towarzystwo Okulistyczne, <i>Wytyczne diagnostyki i leczenia jaskry</i> (aktualizacja 2017)
Pult 2015	Pult H., Riede-Pult B.H., <i>Impact of Conjunctival Folds on Central Tear Meniscus Height</i> , Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015, 56: 1459–1466
RECIST	RECIST, <i>Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools</i> , http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 16.02.2020 r.)
Riva 2019	Riva I., Legramandi L., Rulli E. i in., <i>Vision-related quality of life and symptom perception change over time in newly-diagnosed primary open angle glaucoma patients</i> , Scientific Reports 2019, 9: 6735
Rossi 2014	Rossi G.C.M., <i>Diagnosis and Treatment Methods for Ocular Surface Disease in Glaucoma</i> , European Ophthalmic Review 2014, 8 (1): 40–3
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017, 358: j4008
Shiraishi 2018	Shiraishi A., Sakane Y., <i>Assessment of Dry Eye Symptoms: Current Trends and Issues of Dry Eye Questionnaires in Japan</i> , Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018, 59: DES23–DES28
Stull 2017	Stulla C., Valdes-Rodrigueza R., Shafer B.M. i in., <i>The prevalence and characteristics of chronic ocular itch: a cross-sectional survey</i> , Itch (Phila) 2017, 2 (1): e4
Tsubota 2017	Tsubota K., <i>Short Tear Film Breakup Time–Type Dry Eye</i> , Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59:DES64–DES70
Tsubota 2016	Tsubota K., Yokoi N., Shimazaki J. i in., <i>New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society</i> , The Ocular Surface 2017, VOL. 15, NO. 1: 65-76
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Uusitalo 2010	Uusitalo H., Pillunat L.E., Ropo A., <i>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</i> , Acta Ophthalmol. 2010, 88: 12–19
Wong 2018	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> , Clinical and Experimental Ophthalmology 2018, 46: 1028–1034

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Badania włączone do analizy (przeglądy systematyczne i badania pierwotne)	
Hollo 2014	Holló G., Vuorinen J., Tuominen J. i in., <i>Fixed-Dose Combination of Tafluprost and Timolol in the Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: Comparison with Other Fixed-Combination Products</i> , <i>Adv Ther</i> 2014, 31: 932–944
Hoy 2015	Hoy S.H., <i>Tafluprost/Timolol: A Review in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension</i> , <i>Drugs</i> 2015, 75: 1807–1813
Konstas 2018	Konstas A-G., Katsanos A., Athanasopoulos G.P. i in., <i>Preservative-free tafluprost/timolol fixed combination: comparative 24-h efficacy administered morning or evening in open-angle glaucoma patients</i> , <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 2018, DOI: 10.1080/14656566.2018.1534958
Liu 2016	Liu A.W., Gan L.Y., Yao X., Zhou J., <i>Long-term assessment of prostaglandin analogs and timolol fixed combinations prostaglandin vs analogs monotherapy</i> , <i>Int J Ophthalmol</i> 2016, 9 (5): 750-756
Pillunat 2017	Pillunat L., Erb C., Ropo A. i in., <i>Preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension: results of an open-label observational study</i> , <i>Clinical Ophthalmology</i> 2017, 11: 1051–1064
Suzuki 2018	Suzuki K., Otsuka N., Hizaki H. i in., <i>Multicenter, Randomized, Controlled Study Comparing Tafluprost/Timolol Fixed Combination with Latanoprost/Timolol Fixed Combination in Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension</i> , <i>Adv Ther</i> 2018, 35 (6): 796-808
Suzuki 2019_errata	Suzuki K., Otsuka N., Hizaki H. i in., <i>Correction to: Multicenter, Randomized, Controlled Study Comparing Tafluprost/Timolol Fixed Combination with Latanoprost/Timolol Fixed Combination in Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension</i> , <i>Adv Ther</i> 2019, 36: 492–494
Takagi 2016	Takagi Y., Osaki H., Yamashita T., Kai Y., <i>Prospective Observational Post-marketing Study of Tafluprost 0.0015%/Timolol 0.5% Combination Ophthalmic Solution for Glaucoma and Ocular Hypertension: Short-Term Efficacy and Safety</i> , <i>Ophthalmol Ther</i> 2016, 5: 191–206
VISIONARY	Oddone F., Tanga L., Kóthy P. i in., <i>Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension with Preservative-Free Tafluprost/Timolol Fixed-Dose Combination Therapy: The VISIONARY Study</i> , <i>Adv Ther</i> 2020, doi: 10.1007/s12325-020-01239-8
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
CHPL Taptiqom®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Taptiqom®</i> , 2020
EMA 2015	Public Assessment Report, <i>Decentralised Procedure, Taptiqom Timolol maleate/Tafluprost</i> 2015, https://mri.cts-mrp.eu/download/DE_H_3869_001_PAR.pdf (data dostępu: 15.02.2020 r.)
URPLWMiPB 2015	URPLWMiPB, <i>Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Taptiqom przeznaczone do publicznej wiadomości 2015</i> , http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/Taptiqom.RMP.pdf (data dostępu: 16.02.2020 r.)
WHO UMC	WHO UMC, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 14.02.2020 r.)