IGNORANTIA NOCET

Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

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:
Allergan Sp. z o.o.

Warszawa, 8 czerwca 2022 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 90/11

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

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

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

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

8 czerwca 2022 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 17 grudnia 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[redacted]	• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Kontrola obliczeń.
[redacted]	• Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opracowywanie wyników i wniosków.
[redacted]	• Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów 8

Streszczenie 11

1. Cel analizy 16

2. Metodyka 17

3. Przegląd systematyczny 19

3.1. Źródła danych 19

3.2. Selekcja odnalezionych badań 19

3.3. Ocena jakości badań 20

3.4. Strategia wyszukiwania 20

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań 21

3.6. Badania włączone 25

3.6.1. Opracowania wtórne 27

3.6.2. Badania pierwotne 28

3.6.3. Dodatkowe publikacje 53

3.7. Ocena homogeniczności 54

3.8. Ekstrakcja danych 54

3.9. Ocena jakości informacji 56

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników 58

3.11. Ocena skuteczności deksametazonu w postaci implantu względem acetonidu triamcynolonu podawanego do ciała szklistego 63

3.11.1. Ocena wskaźnika zmiany grubości siatkówki w polu centralnym 63

3.11.2. Ocena obrzęku plamki 68

3.11.3. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) 70

3.12. Ocena skuteczności deksametazonu w postaci implantu względem wstrzyknięcia pozorowanego stosowanego razem z leczeniem standardowym 73

3.12.1. Zmętnienie ciała szklistego 74

3.12.2. Ocena obrzęku plamki 81

3.12.3. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) 82

3.12.4. Kwestionariusz Funkcji Wzrokowych (VFQ-25) 84

3.13. Ocena skuteczności deksametazonu w postaci implantu na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego 91

3.13.1. Pomiar centralnej grubości siatkówki 92

3.13.2. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku 94

3.13.3. Zmętnienie ciała szklistego 97

3.14. Ocena skuteczności deksametazonu w postaci implantu na podstawie badań obserwacyjnych 99

3.14.1. Ocena skuteczności implantu DEX na podstawie badania *Wallsh 2020* 99

3.14.2. Ocena skuteczności implantu DEX na podstawie badania *Teja 2019* 101

3.14.3. Ocena skuteczności implantu DEX na podstawie badania *Hasanreisoğlu 2019* 104

3.14.4. Ocena skuteczności implantu DEX na podstawie badania *Pleyer 2014* ... 106

3.15. Ocena skuteczności deksametazonu w postaci implantu w populacji chorych na ZBN (części pośredniej, tylnej i całej błony naczyniowej) na podstawie badań wtórnych 111

3.15.1. Ocena skuteczności DEX względem ITA na podstawie metaanalizy 114

3.15.2. Ocena skuteczności DEX na podstawie przeglądu systematycznego *Saincher 2020* 117

3.16. Ocena bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu względem acetonidu triamcynolonu podawanego do ciała szklistego 122

3.16.1. Zgony 122

3.16.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane 123

3.16.3. Zdarzenia niepożądane inne niż SAE 124

3.16.4. Wyniki dotyczące ciśnienia śródgałkowego 124

3.17. Ocena bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu względem wstrzyknięcia pozorowanego stosowanego razem z leczeniem standardowym 128

3.17.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane 128

3.17.2. Oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 130

3.17.3. Zdarzenia niepożądane 133

3.17.4. Zmiana ciśnienia śródgałkowego 140

3.18. Ocena bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego 143

3.19. Ocena bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu na podstawie badań obserwacyjnych 143

3.19.1. Ocena bezpieczeństwa implantu DEX na podstawie badania *Wallsh 2020* 144

3.19.2. Ocena bezpieczeństwa implantu DEX na podstawie badania *Teja 2019* .. 145

3.19.3. Ocena bezpieczeństwa implantu DEX na podstawie badania *Hasanreisoğlu 2019* 146

3.19.4. Ocena bezpieczeństwa implantu DEX na podstawie badania *Tufail 2018* 147

3.19.5. Ocena bezpieczeństwa implantu DEX na podstawie badania *Pleyer 2014* 150

3.20. Ocena bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu w populacji chorych na ZBN (części pośredniej, tylnej i całej błony naczyniowej) na podstawie badań wtórnych 152

3.20.1. Ocena bezpieczeństwa DEX względem ITA na podstawie metaanalizy ... 152

3.20.2. Ocena bezpieczeństwa DEX na podstawie przeglądu systematycznego *Saincher 2020* 154

3.21. Ocena stosunku korzyści do ryzyka 157

3.22. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa 160

3.22.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL 160

3.22.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 167

3.22.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLWMiPB 171

3.22.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports 174

3.22.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC 175

4. Ograniczenia 178

5. Podsumowanie i wnioski końcowe 182

6. Dyskusja 194

7. Załączniki 204

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne 204

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych 206

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych 206

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy 208

7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2) 219

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy 224

7.6.1. Badanie *POINT* 224

7.6.2. Badanie *HURON* 228

7.6.3. Badanie *Wallsh 2020* 231

7.6.4. Badanie *Hasanreisoğlu 2019* 235

7.6.5. Badanie *Teja 2019* 238

7.6.6. Badanie *Pohlmann 2018* 240

7.6.7. Badanie *Tufail 2018* 243

7.6.8. Badanie *Pleyer 2014* 247

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów 249

7.8. Skale oceny jakości badań 265

7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych 269

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* 270

8. Spis tabel 272

9. Spis rysunków 277

10. Bibliografia 279

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAO	Amerykańska Akademia Okulistyczna
ab	ang. *abstract* – streszczenie
ADRReports	ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. *adverse events* – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. *adverse events of special interest* – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowane
AMSTAR	ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
b/d	brak danych
BCVA	ang. *best corrected visual acuity* – najlepsza skorygowana ostrość wzroku
BL	ang. *baseline* – dane początkowe
BRVO	ang. *branch retinal vein occlusion* – niedrożność gałązki żyły środkowej siatkówki
CENTRAL	ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CFT	ang. *Central Foveal Thicknes* – centralna grubość siatkówki w okolicy dołka
CHMP	ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use* – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CME	ang. *cystoid macular edema* – torbielowaty obrzęk plamki żółtej
CMT	ang. *Central Macular Thickness* – centralna grubość plamki
CRT	ang. *Central Retinal Thickness* – centralna grubość siatkówki
CRVO	ang. *central retinal vein occlusion* – niedrożność żyły środkowej siatkówki
CSCR	*ang. Central Serous Chorioretinopathy* – centralna surowicza chorioretinopatia
CST	ang. *central subfield thickness* – grubość siatkówki w polu centralnym
DD	ang. *disc diameter* – wielkości tarczy
DEX	deksametazon
DMARDs	ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* – leki modyfikujące przebieg choroby
DME	ang. *diabetic macular edema* – cukrzycowy obrzęk plamki
EMA	ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków
ETDRS	ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – badanie wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej
FDA	ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS	fr. *Haute Autorité de Santé* – agencja oceny technologii medycznych we Francji
HR	ang. *hazard ratio* – hazard względny
IAB	ang. *Improvement in Actual Benefit* – poprawa rzeczywistych korzyści
IOP	ang. *intraocular pressure* – ciśnienie śródgałkowe

Skrót	Rozwinięcie
IS	istotność statystyczna
ITA	ang. *intravitreal triamcinolone acetonide* – acetonid triamcynolonu podawany do ciała szklistego
ITT	ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JGP	jednorodne grupy pacjentów
kw	ang. *keywords* – słowa kluczowe
LOCF	ang. *last observation carried forward* – metoda przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji
LogMAR	ang. *Logarithm of the Minimum Angle of Resolution* – ostrość wzroku wyrażona w postaci logarytmu minimalnej rozdzielczości kątowej
MD	ang. *mean difference* – różnica średnich
MedDRA	ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. *Medical Subject Headings* – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. *number needed to harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. n*umber needed to treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OCT	ang. optical coherence tomography – optyczna koherentna tomografia
OR	ang. *odds ratio* – iloraz szans
Peto OR	ang. *Peto odds ratio* – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PP	ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania
PRAC	ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PropBL	ang. *proportion of baseline* – proporcja wartości wyjściowej
PSUR	ang. *Periodic Safety Update Report* – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
PTA	acetonid triamcynolonu podawany w postaci wstrzyknięć w okolicy oczu
RCT	ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. *risk difference* – różnica ryzyka
RD	ang. *risk difference* – różnica ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
RR	ang. *relative risk* – ryzyko względne
RVO	ang. *retinal vein occlusion* – niedrożność żyły siatkówki
SAE	ang. *Serious Adverse Events* – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe
SoC	ang. *standard of care* – leczenie standardowe
ti	ang. *title* – tytuł
tn	ang. *trade name* – nazwa handlowa
TNF	ang. *tumor necrosis factor alpha* – czynnik martwicy nowotworu alfa
TROAE	ang. *Treatment-Related Ocular Adverse Events* – oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
tt	ang. *original non-English title* – tytuł oryginalny w języku innym niż angielski
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEGF	ang. vascular endothelial growth factor – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu
VFQ -25	ang. V*isual Function Questionnaire* – Kwestionariusz Funkcji Wzrokowych
WHO UMC	ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
ZBN	zapalenie błony naczyniowej

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Ozurdex® (deksametazon, DEX) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka (ZBN) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z 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 6.3.

POPULACJA	Dorośli chorzy z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka, spełniający kryteria włączenia do leczenia deksametazonem w postaci implantu w ramach *Programu Lekowego B.105*. Do *Programu Lekowego B.105* kwalifikują się chorzy spełniający następujące kryteria (konieczne jest łączne spełnienie kryteriów): a) wiek chorego ≥18 r.ż.; b) chorzy z niezakaźnym przewlekłym, przetrwałym lub nawrotowym ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej)[1]; c) obecność klinicznie znamiennego obrzęku plamki w przebiegu ZBN; d) najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku w zakresie 0,1-0,8 określona na tablicach Snellena lub ETDRS.
INTERWENCJA	**Ozurdex® (deksametazon w dawce 700 mikrogramów) w postaci implantu do ciała szklistego w aplikatorze**, podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę mającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzyknięć do ciała szklistego.
KOMPARATOR	**Acetonid triamcynolonu w postaci iniekcji doszklistkowych (ITA).** Acetonid triamcynolonu jest lekiem stosowanym poza wskazaniem rejestracyjnym (ang. *off-label*). Dawkowanie zgodne z określonym w wytycznych klinicznych (szczegółowy opis w APD, rozdziały 3.7.1. i 5.)
PUNKTY KOŃCOWE	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • ocena grubości siatkówki w polu centralnym; • ocena grubości plamki w polu centralnym; • ocena obrzęku plamki;

[1] W piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. wskazano, że zmianie uległa treść programu lekowego (wskazania), która została zaakceptowana przez Wnioskodawcę 25.04.2022 r. w związku z czym analizy muszą uwzględniać populację z zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym nie tylko część tylną wnioskowaną pierwotnie, ale także część pośrednią oraz całą błonę naczyniową

	• ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA); • ocena zmętnienia ciała szklistego; • ocena wg Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych; • ocena wyników dotyczących ciśnienia śródgałkowego; • ocena profilu bezpieczeństwa.
METODYKA	• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)[2]. • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Publikacje pełnotekstowe. • Badania, w których udział brało co najmniej 20 chorych w grupie. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
BADANIA	W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 8 przeglądów systematycznych (*José-Vieira 2021*, *Saincher 2020*, *Vieira 2020*, *Yu 2020*, *Squires 2017*, *Tan 2016*, *Karim 2013*, *Kiddee 2013*), w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej, w tym DEX w postaci implantu. Autorzy przeglądów wykazali, że implant DEX jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka, obrzęku plamki błony naczyniowej i powoduje poprawę ostrości wzroku. Wnioski autorów przeglądu są zbieżne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy. Analiza została ponadto uzupełniona o dane przedstawione w przeglądzie systematycznym *Liao 2022* w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. Badania pierwotne włączone do analizy obejmowały 2 badania RCT (badanie ***POINT*** i badanie ***HURON***), 1 eksperymentalne prospektywne badanie jednoramienne (***Pohlmann 2018***) oraz 5 jednoramiennych badań obserwacyjnych (***Wallsh 2020***, ***Teja 2019***, ***Hasanreisoğlu 2019***, ***Tufail 2018***, ***Pleyer 2014***). W badaniu *POINT*, przedstawiono bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji badanej (dekzametazonu) z wybranym komparatorem (triamcynolonem podawanym doszklistkowo). W celu przedstawienia kompleksowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu stosowanego u chorych na ZBN, niniejszy raport uzupełniono ponadto o wyniki badania *HURON*, w którym deksametazon porównano z zabiegiem pozorowanym (badanie *HURON* posłużyło za badanie rejestracyjne, w związku z czym przedstawienie uzyskanych w badaniu wyników uznano za zasadne). Ponieważ, chorzy uczestniczący w badaniu mogli stosować miejscowe kortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy ogólnoustrojowe i ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne, interwencję kontrolną stanowiło zatem wstrzyknięcie poszorowane stosowane razem z leczeniem standardowym (SoC).

[2] Kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.

SKUTECZNOŚĆ – WYNIKI

Porównanie DEX vs ITA

W badaniu *POINT* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą DEX i ITA w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych w 24. tygodniu badania. Wartość HR dla porównania DEX vs ITA wyniosła odpowiednio dla:

- wskaźnika zmiany grubości siatkówki w polu centralnym w 8. tygodniu: HR=0,88 (99,87% CI: 0,71; 1,08) – wykazano, że DEX nie był gorszy od ITA;
- wskaźnika zmiany grubości siatkówki w polu centralnym w 24. tygodniu: HR=0,94 (99,87% CI: 0,77; 1,16) – wykazano, że DEX nie był gorszy od ITA;
- wskaźnik zmniejszenia obrzęku plamki o ≥20% względem wartości początkowej w 8. tygodniu: HR=0,05 (95% CI: -0,09; 0,19);
- wskaźnik zmniejszenia obrzęku plamki o ≥20% względem wartości początkowej w 24. tygodniu: HR=0,002 (95% CI: -0,16; 0,16);
- wskaźnik normalizacji obrzęku plamki w 8. tygodniu: HR=0,13 (95% CI: -0,04; 0,30);
- wskaźnik normalizacji obrzęku plamki w 24. tygodniu: HR=0,05 (95% CI: -0,12; 0,22)
- wskaźnik zmiany BCVA w 8. tygodniu: HR=-0,16 (95% CI: -3,67; 3,34);
- wskaźnik zmiany BCVA w 24. tygodniu: HR=-0,40 (95% CI: -4,16; 3,37).

Powyższe wyniki wskazują, że oceniane technologie wykazują porównywalną skuteczność w zakresie kluczowych punktów końcowych.

Porównanie DEX vs SoC

W badaniu *HURON* odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji badanej we wszystkich ocenianych punktach końcowych w 8. jak i w większości punktów końcowych ocenianych w 26. tygodniu terapii. Wartość ryzyka względnego dla porównania DEX vs SoC wyniosła odpowiednio dla:

- uzyskania wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego w 8. tygodniu: RD=0,35 (95% CI: 0,22; 0,48);
- uzyskania wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego w 26. tygodniu: RD=0,17 (95% CI: 0,04; 0,30);
- poprawa BCVA o ≥15 liter na tablicy ETDRS w 8. tygodniu: RD=0,36 (95% CI: 0,24; 0,49);
- poprawa BCVA o ≥15 liter na tablicy ETDRS w 26. tygodniu: RD=0,25 (95% CI: 0,11; 0,38);
- poprawa BCVA o ≥10 liter na tablicy ETDRS w 8. tygodniu: RD=0,43 (95% CI: 0,29; 0,56);
- poprawa BCVA o ≥10 liter na tablicy ETDRS w 26. tygodniu: RD=0,30 (95% CI: 0,15; 0,44).

W badaniu *HURON* oceniano również zmianę obrzęku plamki. W 8. tygodniu odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie obrzęku plamki w grupie DEX w porównaniu do SoC, wartość MD wyniosła -87,0 (95% CI: -147; -27). W 26. tygodniu różnica nie była istotna statystycznie, MD=-14,7 (95% CI: -66; 37).

Poprawa ogólnego wyniku w skali VFQ-25 była istotnie statystycznie większa w grupie DEX w porównaniu do grupy SoC, zarówno w 8. jak i 26. tygodniu.

Wyniki badań jednoramiennych – ocena skuteczności DEX

Skuteczność implantu DEX oceniono również na podstawie badań jednoramiennych. Jednym z punktów końcowych ocenianych w ramach

	włączonych badań była ocena BCVA. Istotną statystycznie poprawę wyniku BCVA odnotowano w badaniach *Hasanreisoğlu 2019* i *Pohlmann 2018*, natomiast w badaniach *Wallsh 2020, Teja 2019* i *Pleyer 2014* nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany względem wartości początkowej, mimo że stwierdzono lepsze wyniki BCVA. W badaniach oceniano również zmniejszenie centralnej grubości plamki (*Wallsh 2020*) lub centralnej grubości siatkówki (*Teja 2019, Hasanreisoğlu 2019, Pohlmann 2018, Pleyer 2014*). We wszystkich badaniach wykazano istotną statystycznie redukcję grubości względem wartości początkowej. W badaniach *Hasanreisoğlu 2019, Pohlmann 2018* i *Pleyer 2014* oceniano również stopień zmętnienia ciała szklistego. Częstość występowania zmętnienia ciała szklistego była istotna statystycznie niższa w porównaniu do częstości stwierdzonej na początku badania - więcej chorych uzyskało wynik 0. **Ocena skuteczności na podstawie opracowań wtórnych** Metaanaliza sieciowa przeprowadzona w badaniu *Liao 2022* wykazała, że po 6 miesiącach terapii łączony MD wraz z 95% CI wyniósł w przypadku: • zmiany BCVA względem BL: -0,46 (-10,00; 9,02) dla porównania ITA vs. DEX; • zmiany grubości siatkówki względem BL: 10,28 (-55,30; 73,51) dla porównania DEX vs. ITA; W publikacji *Liao 2022* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między DEX a ITA w żadnym z analizowanych punktów końcowych u chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej. Analiza przeprowadzona w przeglądzie *Saincher 2020* wykazała, że wartość CRT zmniejszyła się średnio o 42,7% względem wartości wyjściowej (wartość oszacowana na podstawie wyników badań włączonych do analizy), co odpowiada średniemu spadkowi grubości o 198,65 µm, natomiast wynik w skali logMAR poprawił się średnio o 0,382 we wszystkich badaniach, co stanowiło poprawę o 43,1%.
BEZPIECZEŃSTWO – WYNIKI	**Porównanie DEX vs ITA** W 24-tygodniowym okresie obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 9,4% chorych leczonych DEX i u 7,9% chorych leczonych ITA. Różnica nie była istotna statystycznie. W badaniu nie odnotowano żadnego zgonu. W badaniu *POINT* oceniano również wyniki dotyczące ciśnienia śródgałkowego (IOP). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem występowania hipotonii, zwiększonego IOP (≥24 mm Hg i ≥30 mm Hg), zmiany IOP o ≥10 mmHg względem wartości początkowej oraz konieczności stosowania leków obniżających IOP między DEX a ITA. **Porównanie DEX vs SoC** W 26-tygodniowym okresie obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem wystąpiły u 9,2% chorych leczonych DEX i 6,7% chorych, którzy otrzymali wstrzyknięcie pozorowane + SoC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei częstość występowania ocznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była istotnie statystycznie wyższa w grupie DEX w porównaniu do grupy SoC (59,2% vs 28,0%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych innych niż SAE ogółem (80,3% w grupie DEX vs 68,0% w grupie SoC). Istotnie statystycznie więcej chorych w grupie SoC wymagało podania leczenia ratunkowego w porównaniu do grupy DEX. Nie stwierdzono natomiast istotnie statystycznych różnic pod względem występowania zwiększonego IOP (≥35mmHg i ≥25mmHg) w żadnym punkcie czasowym

	badania. Ponadto, do 26. tygodnia badania stosowanie leków obniżających IOP nie było konieczne u znacznej części chorych leczonych DEX (ponad 80%). **Wyniki badań jednoramiennych – ocena bezpieczeństwa DEX** Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania analizowano jedynie w badaniu *Tufail 2018*. Najczęściej występujące SAE obejmowały zaburzenia w obrębie oka ogółem, które zgłoszono u 6,1% chorych. Zaburzenia inne niż zaburzenia w obrębie oka ogółem stwierdzono u 5,3% chorych, w tym najczęściej były to zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (u 2,6% chorych). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania o nasileniu ciężkim i o nasileniu dowolnym należały powstawanie zaćmy (odpowiednio 2,0% i 16,0%) i progresja zaćmy (odpowiednio 6,0% i 23,0% chorych). Zdarzenia niepożądane analizowano w publikacjach *Wallsh 2020*, *Teja 2019* oraz *Pleyer 2014*. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały progresję zaćmy, zwiększone ciśnienie śródgałkowe oraz zaćmę o łagodnym nasileniu. Częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych w obrębie oka odnotowano w badaniu *Tufail 2018*, *Pohlmann 2018* oraz *Wallsh 2020*. Najczęściej wykonywane zabiegi to: operacja zaćmy oraz zabieg chirurgiczny z powodu jaskry. We wszystkich punktach czasowych i wszystkich wizytach w ramach badania *Pleyer 2014*, 3 chorych (4%) miało IOP ≥ 35 mm Hg, a 13 (16%) miało IOP ≥ 25 mm Hg. Z kolei w badaniach *Hasanreisoğlu 2019*, *Wallsh 2020* oraz *Teja 2019* autorzy porównali wyniki ciśnienia śródgałkowego na początku badania oraz w 6 miesiącu badania. W badaniu *Hasanreisoğlu 2019* IOP po podaniu 1 implantu DEX uległo podwyższeniu jednak wartość nie była istotna statystycznie. W pozostałych badania nie wskazano czy zmiana była istotna statystycznie. **Ocena bezpieczeństwa na podstawie opracowań wtórnych** Metaanaliza sieciowa przeprowadzona w badaniu *Liao 2022* wykazała, że po 6 miesiącach terapii łączony RR wraz z 95% CI wyniósł w przypadku: - częstości występowania zaćmy 0,98 (0,07; 13,97) dla porównania ITA vs. DEX; - stosowania leków obniżających IOP 1,80 (0,90; 3,63) dla porównania DEX vs. ITA. W publikacji *Liao 2022* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między DEX a ITA w żadnym z analizowanych punktów końcowych u chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej. Wyniki metaanalizy są spójne z wynikami przedstawionymi w badaniu *POINT*, gdzie wykazano, że deksametazon w postaci implantu pod względem profilu bezpieczeństwa nie różni się istotnie statystycznie od triamcynolonu podawanego doszklistkowo.
OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA	**W dokumencie *EMA 2011* określono, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Ozurdex® u chorych na zapalenie tylnej części błony naczyniowej oka jest pozytywny.**
DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA	W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa wykorzystano dane pochodzące z *ChPL Ozurdex®*, *FDA 2020*, komunikatów URPLWMiPB oraz baz danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Terapia deksametazonem podawanym doszklistkowo związana jest przede wszystkim z możliwością wystąpienia zaburzeń w obrębie oka. Bardzo często występujące działania niepożądane obejmują zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zaćmę i wylew spojówkowy. Natomiast do często występujących działań niepożądanych zalicza się nadciśnienie oczne,

	zaćmę podtorebkową, krwotok do ciała szklistego, zmniejszoną ostrość widzenia, zaburzenia widzenia, odłączenie ciała szklistego, męty ciała szklistego, zmętnienie ciała szklistego, zapalenie powiek, ból oka, fotopsję, obrzęk spojówek, przekrwienie spojówek oraz ból głowy.
WNIOSKI	Eksperci kliniczni stwierdzili, że możliwości leczenia ZBN są obecnie bardzo ograniczone i istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba na nowe, skuteczne terapie. **Terapia deksometazonem** oprócz zapobiegania lub opóźniania utraty wzroku, zmniejsza znacząco działania niepożądane związane z obecnie stosowanymi metodami leczenia, w związku z czym **stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną**. Zagraniczne organizacje zalecają finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ozurdex®. W rekomendacjach podkreślono, że dostępne dowody potwierdzają skuteczność implantu DEX. Zwrócono uwagę, że jego stosowanie prowadzi do znaczącej poprawy wyniku zmętnienia ciała szklistego oraz najlepszej skorygowanej ostrości wzroku. Komitet HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*) uznał ponadto, że **rzeczywista korzyść** ze stosowania implantu Ozurdex® w analizowanym wskazaniu jest **znaczna**. Wytyczne kliniczne, podkreślają, że istotną zaletą doszklistkowego implantu jest stopniowe i przedłużone uwalnianie leku do tylnego odcinka oka, co skutkuje zmniejszeniem częstości nawrotów i konieczności ponownych wstrzyknięć. Podanie doszklistkowe pozwala ominąć barierę krew-siatkówka, co prowadzi do większej biodostępności leku i rzadszego schematu dawkowania. **Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon w postaci implantu podawany do ciała szklistego) we wnioskowanym wskazaniu.**

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Ozurdex® (deksametazon) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

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

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

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

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

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa deksametazonu 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 leków[3] (ADRReports), FDA, URPLWMiPB 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

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

selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch ze wskazanych 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.

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 2022].

W załączniku 7.8 przestawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy na zapalenie błony naczyniowej oka) oraz interwencji badanej (deksametazon w postaci implantu doszklistkowego). W żadnej z baz nie wprowadzono ograniczenia odnoszącego się do metodyki badania. 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 umożliwiało 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, tt – tytuł oryginalny w języku innym niż angielski, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących

interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. 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 URPLWMiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla deksametazonu w postaci implantu w leczeniu dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do nazwy produktu leczniczego i substancji czynnej (Ozurdex lub deksametazon) oraz ZBN.

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

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 z zapaleniem tylnego[4] odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej, spełniający kryteria włączenia do leczenia deksametazonem w postaci implantu w ramach *Programu Lekowego B.105*. Do *Programu Lekowego B.105* kwalifikują się chorzy spełniający następujące kryteria (konieczne jest łączne spełnienie kryteriów): e) wiek chorego ≥18 r.ż.;	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na cukrzycowy obrzęk plamki, chorzy z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałązki żyły środkowej siatkówki lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki, chorzy na zakaźne zapalenie błony naczyniowej, chorzy na

[4] 8 czerwca 2022 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. W ww. piśmie wskazano, że analizy muszą uwzględniać populację z zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym nie tylko część tylną wnioskowaną pierwotnie, ale także część pośrednią oraz całą błonę naczyniową. Należy zaznaczyć, że pierwotny przegląd systematyczny nie został zmodyfikowany, bowiem z uwagi na fakt, że nie odnaleziono badań wyłącznie dla populacji z zapaleniem tylnego odcinka błony naczyniowej włączano również badania dotyczące szerszej populacji. Tym samym włączone do *Analizy klinicznej* główne randomizowane badanie *POINT* oraz uzupełniające randomizowane badanie *HURON* nie ulegają zmianie. Co więcej populacje włączone do tych badań są zgodne z populacją wnioskowaną, tj. obejmującą chorych z zapaleniem części pośredniej, części tylnej lub zapaleniem całej błony naczyniowej.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	f) zapalenie tylnego odcinka oka objawiające się jako nieinfekcyjne zapalenie błony; g) obecność klinicznie znamiennego obrzęku plamki w przebiegu ZBN; h) najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku w zakresie 0,1-0,8 określona na tablicach Snellena lub ETDRS. **Komentarz (1):** w związku z tym, iż populacja docelowa została przyjęta na podstawie specyficznej sytuacji refundacyjnej w Polsce, do analizy włączano również badania, w których populacja była szersza względem zapisów Programu Lekowego. **Komentarz (2):** w przypadku braku badań obejmujących wyłącznie populację docelową, w analizie uwzględniono badania, w których włączono ≥20 chorych lub oczu z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej. **Komentarz (3):** w przypadku badań obserwacyjnych, obejmujących populację szerszą niż docelowa, w analizie uwzględniono badania, w których chorzy z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej oka stanowili ≥40% populacji ogółem.	zapalenie przedniej części błony naczyniowej oka.
Interwencja	**Ozurdex® – implant do ciała szklistego w aplikatorze zawierający 700 mikrogramów deksametazonu.** Jednorazowe urządzenie do wstrzykiwania zawierające niewidoczny implant w postaci pręcika. Jest to implant o średnicy około 0,46 mm i długości 6 mm. Dawkowanie Zalecana dawka to jeden implant Ozurdex® podawany doszklistkowo do zmienionego chorobowo oka. Nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu. Szczegółowe dawkowanie i sposób podania zgodny z zapisami *ChPL Ozurdex®*. **Komentarz (1):** w ChPL podano jedynie informację, że nie zaleca się podawania implantu równocześnie do obu oczu. W związku z tym, że nie podano dodatkowych informacji np. po jakim czasie możliwe jest podanie implantu do drugiego oka, do analizy włączano również badania, w których chorzy otrzymali implant do obu zmienionych chorobowo oczu.	Inna niż wymieniona.
Komparatory[5]	**Acetonid triamcynolonu w postaci iniekcji doszklistkowych.** Acetonid triamcynolonu jest lekiem stosowanym poza wskazaniem rejestracyjnym (ang. *off-label*). Dawkowanie zgodne z określonym w wytycznych klinicznych (szczegółowy opis w APD, rozdziały 3.7.1. i 5.)	Niezgodny z założonym.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: ⊕ ocena grubości siatkówki w polu centralnym; ⊕ ocena grubości plamki w polu centralnym; ⊕ ocena obrzęku plamki;	Niezgodne z założonymi

[5] kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	⊕ ocena zmętnienia ciała szklistego; ⊕ ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku; ⊕ ocena wg Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych; ⊕ ocena wyników dotyczących ciśnienia śródgałkowego; ⊕ ocena profilu bezpieczeństwa.	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji[6]).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 20 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
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.

[6] nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 005 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

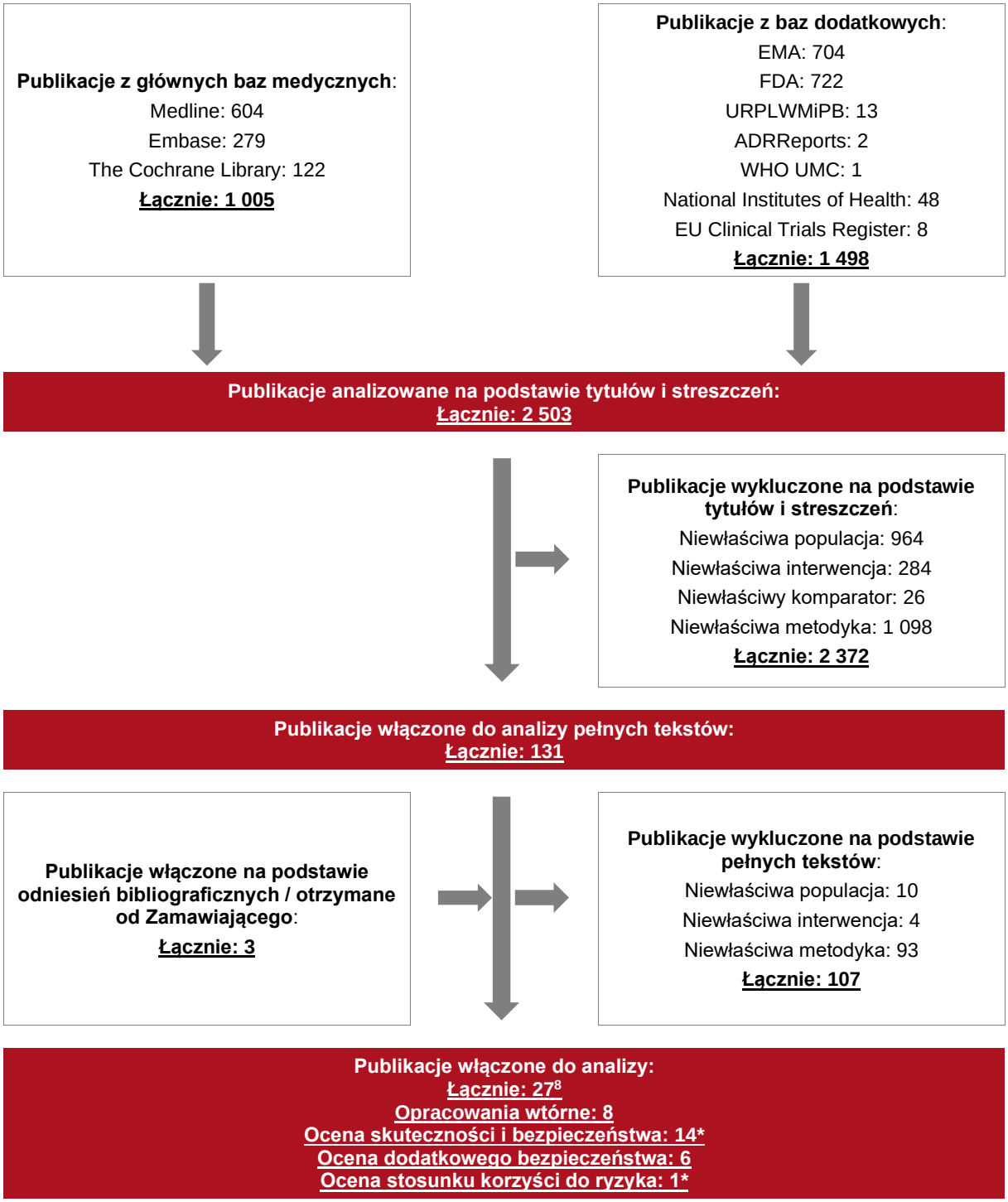
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 722 publikacje;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 704 publikacje;
- stronę internetową URPLWMiPB, na której odnaleziono 13 komunikatów;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 27 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA[7] (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 7.7.

[7] preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



[8] 8 czerwca 2022 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 17 grudnia 2021 r. Powyższy diagram PRISMA nie uwzględnia 1 badania wtórnego *Liao 2022* włączonego w ramach uzupełnienia.

*publikacja *EMA 2011* posłużyła zarówno do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, jak i oceny stosunku korzyści do ryzyka, natomiast przegląd systematyczny *Squires 2017* posłużył zarówno do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, jak i oceny w ramach opracowań wtórnych

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 8 przeglądów systematycznych, spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *José-Vieira 2021*, *Saincher 2020*, *Vieira 2020*, *Yu 2020*, *Squires 2017*, *Tan 2016*, *Karim 2013*, *Kiddee 2013*. Zdecydowana większość przeglądów dotyczyła populacji szerszej niż populacja docelowa.

Cztery z nich oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook (*José-Vieira 2021*, *Vieira 2020*, *Squires 2017*, *Karim 2013*). Pozostałe przeglądy oceniono na 4 na 5 możliwych kryteriów (z powodu braku oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy). Przeglądy *Vieira 2020*, *Karim 2013* i *Kiddee 2013* zostały zakwalifikowane do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Pozostałe przeglądy oceniono jako kategorię IB.

Jakość przeglądów systematycznych oceniono na podstawie skali AMSTAR 2. Przegląd *Squires 2017* zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań, gdyż jego jakość oceniono jako wysoką. Przegląd *José-Vieira 2021* miał niską jakość, natomiast pozostałe przeglądy włączone do niniejszej analizy uzyskały ocenę w skali AMSTAR 2 świadczącą o bardzo niskiej jakości.

Cel odnalezionych przeglądów był zbliżony i dotyczył przede wszystkim oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii (w tym deksametazonu w postaci implantu) stosowanych w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka. Dwa spośród włączonych do analizy przeglądów dotyczyły wyłącznie oceny skuteczności i bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu.

Analiza została ponadto uzupełniona o dane przedstawione w przeglądzie systematycznym *Liao 2022* w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. W związku ze zmianą treści programu lekowego, poszerzającego wskazanie do obejmującego populację dorosłych chorych z zapaleniem części pośredniej, części tylnej lub całej błony naczyniowej, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom klinicystów postanowiono o przedstawieniu dodatkowych danych klinicznych w ramach *Analizy klinicznej Ozurdex®*. Zdecydowano o opisaniu dodatkowych danych skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej

interwencji w szerszej populacji na podstawie opracowań wtórnych *Saincher 2020* oraz *Liao 2022*. Szczegółową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziałach 3.15 oraz 3.20.

Spośród badań włączonych do powyżej wymienionych przeglądów systematycznych, do niniejszej analizy zostały włączone dwa: badanie *POINT* oraz badanie *HURON*. Tam, gdzie było to możliwe, analitycy przedstawiali wnioski autorów tylko dla tych badań, przy czym niektóre wnioski mogą dotyczyć metaanalizy wyników nie tylko z badania *POINT* lub *HURON*, ale także z badań dla dawek deksametazonu innych niż zalecane przez ChPL.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.4 i 7.5.

3.6.2. Badania pierwotne

8 czerwca 2022 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. W ww. piśmie wskazano, że analizy muszą uwzględniać populację z zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym nie tylko część tylną wnioskowaną pierwotnie, ale także część pośrednią oraz całą błonę naczyniową. Należy zaznaczyć, że pierwotny przegląd systematyczny nie został zmodyfikowany, z uwagi na fakt, że nie odnaleziono badań wyłącznie dla populacji z zapaleniem tylnego odcinka błony naczyniowej, już w pierwotnej wersji analizy włączono badania dla szerszej populacji, która odpowiada zmienionej populacji docelowej. Populacje włączone do badań są zgodne z populacją wnioskowaną, tj. obejmującą chorych z zapaleniem części pośredniej, części tylnej lub zapaleniem całej błony naczyniowej.

Dla wnioskowanej interwencji tj. deksametazonu w postaci implantu doszklistkowego, zidentyfikowano 2 badania RCT:

- badanie ***POINT*** (publikacja *Thorne 2019*, *Thorne 2019 protocol*, dane ze strony clinicaltrials.gov) – badanie randomizowane, otwarte oceniające skuteczność i bezpieczeństwo implantu DEX w dawce 0,70 mg, acetonidu triamcynolonu w dawce 4 mg podawanego w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego (ITA) oraz acetonidu triamcynolonu w dawce 40 mg podawanego w postaci wstrzyknięć w okolicy oka (PTA);
- badanie ***HURON*** (publikacje *Lowder 2011*, *Lightman 2013*, dokument *EMA 2011*, dodatkowe wyniki z przeglądu *Squires* 2017 oraz dane ze strony clinicaltrials.gov) – badanie randomizowane, z pozorowaną grupą kontrolną oceniające skuteczność

i bezpieczeństwo implantu DEX w dawce 0,70 mg, implantu DEX w dawce 0,35 mg oraz wstrzyknięcia pozorowanego. W związku z tym, że chorzy uczestniczący w badaniu mogli stosować miejscowe kortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy ogólnoustrojowe i ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne, należy zaznaczyć, że interwencję kontrolną stanowiło wstrzyknięcie pozorowane stosowane razem z leczeniem standardowym (SoC, ang. *standard of care*).

Należy zwrócić uwagę, że populacja włączona do obydwu badań RCT uwzględnionych w analizie jest szersza w porównaniu z populacją wnioskowaną.

Do badania ***POINT*** włączano chorych z rozpoznanym zapaleniem błony naczyniowej zlokalizowanym w:

- części przedniej – 15,1% populacji ogółem (29 z 192 chorych);
- części przedniej/pośredniej – 17,7% populacji ogółem (34 z 192 chorych);
- części pośredniej – 24,0% populacji ogółem (46 z 192 chorych);
- części tylnej – 19,3% populacji ogółem (37 z 192 chorych);
- całej błonie – 24,0% populacji ogółem (46 z 192 chorych).

U wszystkich chorych włączonych do badania *POINT* stwierdzono obrzęk plamki w przebiegu ZBN, w tym obustronny obrzęk plamki odnotowano u 22,4% chorych w populacji ogółem (43 z 192 chorych). Mediana centralnej grubości siatkówki wynosiła 449 (zakres: 243; 1300) µm w grupie DEX oraz 485 (zakres 236; 824) µm w grupie ITA.

Ponadto, u znacznej części (76,6%) chorych stwierdzono obustronne zapalenie błony naczyniowej (147 z 192 chorych), przy czym leczenie do obu oczu podano wyłącznie chorym z obustronnym obrzękiem plamki.

Do badania ***HURON*** włączano chorych z rozpoznanym zapaleniem błony naczyniowej zlokalizowanym w:

- części pośredniej – 80,8% populacji ogółem (185 z 229 chorych);
- części tylnej – 19,2% populacji ogółem (44 z 229 chorych).

W badaniu nie wskazano u ilu chorych występował obrzęk plamki. Podano jedynie informację, że na początku badania średnia (SD) centralna grubość plamki wynosiła 344,0 (141,6) µm

w grupie DEX 0,7 mg (u 39 z 77 chorych), 338,9 (162,4) µm w grupie DEX 0,35 mg (u 48 z 76 chorych) oraz 324,6 (145,5) µm w grupie SoC (u 43 z 76 chorych).

Należy zaznaczyć, że klinicznie znamienny obrzęk plamki definiuje się jako:

- obrzęk siatkówki w obszarze do 500 µm od centrum dołeczka;
- wysięki twarde zlokalizowane w odległości mniejszej niż 500 µm od dołeczka z towarzyszącym zgrubieniem przyległej siatkówki, które może być poza granicą 500 µm;
- obrzęk siatkówki zajmujący obszar przynajmniej 1 DD (wielkości tarczy, ang. *disc diameter*), jeśli któraś jego część leży w odległości mniejszej niż 1 DD od centrum dołeczka [Misiuk-Hojło 2016].

Obrzęk plamki należy ocenić skupiając się na mapie grubości siatkówki oraz obecności torbieli w siatkówce. Prawidłowy zakres grubości dołka centralnego wynosi 182±23 µm [Massa 2019].

W przypadku badania *HURON* Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że choć badanie to nie miało wystarczającej mocy do wykrycia różnic między pośrednią i tylną postacią choroby, nie stwierdzono różnic w wynikach skuteczności i bezpieczeństwa w tych podgrupach. W dokumencie *EMA 2011* podkreślono, że **zarówno zapalenie części pośredniej jak i zapalenie części tylnej odnosi się do struktur oka znajdujących się za soczewką, a deksametazon uwalniany z ciała szklistego jest w równym stopniu dostępny dla tych struktur**. Ponadto zwrócono uwagę, że chociaż etiologia może się różnić, **mechanizmy zapalne w obu stanach są takie same** [EMA 2011].

W związku z powyższymi, mimo, że w badaniach *POINT* i *HURON* chorzy z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej stanowili ok. 19% populacji ogółem, stanowi to jedynie ograniczenie niniejszej analizy. Co więcej zgodnie ze stanowiskiem CHMP wyniki chorych z ZBN części tylnej nie odbiegają od wyników chorych z zapaleniem części błony znajdującej się za soczewką.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi stosowanie implantu z deksametazonem do ciała szklistego nie jest ograniczone wyłącznie do ZBN części tylnej. W najnowszych polskich wytycznych *Teper 2021* w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka ze stwierdzonym obrzękiem plamki zaleca się stosowanie sterydów do ciała szklistego. Inne wytyczne w przypadku obrzęku plamki również nie ograniczają podania steroidów do ciała szklistego wyłącznie w ZBN części tylnej, co zostało szczegółowo opisane w *Analizie problemu decyzyjnego Ozurdex®*.

W niniejszej analizie przedstawiono porównanie **DEX vs ITA** na podstawie badania ***POINT***. W ramach analizy nie uwzględniono ramienia PTA, bowiem triamcynolon w podaniu okołogałkowym nie stanowi komparatora dla implantu doszklistkowego. Co więcej ze względu na nieskuteczność PTA znaczna część chorych z tego ramienia w 8. tygodniu badania otrzymała inne leczenie (DEX lub ITA), w związku z czym ramię PTA nie zostało uwzględnione w analizie. W analizie przedstawiono także porównanie **DEX (dawka 0,70 mg) vs SoC** na podstawie badania ***HURON***. Trzecie ramię stanowiła grupa leczona implantem zawierającym 350 µg desametazonu jednak ze względu na niezgodność dawki z zapisami ChPL nie została ona uwzględniona.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również 1 eksperymentalne, jednoramienne badanie prospektywne

- badanie ***Pohlmann 2018*** (publikacja *Pohlmann 2018*) – eksperymentalne, prospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo implantu DEX u chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka, u których stwierdzono torbielowaty obrzęk plamki i/lub zapalenie ciała szklistego.

Do badania włączano chorych z rozpoznanym ZBN zlokalizowanym w:

- części pośredniej – 49,5% badanych oczu (54 z 109 oczu);
- części tylnej – 42,2% badanych oczu (46 z 109 oczu);
- całej błonie – 8,3% badanych oczu (9 z 109 oczu).

Torbielowaty obrzęk plamki był obecny w 86,2% badanych oczu (94 z 109 oczu) – średnia (SD) centralna grubość siatkówki wynosiła 465 (142) µm.

Należy zwrócić uwagę, że populacja włączona do prospektywnego badania *Pohlmann 2018* jak i opisanych poniżej badań obserwacyjnych, podobnie jak w przypadku badań *POINT* i *HURON*, jest szersza w porównaniu z populacją wnioskowaną.

Dodatkowo zidentyfikowano 5 badań obserwacyjnych:

- badanie ***Wallsh 2020*** (publikacja *Wallsh 2020*) – w badaniu przedstawiono retrospektywną ocenę dokumentacji medycznej z 10-letniego okresu (lata 2009-2019) u chorych leczonych implantem DEX, w tym chorych na idiopatyczne zapalenie tylnej części błony naczyniowej oka. Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej przedstawiono

na podstawie doświadczenia jednego ośrodka specjalizującego się w leczeniu chorób siatkówki;

- badanie ***Teja 2019*** (publikacja *Teja 2019*) – w badaniu przedstawiono retrospektywną ocenę dokumentacji medycznej z 6-letniego okresu (lata 2010-2016) u chorych leczonych implantem DEX, w tym chorych na ZBN . W badaniu uwzględniono chorych, dla których dostępne były dane z okresu obserwacji wynoszącego ≥6 miesięcy po podaniu implantu DEX i u których stwierdzono oporność na wcześniejsze leczenie;
- badanie ***Hasanreisoğlu 2019*** (publikacja *Hasanreisoğlu 2019*) – w badaniu przedstawiono retrospektywną ocenę długoterminowych wyników skuteczności implantu DEX stosowanego u chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej leczonych w jednym ośrodku w Turcji. Najczęstszym wskazaniem do leczenia implantem DEX był torbielowaty obrzęk plamki, przy czym u części chorych stwierdzono zarówno torbielowaty obrzęk plamki, jak i oporne na leczenie zmętnienie ciała szklistego;
- badanie ***Tufail 2018*** (publikacja *Tufail 2018*) – to wieloośrodkowe, 2-letnie, prospektywne badanie obserwacyjne, w którym przedstawiono długoterminową ocenę bezpieczeństwa deksametazonu stosowanego u chorych z zakrzepem naczyń żylnych siatkówki lub z nieinfekcyjnym zapaleniem tylnej części błony naczyniowej oka;
- badanie ***Pleyer 2014*** (publikacja *Pleyer 2014*) – to prospektywne, nieporównawcze obserwacyjne badanie, w którym przedstawiono opis serii przypadków obejmujący chorych na zapalenie błony naczyniowej oka z obrzękiem plamki żółtej i/lub zmętnieniem ciała szklistego.

Należy zwrócić uwagę, że do badań *Hasanreisoğlu 2019* i *Pleyer 2014* włączano wyłącznie chorych z zapaleniem błony naczyniowej, podczas gdy badania *Wallsh 2020*, *Teja 2019* i *Tufail 2018* oceniały skuteczność i bezpieczeństwo implantu DEX w szerszej populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem (ZBN, DME, RVO). W przypadku badań *Wallsh 2020*, *Teja 2019* i *Tufail 2018* w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie dane dla chorych z zapaleniem błony naczyniowej.

Do badania *Hasanreisoğlu 2019* włączano chorych z rozpoznanym ZBN zlokalizowanym w:

- części pośredniej – 25,8% badanych oczu (16 z 62 oczu);
- części tylnej – 53,2% badanych oczu (33 z 62 oczu);
- całej błonie – 17,7% badanych oczu (11 z 62 oczu);
- z tylnym zapaleniem twardówki – 3,2% badanych oczu (2 z 62 oczu).

Torbielowaty obrzęk plamki był obecny w 71,0% badanych oczu (44 z 62 oczu) – średnia (SD) centralna grubość siatkówki w okolicy dołka wynosiła 386 (145) µm.

Do badania *Pleyer 2014* włączano chorych z rozpoznanym ZBN zlokalizowanym w:

- części pośredniej – 51,2% populacji ogółem (43 z 84 chorych);
- części tylnej – 48,8% populacji ogółem (41 z 84 chorych);

W badaniu nie wskazano u jakiego odsetka chorych rozpoznano torbielowaty obrzęk plamki, podano jedynie informację, że występował on u znacznej części chorych i był głównym wskazaniem do zastosowania implantu DEX – średnia (SD) centralna grubość plamki wynosiła 462,8 (164,8) µm.

W badaniu *Wallsh 2020* podgrupa z rozpoznanym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej, obejmowała 128 chorych (47,4% populacji ogółem, pozostałą część stanowili chorzy z RVO i DME). Spośród 154 oczu z ZBN, zapalenie części tylnej stwierdzono w przypadku 135 oczu (87,7%). Średnia (SD) centralna grubość plamki u chorych z ZBN wynosiła 367,2±8,9 µm.

W badaniu *Teja 2019* podgrupa z rozpoznanym nieinfekcyjnym zapaleniem tylnej części błony naczyniowej, obejmowała 24 chorych (24,0% populacji ogółem, pozostałą część stanowili chorzy z RVO, DME i zespołem Irvine'a-Gassa). Do badania włączano chorych z obrzękiem plamki. Średnia (SD) centralna grubość siatkówki wynosiła w tej podgrupie 456[9] (163) µm.

W badaniu *Tufail 2018* podgrupa z rozpoznanym nieinfekcyjnym zapaleniem tylnej części błony naczyniowej, obejmowała 151 chorych (17,7% populacji ogółem, pozostałą część stanowili chorzy z RVO). W badaniu oceniano wyłącznie profil bezpieczeństwa implantu DEX, w związku z czym nie przedstawiono informacji na temat obrzęku plamki.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.6.

[9] W treści publikacji podano 455±162 µm, przyczyna rozbieżności nie jest znana.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
POINT	RCT otwarte, wieloośrodkowe, w grupach równoległych, fazy IV; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: *noninferiority* (dla porównania DEX vs ITA)[10]	Jadad: 3/5 (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia)	24 tyg.	Chorzy dorośli z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka (odcinka przedniego, części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony) oraz stwierdzonym obrzękiem plamki i wynikiem BCVA ≥5/200.	Grupa badana (DEX): N=64 Grupa kontrolna (ITA): N=63 Grupa kontrolna (PTA): N=65[11]	Implant zawierający 700 µg DEX podawany w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego.	Acetonid triamcynolonu w dawce 4 mg podawany w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego (ITA). Acetonid triamcynolonu w dawce 40 mg podawany w postaci wstrzyknięć w okolicy oczu (PTA)[11].
						Uwagi: chorzy mogli przyjmować leki ogólnoustrojowe w leczeniu ZBN. Chorzy musieli przyjmować stałe dawki doustnych kortykosteroidów (<10 mg prednizonu na dobę) i leki immunosupresyjne, jeśli to możliwe, przez co najmniej 4 tygodnie. Ponadto dozwolone było stosowanie ≤3 leków obniżających ciśnienie śródgałkowe.	
HURON	RCT, prospektywne, wieloośrodkowe, w grupach równoległych z pozorowaną grupą kontrolną, fazy II/III;	Jadad: 5/5	26 tyg.	Chorzy dorośli z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka (części pośredniej lub tylnej) oraz wynikiem zamglenia ciała	Grupa badana (DEX 700 µg): N=77 Grupa kontrolna (SoC): N=76	Implant zawierający 700 µg DEX podawany w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego.	Wstrzyknięcie pozorowane z leczeniem standardowym (SoC). Implant zawierający 350 µg DEX podawany w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego[11].

[10] Zgodnie z założeniami analizy statystycznej kolejnym etapem było testowanie hipotezy *superiority*, wyłącznie w przypadku wizyt, dla których uzyskane wyniki potwierdziły hipotezę *noninferiority*
[11] ramię nie uwzględnione w analizie

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: *superiority*			szklistego ≥+1,5 i wynikiem BCVA od 20/630 do 20/32.	Grupa kontrolna (DEX 350 µg): N=76[11]	**Uwagi:** wszystkich chorych leczono miejscowym antybiotykiem okulistycznym 4 razy dziennie, rozpoczynając 3 dni przed dniem badania (dzień 0.) i kontynuując przez 3 dni po zabiegu. Chorzy mogli stosować miejscowe kortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy ogólnoustrojowe i ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne.	
Wallsh 2020	Retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne, prowadzone w jednym ośrodku; Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono jednoramiennego badania obserwacyjnego; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	NICE: 5/8 (badanie prowadzono w jednym ośrodku, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak sprecyzowanych kryteriów wykluczenia).	OBS: b/d. Średni czas trwania leczenia w populacji ogółem: 63,9±4,6 tygodnia. Średni czas trwania leczenia u chorych na ZBN: 565,4±52,5 dni.	Chorzy na ZBN CRVO, BRVO i/lub DME leczeni implantem DEX. Do badania włączono zarówno chorych po niepowodzeniu terapii lub z niewystarczającą odpowiedzią jak i chorych uprzednio nieleczonych.	Grupa badana (ZBN): N=128[12]	Implant z deksometazonem podawany do ciała szklistego (zatwierdzony przez FDA w 2009 r.)	n/d
						Uwagi: do badania włączono zarówno chorych nieleczonych jak i chorych po uprzednim leczeniu obejmującym terapię laserową, wstrzyknięcie sterydów do ciała szklistego lub w okolice oka, bądź wstrzyknięcie czynnika anty-VEGF[13] do ciała szklistego. Dozwolone było stosowanie leków stosowanych w leczeniu jaskry, doustnych sterydów i anty-VEGF.	
Hasanreisoğlu 2019	Retrospektywne, długookresowe, jednoramienne badanie obserwacyjne,	NICE: 6/8 (badanie prowadzono w jednym ośrodku, brak	20 mies. (zakres: 12; 64 mies.)	Chorzy dorośli z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka, ze stwierdzonym	Grupa badana (ZBN): N=44	Implant zawierający 700 µg DEX podawany w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego.	n/d

[12] do badania włączono łącznie 270 chorych, w tym 128 chorych na ZBN, 79 chorych na BRVO, 58 chorych na CRVO i 43 chorych na DME, w analizie uwzględniono wyłącznie dane dla populacji z zapaleniem błony naczyniowej
[13] przeciwciała blokujące czynnik wzrostu śródbłonka naczyń

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	prowadzone w jednym ośrodku; Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono jednoramiennego badania obserwacyjnego; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)		torbielowatym obrzękiem plamki i/lub opornym na leczenie zmętnieniem ciała szklistego i zapaleniem śródgałkowym.		**Uwagi:** chorzy mogli stosować nowo rozpoczęte leczenie systemowe lub kontynuować stosowane leczenie systemowe, jeśli nie wymagało ono zmiany. Leczenie systemowe w badaniu obejmowało leki sterydowe i leki immunomodulujące (co najmniej jeden), stosowane osobno lub w skojarzeniu.	
Teja 2019	Retrospektywne, jednoośrodkowe, jednoramienne badanie obserwacyjne; Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono jednoramiennego badania obserwacyjnego; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	NICE: 6/8 (brak informacji czy badanie prowadzono w więcej niż jednym ośrodku, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	OBS ≥6 mies.	Chorzy na ZBN, RVO, DME lub z pooperacyjnym zespołem Irvine'a-Gassa, z opornym na leczenie anty-VEGF obrzękiem plamki.	Grupa badana (ZBN): N=24[14]	Implant zawierający 700 µg DEX podawany w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego.	n/d
						Uwagi: w badaniu dozwolone było stosowanie leków obniżających IOP oraz leków przeciwjaskrowych.	
Tufail 2018	Obserwacyjne, wieloośrodkowe,	NICE: 8/8	2 lata	Chorzy na nieinfekcyjne ZBN		Implant zawierający 700 µg DEX podawany w postaci	n/d

[14] do badania włączono łącznie 144 chorych, w tym 24 chorych na ZBN części tylnej, 28 chorych na RVO, 30 chorych na DME i 18 chorych na pooperacyjny zespół Irvine`a-Gassa, w analizie uwzględniono wyłącznie dane dla populacji z zapaleniem błony naczyniowej

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	prospektywne, jednoramienne; Klasyfikac ja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono jednoramiennego badania obserwacyjnego; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.			części tylnej, lub RVO.	Grupa badana (ZBN): N=151[15]	wstrzyknięć do ciała szklistego.	
						Uwagi: w badaniu dozwolone było równoczesne stosowanie implantu DEX i leczenia wspomagającego, w tym kortykosteroidów systemowych, miejscowych leków obniżających IOP (np. tymololu i latanoprostu).	
Pohlmann 2018	Eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, prowadzone w jednym ośrodku; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	NICE: 6/8 (badanie prowadzono w jednym ośrodku, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno).	22±14,2 miesiąca (zakres: 6; 44 mies.)	Chorzy na nieinfekcyjne ZBN z torbielowatym obrzękiem plamki i/lub zapaleniem ciała szklistego.	Grupa badana (ZBN): N=76	Implant zawierający 700 µg DEX podawany w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego.	n/d
						Uwagi: w badaniu dozwolone było stosowanie kortykosteroidów systemowych (prednizolonu), antymetabolitów (mykofenolanu mofetylu, metotreksatu), cyklosopyny A oraz leków biologicznych (inhibitora TNF-alfa, anty-CD20).	
Player 2014	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne; Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie	NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak podanych kryteriów	24 tyg.	Dorośli chorzy z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej pośredniego i tylnego odcinka oka, z zamgleniem ciała	Grupa badana (ZBN): N=84	Implant zawierający 700 µg DEX podawany w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego zgodnie z instrukcją producenta za	n/d

[15] go badania włączono łącznie 853 chorych, w tym 151 chorych na nieinfekcyjne ZBN części tylnej i 652 chorych na RVO, w analizie uwzględniono wyłącznie dane dla populacji z zapaleniem błony naczyniowej

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	wyróżniono jednoramiennego badania obserwacyjnego; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	wykluczenia chorych)		szklistego i/lub obrzękiem plamki żółtej.		pomocą aplikatora 22G.	
						Uwagi: w okresie obserwacji chorzy mogli stosować lub kontynuować przyjmowanie leków obniżających IOP. W badaniu dozwolone było stosowanie systemowych leków immunomodulujących z kortykosteroidami lub bez nich.	

3.6.2.1. Skrócona charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowań wtórnych[16]

Przegląd systematyczny *Liao 2022*

W niniejszej analizie uwzględniono przegląd systematyczny z bayesowską metaanalizą sieciową *Liao 2022*, w którym przedstawiono podsumowanie danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych (RCT) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania implantu DEX (350 µg lub 700 µg), ITA (4 mg lub 2 mg), implantów z acetonidem fluocynolonu (0,18/0,19 mg, 0,59 mg lub 2,1 mg), bewacyzumabu stosowanego do ciała szklistego, ranibizumabu stosowanego do ciała szklistego i terapii systemowej (SoC) w przypadku nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka[17].

W opracowaniu wtórnym *Liao 2022* w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do metaanalizy włączono łącznie 13 badań RCT, w tym 8 badań wieloośrodkowych i 5 prowadzonych w pojedynczych ośrodkach. Łączna liczba włączonych chorych wynosiła 1806 osób, przy czym wielkość próby w poszczególnych badaniach mieściła się w zakresie od 21 do 278 chorych. Populacja włączona do badań analizowanych w ramach przeglądu obejmowała chorych z rozpoznanym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej w części pośredniej, części tylnej lub z zapaleniem całej błony naczyniowej. Średni wiek chorych we wszystkich badaniach wynosił około 50 lat (zakres: 40,4. do 55,3 r. ż). z wyjątkiem badania *Rahimi 2012*, w którym średni wiek wynosił 23,1 ± 11,2 r.ż. Okres obserwacji w przypadku połowy włączonych badań wynosił co najmniej 24 miesiące, w dwóch badaniach był krótszy – wynosił 6 miesięcy. Badanie *Kempen 2017* jako jedyne zawierało dane dotyczące ostrości wzroku w okresie 7 lat (badanie wieloośrodkowego leczenia sterydami błony naczyniowej oka). Dwa badania *Lowder 1960* i *Thorne 2019* obejmowały trzy ramiona, a pozostałe analizy dwa ramiona. Bezpośrednie porównanie między dwoma różnymi schematami leczenia doszklistkowego opisano w 6 badaniach, w tym: *Callanan 1960*, *Lowder 1960*, *Soheilian 2010*, *Rahimi 2012*, *Sangwan 2015*, *Thorne 2019*. Ponadto włączono badania *MINERVA* (*Lai 2018*) i *PROMETHEUS* (*Staurenghi et al., 2018*), w których metaanaliza sieciowa obejmowała

[16] Analiza kliniczna została uzupełniona o dane przedstawione dla populacji szerszej niż pierwotnie wnioskowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r.. Analizę przeprowadzono w oparciu o dane opublikowane w przeglądach systematycznych *Liao 2022* oraz *Saincher 2020.*

[17] W ramach analizy uwzględniono wyłącznie porównanie DEX 700 µg z ITA 4 mg. Nie analizowano porównań z pozostałymi terapiami, gdyż nie stanowią one komparatora dla analizowanej interwencji.

również podgrupy chorych z niezakaźnym zapaleniem błony naczyniowej pośredniego i tylnego odcinaka oka lub z zapaleniem całej błony naczyniowej oka.

Charakterystykę badań analizowanych w ramach przeglądu *Liao 2022* przedstawiono w tabeli poniżej.

Nazwa badania/ numer NCT	Rodzaj badania	Ośrodki/ kraj	Terapia 1 (liczba oczu)	Terapia 2 (liczba oczu)	Terapia 3 (liczba oczu)	N chorych ogółem	N oczu ogółem	Liczba kobiet, n (%)	Wiek, średnia	OBS, średnia
Lowder 2011	RCT	Wieloośrodkowe	DEX 350 µg (76)	DEX 700 µg (77)	Grupa kontrolna (76)	229	229	145 (63,3)	44,6	26 tyg.
Jaffe 2020	RCT	Wieloośrodkowe	FA 0,2 µg/dzień (87)	Grupa kontrolna (42)	b/d lub n/d	129	129	79 (61,2)	48,3	36 mies.
NCT02746991 2020	RCT	Indie	FA 0,2 µg/dzień (101)	Grupa kontrolna (52)	b/d lub n/d	153	153	96 (62,7)	b/d lub n/d	36 mies.
Pavesio 2010	RCT	Wieloośrodkowe	FA 0,59 mg (72)	SoC (74)	b/d lub n/d	146	146	85 (58,2)	40,4	24 mies.
Kempen 2011	RCT	Wieloośrodkowe	FA 0,59 mg; (245)	SoC (234)	b/d lub n/d	255	479	192 (75,3)	46,3	24 mies.
Callanan 2008	RCT	USA	FA 0,59 mg (110)	Implant FA 2,1 mg (168)	b/d lub n/d	278	278	201 (72,3)	43,5	36 mies.
Sangwan 2015	RCT	Wieloośrodkowe	FA 0,59 mg (117)	Implant FA 2,1 mg; (122)	b/d lub n/d	239	239	134 (56,1)[18]	41,4	36 mies.
Rahimi 2012	RCT	Iran	Bewacyzumab 1,25 mg doszklistokwo (26)	ITA 4 mg (29)	b/d lub n/d	55	60	29 (52,7)	23,1	6 mies.
Soheilian 2010	RCT	Iran	Bewacyzumab 1,25 mg doszklistokwo (15)	ITA 2 mg (16)	b/d lub n/d	31	31	17 (54,8)	38,8	8 mies.
Thorne 2019	RCT	Wieloośrodkowe	PTA 40 mg (74)	ITA 4 mg (82)	DEX 700 µg (79)	192	235	119 (62,0)	55,3	24 mies.

[18] W opracowaniu wtórnym wskazano, że liczba kobiet wynosiła 201 (72,3%) spośród wszystkich 278 chorych, jest to błąd edytorski, ponieważ w kolumnie wskazującej ogólną liczbę chorych podano że N=239. W związku z tą rozbieżnością sprawdzono oryginalną treść publikacji, a odsetek tam przedstawiony podano w tabeli

Nazwa badania/ numer NCT	Rodzaj badania	Ośrodki/ kraj	Terapia 1 (liczba oczu)	Terapia 2 (liczba oczu)	Terapia 3 (liczba oczu)	N chorych ogółem	N oczu ogółem	Liczba kobiet, n (%)	Wiek, średnia	OBS, średnia
Shin 2015	RCT	Korea	ITA 4 mg (25)	Grupa kontrolna (25)	b/d lub n/d	50	50	27 (54,0)[19]	52,0	6 mies.
Staurenghi 2018	RCT	Wieloośrodkowe	Ranibizumab 0,5 mg doszklistkowo (14)	Grupa kontrolna (7)	b/d lub n/d	21	21	b/d lub n/d	b/d lub n/d	b/d lub n/d
Lai 2018	RCT	Wieloośrodkowe	Ranibizumab 0,5 mg doszklistkowo (18)	Grupa kontrolna (10)	b/d lub n/d	21	21	b/d lub n/d	b/d lub n/d	b/d lub n/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Liao 2022*

[19] W opracowaniu wtórnym wskazano jedynie odsetek kobiet. W związku tym sprawdzono oryginalną treść publikacji i tabelę uzupełniono o liczbę n

Przegląd systematyczny *Saincher 2020*

Przeanalizowano ponadto badanie *Saincher 2020*, będące przeglądem systematycznym bez metaanalizy, w którym przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon w postaci implantu) w leczeniu zapalenia błony naczyniowej pośredniej i tylnej części oka oraz zapalenia całej błony naczyniowej oka.

Po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego, do analizy włączono łącznie 20 badań, w tym randomizowane badania kliniczne i przeglądy systematyczne z badaniami kohortowymi. Analiza porównywała całkowitą liczbę oczu, liczbę chorych i średni wiek chorych we wszystkich włączonych badaniach. Ponadto analizowano grupy populacji badanych (pediatryczna/dorosła) oraz rodzaje włączonych badań. Z każdego badania odnotowano i zestawiono dostępne dane dotyczące centralnej grubości siatkówki (CRT), ostrości wzroku, ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) i zdarzeń/działań niepożądanych. Ponadto porównywano liczbę chorych z obecnym lub wcześniejszym ogólnoustrojowym leczeniem immunomodulującym. U stu dziewięćdziesięciu pięciu (61,51%) chorych zastosowano wcześniej leczenie immunomodulujące, podczas gdy 232 (64,8%) było leczonych jednocześnie terapią immunomodulującą i implantem DEX. Badanie *Lowder 2011* przeanalizowano tylko pod kątem wyników z grupy implantów DEX 0,7 mg, gdyż jest to dawka zgodna z zapisami ChPL.

3.6.2.2. 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 7.6. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

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

W 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				
Grubość siatkówki w polu centralnym	*POINT*	Ocena grubości siatkówki w polu centralnym (CST ang. *central subfield thickness*) w optycznej koherentnej tomografii (OCT) stanowiła w badaniu *POINT* pierwszorzędowy punkt końcowy. Ocenę CST przedstawiono w badaniu jako procentową zmianę grubości w polu centralnym w stosunku do wyjściowego pomiaru w OCT podczas wizyty w 8. tygodniu. Punkt czasowy oceny wynoszący 8 tygodni został wybrany do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego, ponieważ obejmuje okres w którym korzyści dla interwencji analizowanych w ramach badania (DEX, ITA i PTA) są maksymalne. Wyniki zostały następnie przekształcone, aby reprezentowały zmianę względną [Thorne 2019 protocol].	Zmniejszenie grubości siatkówki w polu centralnym świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	Ocena grubości plamki w polu centralnym na podstawie OCT jest jednym z najczęściej stosowanych punktów końcowych. Stwierdzono, że każde zmniejszenie grubości plamki w polu centralnym o 100 µm odpowiada poprawie ostrości wzroku o 6,5 litery. Analiza czułości sugeruje, że klinicznie istotną poprawę ostrości wzroku należy stwierdzić w przypadku 20% zmniejszenia grubości plamki (czułość 77%, swoistość 75% dla poprawy o 10 liter) [Denniston 2017]. Zmniejszenie o 20% grubości siatkówki u chorych z obrzękiem plamki należy uznać za klinicznie istotną zmianę. Na każde zmniejszenie grubości siatkówki o 100 µm ostrość wzroku była lepsza o 6,5 litery w momencie włączenia i o
	Teja 2019	Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *Teja 2019* było zmniejszenie obrzęku plamki żółtej określone na podstawie potwierdzonego w OCT (Heidelberg Spectralis) zmniejszenia grubości siatkówki centralnej.		
	Hasanreisoğlu 2019	W badaniu *Hasanreisoğlu 2019* ocena skuteczności obejmowała badanie dna oka oraz ocenę grubości siatkówki w centrum dołka mierzoną za pomocą OCT.		
	Pohlmann 2018	W badaniu *Pohlmann 2018 2019* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena grubości siatkówki w polu centralnym za pomocą OCT (Spectralis; Heidelberg Engineering).		
	Pleyer 2014	Pomiar grubości siatkówki w polu centralnym stanowił w badaniu *Pleyer 2014* dodatkowy punkt końcowy.		
	POINT	Ocena grubości plamki stanowiła w badaniu *POINT* drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu oceniano	Zmniejszenie grubości plamki w polu centralnym	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Grubość plamki w polu centralnym		procentową zmianę grubości plamki na podstawie pomiaru OCT do 24. tygodnia obserwacji [Thorne 2019 protocol].	świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	5,3 litery lepsza po 6 miesiącach obserwacji [Sugar 2011].
	HURON	Ocena grubości plamki stanowiła w badaniu *HURON* drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu oceniano zmianę grubości centralnej plamki u chorych z obrzękiem plamki na początku badania mierzoną za pomocą OCT (w wybranych miejscach) [Lowder 2011].		
	Wallsh 2020	W badaniu *Wallsh 2020* ocena skuteczności obejmowała pomiar grubości plamki w polu centralnym za pomocą OCT.		
Ocena obrzęku plamki	*POINT*	Ocena obrzęku plamki obejmuje: • ≥20% zmniejszenie grubości plamki (lub normalizację grubości plamki nawet przy <20% redukcji); • normalizacja obrzęku, zdefiniowane jako normalizacja grubości plamki przy odchyleniu standardowym +2 dla średniej normatywnej używanego urządzenia do pomiaru OCT; • pogorszenie obrzęku plamki zdefiniowane jako 20% wzrost grubości plamki od najniższej wartości po wstrzyknięciu; • nawrót obrzęku plamki zdefiniowany jako >20% wzrost pomiaru w polu centralnym w OCT do nieprawidłowej wartości w oku, w którym uprzednio stwierdzono ustąpienie obrzęku plamki [Thorne 2019 protocol]. W badaniu *POINT* ocena obrzęku plamki obejmująca redukcję obrzęku o ≥20% i ustąpienie obrzęku stanowiła drugorzędowy punk końcowy.	Zmniejszenie lub zanik obrzęku plamki świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku	*POINT*	W badaniu *POINT* najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (BCVA, ang. *best-corrected visual acuity*) mierzono podczas każdej wizyty w ramach badania w standardowych warunkach oświetleniowych przez certyfikowanych badaczy zamaskowanych na przydział leczenia przy pomocy logarytmicznych tablic ETDRS służących do oceny ostrości wzroku – pomiar na podstawie standardowych liter. Ocena średniej zmiany	Poprawa ostrości wzroku świadczy o skuteczności leczenia. Poprawa wyniku BCVA świadczy o skuteczności leczenia.	Minimalna różnica istotna klinicznie dla wyniku BCVA określono jako poprawę o ≥2 linie liter na tablicy ETDRS, co odpowiada poprawie o 10 liter [Lescrauwaet 2017].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		wyniku BCVA w badaniu *POINT* stanowiła drugorzędowy punkt końcowy [Thorne 2019 protocol].		
	HURON	W badaniu *HURON* najlepszą skorygowaną ostrość wzroku określono w oparciu o standardowy protokół ETDRS(ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). Ocena średniej zmiany wyniku BCVA w badaniu *HURON* stanowiła drugorzędowy punkt końcowy [Lowder 2011].		
	Wallsh 2020	W badaniu *Wallsh 2020* ocena skuteczności obejmowała ocenę BCVA.		
	Teja 2019	Ocena ostrości wzroku stanowiła w badaniu *Teja 2019* drugorzędowy punkt końcowy. Ocena ostrości wzroku została przedstawiona jako najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) na podstawie tablicy Snellena, wynik przekształcono na wartość przedstawiającą ostrość wzroku wyrażoną w postaci logarytmu minimalnej rozdzielczości kątowej (logMAR).		
	Hasanreisoğlu 2019	W badaniu *Hasanreisoğlu 2019* ocena skuteczności obejmowała ocenę BCVA.		
	Pohlmann 2018	W badaniu *Pohlmann 2018* ocena skuteczności obejmowała ocenę BCVA. Poprawa wyniku BCVA stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Badanie BCVA zostało przeprowadzone w rutynowych warunkach klinicznych przez doświadczonych okulistów z kartą Snellena. W celu analizy statystycznej i łatwiejszej porównywalności z poprzednimi wynikami dokonano konwersji do ekwiwalentów logMAR. Obiektywna refrakcja była obowiązkowa; w razie potrzeby przeprowadzono subiektywną refrakcję. Poprawę BCVA określono jako zwiększenie wyniku o ≥0,3 jednostki w skali logMAR. W badaniu nienumeryczna ocena ostrości wzroku została przeprowadzona z zastosowaniem następujących oznaczeń: liczenie palców – 2,0, ruchy rąk – 2,3, percepcja światła – 2,7 i brak percepcji światła – 3.0.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Pleyer 2014	W badaniu *Hasanreisoğlu 2019* ocena skuteczności obejmowała ocenę BCVA. BCVA mierzono za pomocą skali logMAR.		
Zmętnienie ciała szklistego	*HURON*	Zmętnienie ciała szklistego określa się na podstawie znormalizowanej skali fotograficznej w zakresie od 0 do 4, przy czym: • 0 oznacza brak stanu zapalnego; • +0,5 oznacza lekkie zapalenie obejmujące niewielkie rozmycie brzegów tarczy nerwu wzrokowego i/lub utratę odruchu warstwy włókien nerwowych (szczegóły siatkówki dobrze widoczne); • +1 oznacza łagodne zmętnienie naczyń siatkówki i nerwu wzrokowego (szczegóły siatkówki ledwo widoczne); • +1,5 oznacza zmętnienie w widoku tarczy nerwu wzrokowego i tylnej siatkówki większe niż +1, ale mniejsze niż +2; • +2 oznacza umiarkowane zmętnienie (naczynia siatkówki ledwo widoczne, tarcza nerwu wzrokowego niewyraźna); • +3 oznacza znaczne zmętnienie (tarcza nerwu prawie niewidoczna); • +4 oznacza, że tarcza nerwu wzrokowego jest niewidoczna (silne zmętnienie ciała szklistego, naczynia są niewidoczne, widać tylko zarysy nerwu wzrokowego) [Lowder 2011, BVA i DOG 2016]. W praktyce klinicznej u większości chorych z zapaleniem błony naczyniowej wynik zamglenia ciała szklistego wynosi mniej niż +2 Do kategoryzacji chorych z wynikiem zmętnienia ciała szklistego większym niż +1, ale mniejszym niż +2, zastosowano wynik oceny zmętnienia ciała szklistego +1,5 [Lowder 2011]. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *HURON* obejmował stopień zmętnienia ciała szklistego oraz odsetek chorych z wynikiem w skali zmętnienia ciała szklistego równym 0 [Lowder 2011].	Uzyskanie wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego oznaczającego brak zmętnienia/stanu zapalnego świadczy o skuteczności leczenia. Uzyskanie niższego wyniku w skali zmętnienia ciała szklistego świadczy o skuteczności leczenia.	Redukcja stanu zapalnego do wyniku w skali zmętnienia ciała szklistego 0 lub +0,5 jest istotnie związana z poprawą funkcji widzenia. Uzyskanie odpowiedzi w skali zmętnienia ciała szklistego na poziomie 0 lub +0,5 jest wynikiem istotnym dla chorego [Lescrauwaet 2017].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Hasanreisoğlu 2019	W badaniu *Hasanreisoğlu 2019* ocena skuteczności obejmowała ocenę zmętnienia ciała szklistego według kryteriów SUN.		
	Pohlmann 2018	W badaniu *Pohlmann 2018* ocena zmętnienia ciała szklistego stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Wynik zmętnienia ciała szklistego mierzono przy użyciu standaryzowanej skali zgodnie z wytycznymi SUM. Poprawę zmętnienia ciała szklistego określono jako zmniejszenie o ≤2 jednostki lub uzyskanie wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego.		
	Pleyer 2014	W badaniu *Pleyer 2014* ocena zmętnienia ciała szklistego stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Ocena obejmowała stopień zmętnienia ciała szklistego oraz odsetek chorych z wynikiem w skali zmętnienia ciała szklistego równym 0. Zmętnienie ciała szklistego oceniano przy użyciu znormalizowanej skali fotograficznej w zakresie od 0 do 4.		
Ocena wg Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych	*HURON*	W badaniu *HURON* jakość życia związaną ze wzrokiem oceniono za pomocą Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych (NEI VFQ-25, ang. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25*). Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych obejmuje 11 domen: widzenie do bliży, widzenie do dali, ogólne zdrowie, ogólne widzenie, prowadzenie samochodu, widzenie obwodowe, widzenie barwne, bóle gałki ocznej, trudności w pełnieniu dotychczasowej roli, samodzielność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne związane ze wzrokiem. Każda z domen oceniana jest w skali od 0-100, gdzie 0 oznacza najgorszą, a 100 najlepszą ocenę funkcji wzrokowych. Złożony wynik ogólny obliczony jest jako średnia wyników z 11 domen. Ocena wg Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy [Lightman 2013].	Zwiększenie się ogólnej oceny wg Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych świadczy o skuteczności leczenia.	Wzrost o 5-10 punktów złożonego wyniku ogólnego VFQ-25 jak i wyniku dla poszczególnych domen należy uznać za istotny klinicznie [Lightman 2013].
Profil bezpieczeństwa				
Ciśnienie śródgałkowe	*POINT*	W badaniu *POINT* w ramach profilu bezpieczeństwa oceniano ciśnienie śródgałkowe, w tym wystąpienie IOP	Wzrost ciśnienia IOP jest odwrotnie proporcjonalna	Nie odnaleziono informacji jaką minimalną

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		≥35 mm Hg, wystąpienie IOP ≥25 mm Hg, wystąpienie hipotonii, zmianę IOP o ≥10 mm Hg oraz konieczność stosowania leczenia obniżającego ciśnienie śródgałkowe.	do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Częstsze stosowanie leków obniżających IOP i większa ilość stosowanych leków obniżających IOP są odwrotnie proporcjonalne do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	zmianę IOP należy uznać za istotną klinicznie. W badaniu *POINT* wskazano, że badania potwierdzają wzrost IOP u 40% oczu leczonych ITA, doniesienia dla DEX wskazują z kolei, że podwyższone IOP występuje u niższego (5-17%) odsetka oczu [Thorne 2019 protocol]. Ponadto do zdarzeń często obserwowanych podczas stosowania w leczeniu oczu steroidów lub wstrzyknięć do ciała szklistego zalicza się zwiększone IOP [ChPL Ozurdex®] W związku z powyższym w opinii analityków punkt końcowy związany z ciśnieniem śródgałkowym należy uznać za klinicznie istotny.
	HURON	W badaniu *HURON* w ramach profilu bezpieczeństwa oceniano ciśnienie śródgałkowe, w tym wystąpienie IOP ≥35 mm Hg, wystąpienie IOP ≥25 mm Hg, zmianę IOP o ≥10 mm Hg oraz konieczność stosowania leczenia obniżającego ciśnienie śródgałkowe.		
	Wallsh 2020	W badaniu *Wallsh 2020* profil bezpieczeństwa obejmował ocenę IOP.		
	Teja 2019	W badaniu *Teja 2019* profil bezpieczeństwa obejmował ocenę IOP.		
	Hasanreisoğlu 2019	W badaniu *Hasanreisoğlu 2019* profil bezpieczeństwa obejmował ocenę IOP.		
	Pohlmann 2018	W badaniu *Pohlmann 2018* profil bezpieczeństwa obejmował ocenę IOP. Ciśnienie śródgałkowe mierzono za pomocą tonometru aplanacyjnego Goldmanna.		
	Pleyer 2014	W badaniu *Pleyer 2014* profil bezpieczeństwa obejmował ocenę IOP.		
Zabieg chirurgiczny	*Wallsh 2020*	W badaniu *Tufail 2018* ocena profilu bezpieczeństwa obejmowała konieczność stosowania leków przeciwjaskrowych i leków obniżających IOP lub operacji z powodu jaskry.	Wzrost częstości wykonywania zabiegów chirurgicznych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku	Nie odnaleziono informacji jaka częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych jest istotna klinicznie.
	Tufail 2018	W badaniu *Tufail 2018* ocena profilu bezpieczeństwa obejmowała konieczność stosowania leków przeciwjaskrowych lub operacji z powodu podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Bezpieczeństwo	*POINT* *HURON* *Wallsh 2020* *Teja 2019* *Tufail 2018* *Pleyer 2014*	Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie 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. **Związek z badanym lekiem**: • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. **Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. *severity*)**: • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [*CTCAE 2017*]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		• 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. **Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. *seriousness*)** definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne.		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- 2 publikacje wydane przez EMA [ChPL Ozurdex, EMA 2011];
- 1 publikacja wydana przez FDA [FDA 2020];
- 2 komunikaty na stronie URPLWMiPB [URPLWMiPB 2018, URPLWMiPB 2019];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2022];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 3 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym jedno badanie zakończone (w związku z decyzją biznesową – zatrzymanie programu), jedno aktywne badanie, które nie rozpoczęło rekrutacji i jedno badanie będące w fazie rekrutacji. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

3.7. Ocena homogeniczności

W ramach niniejszej analizy nie wykonywano metaanaliz oraz porównań pośrednich, a ze względu na odmienną metodykę oraz okresy obserwacji w badaniach, uznano, iż ocena homogeniczności nie jest wymagana.

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków ([redacted]) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Ozurdex®] 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 7.9);
- ekstrahowano wyniki dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji;
- w badaniach *POINT* i *HURON* ekstrahowano wyniki dodatkowo dla okresu obserwacji wynoszącego 8 tygodni ponieważ ocena wyników skuteczności w tym okresie stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy;
- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń;
- w przypadku badań jednoramiennych, w których populacja obejmowała chorych z rozpoznaniem ZBN i innym niż ZBN, dane ekstrahowano wyłącznie dla podgrupy chorych na zapaleniem błony naczyniowej. Nie ekstrahowano wyników przedstawionych łącznie dla populacji ogółem obejmującej chorych na ZBN, RVO, DME i in. oraz dla podgrup chorych z rozpoznaniem innym niż ZBN;
- gdy wyniki dla danego punktu końcowego zostały przedstawione w ramach wykresu oraz jako dane stabelaryzowane w tabelach wynikowych lub dane opisane w treści publikacji w pierwszej kolejności przedstawiano dane stabelaryzowane, a w przypadku ich braku

dane przedstawione w tekście i odstępowano od samodzielnego odczytywania wykresów ze względu na możliwe ryzyko niedokładności własnych oszacowań. Dane odczytywano z wykresu wyłącznie w przypadku gdy dotyczyły pierwszorzędowego punktu końcowego dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji i były przedstawione w postaci danych dychotomicznych wyłącznie na wykresie (nie przedstawiono ich w tabeli ani nie opisano w tekście);

- w przypadku badań jednoramiennych gdy wyniki dla danego punktu końcowego zostały przedstawione w ramach wykresu odstąpiono od samodzielnego odczytywania – wyniki zostały opisane na podstawie załączonego wykresu;
- w przypadku badań obserwacyjnych wyniki skuteczności przedstawiono dla chorych na ZBN ogółem. Nie ekstrahowano wyników w podgrupach tj. ze względu na dane demograficzne np. chorzy po operacji zaćmy, chorzy nie wymagających dalszego leczenia itp.
- w badaniu *HURON* ekstrahowano dane przedstawione w publikacjach *Lowder 2011* oraz *Lightman 2013*, analizę uzupełniono dodatkowo o dane opublikowane w przeglądzie opracowanym przez brytyjską agencję zajmującą się oceną technologii medycznych *National Institute for Health Research* w 2017 roku (publikacja *Squires 2017*) oraz w dokumencie *Assessment Report* wydanym przez EMA w 2011 roku. Dane z publikacji *Lowder 2011* oraz *Lightman 2013* traktowano jako nadrzędne, za wyjątkiem danych przedstawionych na wykresach w publikacjach *Lowder 2011* i *Lightman 2013* ale dostępnych w formie tabelarycznej lub w tekście w publikacji *Squires 2017* lub *EMA 2011*;
- w przypadku wyników bezpieczeństwa, nie ekstrahowano zdarzeń niepożądanych które oznaczono jako nie występujące równocześnie w grupie badanej i kontrolnej w przypadku badań randomizowanych lub w grupie badanej w przypadku badań obserwacyjnych;
- w przypadku badań obserwacyjnych nie ekstrahowano danych dotyczących leczenia ogólnoustrojowego pod koniec okresu obserwacji – przedstawiono jedynie informacje dotyczące leków obniżających ciśnienie śródgałkowe;
- w przypadku wyników metaanalizy przedstawionych w opracowaniu wtórnym *Liao 2022*[20] przedstawiono wyniki wyłącznie dla porównania DEX w dawce 0,7 mg vs. ITA 4 mg, gdyż pozostałe terapie nie stanowiły komparatora dla analizowanej interwencji.

[20] 8 czerwca 2022 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. o dane z przeglądu systematycznego *Liao 2022*

Dane z poszczególnych badań, z uwagi na odmienną metodykę, przedstawiono w osobnych rozdziałach.

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *POINT* i *HURON* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.8.

Dla wszystkich analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego w badaniu *HURON* określono jako niskie. Z kolei, w badaniu *POINT* jedynie ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji określono jako wysokie, natomiast dla pozostałych analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań POINT oraz HURON wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	
	POINT	***HURON***
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. *selection bias*)		
Losowy przydział do grup (ang. *random sequence generation*)	Chorzy zostali losowo przydzieleni do terapii PTA, ITA lub DEX. Chorzy z obrzękiem plamki w obu oczach zostali przydzieleni do otrzymywania tego samego leczenia w obu oczach. Randomizację w stosunku 1:1:1 przeprowadzono przy użyciu permutowanych bloków o różnej długości i stratyfikowano według obecności lub braku jednoczesnego ogólnoustrojowego leczenia zapalenia błony naczyniowej oka (np. doustne kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne). **Ocena ryzyka błędu**: niskie ryzyko błędu.	Chorzy zostali losowo przydzieleni do pozorowanej procedury lub leczenia za pomocą implantu DEX 0,7 mg lub 0,35 mg w stosunku 1:1:1. Randomizację przeprowadzono centralnie, ze stratyfikacją według początkowego zmętnienia ciała szklistego (wyniki +1,5 lub +2 vs wynik +3 lub +4). **Ocena ryzyka błędu**: niskie ryzyko błędu.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*)	Tabele randomizacji zostały przygotowane przez ośrodek koordynujący, a przydziały ujawniono za pośrednictwem portalu internetowego po włączeniu chorych do badania i zebraniu wszystkich danych wyjściowych. **Ocena ryzyka błędu**: niskie ryzyko błędu.	Randomizacja była przeprowadzana centralnie (przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych/ sieciowych) przez sponsora badania. **Ocena ryzyka błędu**: niskie ryzyko błędu.

Domena	Badanie	
	POINT	***HURON***
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. *performance bias*)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Chorzy, klinicyści i koordynatorzy nie byli zaślepieni na przydział leczenia. **Ocena ryzyka błędu**: wysokie ryzyko błędu.	Badanie podwójnie zaślepione. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało badacza odpowiedzialnego za przeprowadzenie procedury wszczepienia implantu/procedury pozorowanej. **Ocena ryzyka błędu**: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. *detection bias*)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badacze, którzy oceniali ostrość wzroku i członkowie z ośrodka czytelnictwa (ang. Reading Center) zostali zaślepieni na przydział leczenia oraz zostali przeszkoleni i certyfikowani do przeprowadzania tych ocen. Ocena pierwszorzędowego punktu końcowego na podstawie wyników OCT została przeprowadzona przez zaślepionych badaczy. **Ocena ryzyka błędu**: niskie ryzyko błędu.	Badacz, który podawał przypisane leczeni, był odpowiedzialny za ogólne bezpieczeństwo uczestników badania, ale zachował poufność wszystkich informacji dotyczących badanego leku i nie gromadził informacji na temat skuteczności. Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności były zbierane i oceniane przez badaczy, zaślepionych na przydział leczenia. **Ocena ryzyka błędu**: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. *attrition bias*)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Pierwotna analiza obejmowała populację zgodną z przydzielonym leczeniem, wszystkie zrandomizowane osoby zostały włączone do analizy. Spośród 192 chorych (235 oczu), którzy poddani zostali randomizacji z badania utracono łącznie: w 8. tyg. 7 (3,6%) chorych (8 z 235 oczu), a w 24. tyg. 6 (3,1%) chorych (7 z 235 oczu). **Ocena ryzyka błędu**: niskie ryzyko błędu.	Pierwszorzędową analizę skuteczności przeprowadzono uwzględniając wszystkich chorych zrandomizowanych do badania zgodnie z przypisanym leczeniem. Spośród 229 chorych, którzy poddani zostali randomizacji z badania utracono łącznie 12 (5,2%) chorych. **Ocena ryzyka błędu**: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. *reporting bias*)		
Wybiórcze raportowanie	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. **Ocena ryzyka błędu**: niskie ryzyko błędu.	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. **Ocena ryzyka błędu**: niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. *other bias*)		
Inne źródła błędów	Brak. **Ocena ryzyka błędu**: niskie ryzyko błędu.	Brak. **Ocena ryzyka błędu**: niskie ryzyko błędu.

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). W analizie przedstawiono również wyniki dla wskaźnika różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności oraz dla hazardu względnego (HR)[21] oraz 95% przedział ufności w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

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 znamiennych 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).

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

Wartości odchyleń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W badaniu *POINT* do analizy danych ciągłych wykorzystano model nasyconych średnich efektów losowych. Kowariancję niestrukturalną użyto do zdefiniowania korelacji podłużnej wewnątrz oka. Losowy punkt przecięcia użyto w celu uwzględnienia korelacji między oczami u chorych z chorobą obu oczu. Ze względu na skośność danych, grubość siatkówki (pierwszorzędowy punkt końcowy) mierzono w skali logarytmicznej zatem interpretacja parametrów jest na względnej skali (PropBL[22] dla pomiarów w trakcie leczenia i stosunek PropBL dla porównania terapii). Procentową redukcję obliczono na podstawie wzoru: 1-PropBL×100. Odsetek oczu z ≥20-procentową poprawą grubości siatkówki, ustąpieniem obrzęku plamki i w przypadku których stosowano leki obniżające IOP modelowano przy użyciu uogólnionych równań estymujących. Metodę szacowania (estymacji) wyników poprzez wielokrotne losowanie ze zwracaniem z próby (ang. *boostrap*) wykorzystano do uwzględnienia korelacji między oczami tego samego chorego. Do oceny czasu od randomizacji do zdarzeń ocznych wykorzystano modele proporcjonalnego hazardu Coxa z losowym punktem przecięcia w celu uwzględnienia korelacji między oczami. Dla wszystkich modeli obliczono konserwatywne szacunki błędu standardowego (ang. *robust standard errors*). Próg błędu typu I dla hipotez pierwotnych wynosił 0,00132, próg ustalony dla analizy pośredniej po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego dla porównań par. Wszystkie inne wartości CI i *p-value* były zgłaszane przy użyciu dwustronnego wskaźnika błędu typu I wynoszącego 0,05 i nie były korygowane dla wielokrotnych porównań.

W badaniach obserwacyjnych w przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym zastosowano test t-Studenta dla prób zależnych w celu oceny zmiany wartości analizowanych punktów końcowych w analizowanym punkcie czasowym względem wartości początkowej. W przypadku zmiennych, które nie wykazywały rozkładu normalnego, do porównania wartości

[22] ang. *proportion of baseline* – stosunek wartości centralnej grubości siatkówki w danym punkcie czasowym do wartości centralnej grubości siatkówki na początku badania

wykorzystano test Wilcoxona dla par obserwacji. Poziom istotności statystycznej w badaniach obserwacyjnych wynosił $p<0,05$ lub $p\leq0,05$.

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

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69%

w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

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

3.11. Ocena skuteczności deksametazonu w postaci implantu względem acetonidu triamcynolonu podawanego do ciała szklistego

Skuteczność kliniczna implantu Ozurdex® (deksametazon) została oceniona na podstawie wieloośrodkowego, randomizowanego badania *POINT* dotyczącego leczenia chorych z zapaleniem błony naczyniowej z obrzękiem plamki. Łącznie 64 chorych (79 oczu) zostało losowo przypisanych do grupy otrzymującej implant zawierający 700 µg desametazonu (DEX), a 63 chorych (82 oczu) do grupy otrzymującej acetonid triamcynolonu podawany do ciała szklistego (ITA)[23].

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ocena grubości siatkówki w polu centralnym (CST ang. *central subfield thickness*) w optycznej koherentnej tomografii (OCT) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- poprawa o ≥20% i normalizacja obrzęku plamki;
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Ocena wskaźnika zmiany grubości siatkówki w polu centralnym

W badaniu *POINT* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena wskaźnika względnej zmiany CST mierzona za pomocą OCT w 8. tygodniu badania. Wskaźnik względnej zmiany obliczono jako stosunek wartości CST w danym punkcie czasowym (w 8. i 24. tygodniu badania) do wartości CST na początku badania (PropBL, ang. *proportion of baseline*).

W 8. i 24. tygodniu badania wskaźnik względnej zmiany CST wyniósł odpowiednio 0,54 i 0,61 co odpowiada redukcji grubości siatkówki w polu centralnym[24] o odpowiednio 46% i 39%

[23]Trzecie ramię w badaniu stanowiła grupa otrzymująca acetonid triamcynolonu podawany w okolice oczu. Ze względu na nieskuteczność leczenia znaczna część chorych z ramienia PTA w 8. tygodniu badania otrzymała inne leczenie (DEX lub ITA), ze względu na zmianę leczenia w czasie trwania badania, ramię PTA nie zostało uwzględnione w analizie

[24] Autorzy publikacji wskazali, że redukcję względem wartości początkowej obliczono na podstawie wzoru 100×(1 – PropBL)

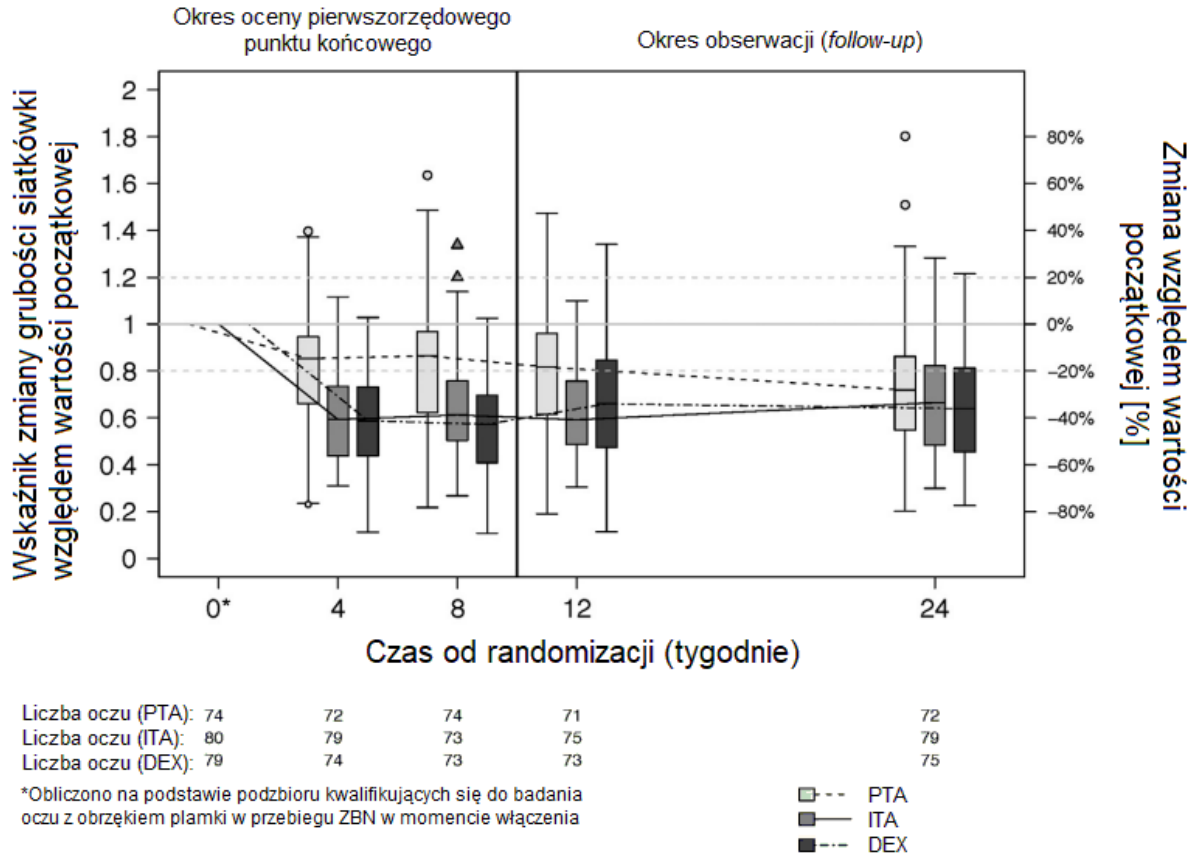
u chorych leczonych DEX. Zmiana wartości CST w 8. i 24. tygodniu względem wartości CST na początku badania była istotna statystycznie (p<0,0001). Z kolei u chorych leczonych ITA w 8. i 24. tygodniu badania wskaźnik względnej zmiany CST wyniósł odpowiednio 0,61 i 0,64 co odpowiada redukcji grubości siatkówki w polu centralnym o odpowiednio 39% i 36%. Zmiana wartości CST w 8. i 24. tygodniu względem wartości CST na początku badania początkowej była istotna statystycznie (p<0,0001).

Zmiana grubości siatkówki w polu centralnym mierzona za pomocą OCT na każdej wizycie według rodzaju terapii zaprezentowano dodatkowo na rysunku poniżej (Rysunek 2).

W badaniu *POINT* wykazano, że deksametazon w postaci implantu nie był gorszy od triamcynolonu podawanego doszklistkowo w 8. tygodniu terapii (HR: 0,88; 99,87% CI: 0,71; 1,08). Ponieważ ustalono, że DEX jest nie gorszy niż ITA, wykonano następnie test na wyższość (*superiority*, p=0,035). Jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej na progu analizy pośredniej (0,00132; 99,87% przedział ufności zawierał 1) lub na pierwotnym progu poprawki Bonferroniego (0,0167). Autorzy badania wskazali, że we wszystkich pozostałych punktach czasowych różnice między dwiema terapiami były mniejsze, przy czym nie gorszą skuteczność interwencji ustalono dopiero w 24. tygodniu bez dowodów na wyższość DEX (p=0,39).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Rysunek 2.
Zmiana grubości siatkówki w polu centralnym mierzona za pomocą OCT na każdej wizycie według grupy leczenia



Źródło: *Thorne 2019*
Symbole na wykresie (koło, trójkąt) wskazują wartości odstające

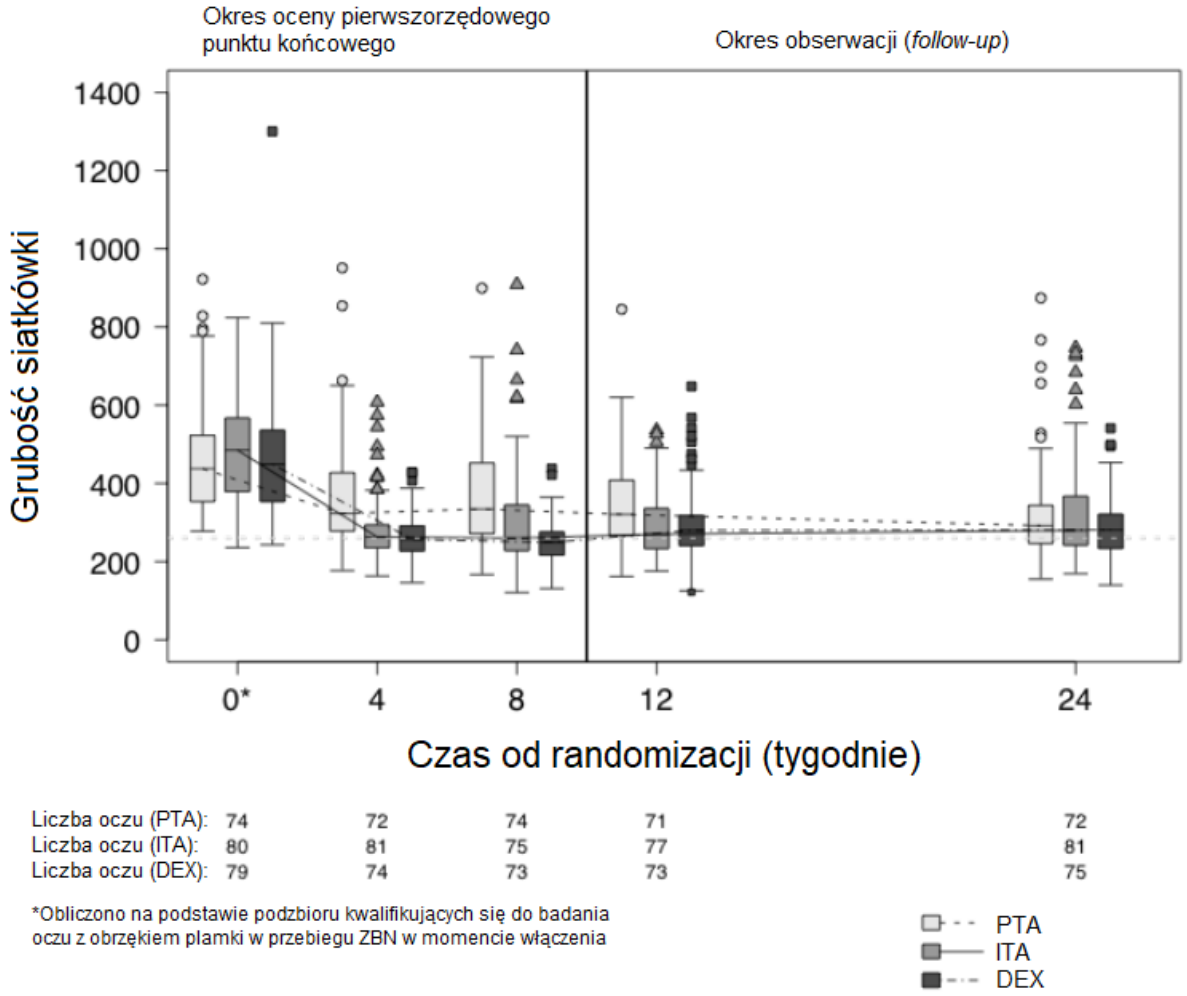
Tabela 6.
Wskaźnik względnej zmiany CST

Badanie (publikacja)	OBS	DEX		IS*	ITA		IS*	DEX/ITA	IS^^
		Wskaźnik (99,87% CI)**	N^		Wskaźnik (99,87% CI)**	N^		HR (99,87% CI)**	
Wskaźnik względnej zmiany CST									
POINT (*Thorne 2019*)	8 tyg.	0,54 (0,46; 0,63)	79	TAK p<0,0001	0,61 (0,53; 0,70)	82	TAK p<0,0001	0,88 (0,71; 1,08)	Niedostępne
	24 tyg.	0,61 (0,52; 0,71)	79	TAK p<0,0001	0,64 (0,56; 0,74)	82	TAK p<0,0001	0,94 (0,77; 1,16)	Niedostępne

*wartość p przez autorów publikacji; istotność zmiany wyniku w danym punkcie czasowym względem wartości początkowej dotyczy danej interwencji
**próg błędu dwustronnego typu I wynosił 0,00132, ponieważ rekrutacja została zatrzymana po pojedynczej, wcześniej zaplanowanej analizie pośredniej
^N oznacza liczbę oczu
^^hipoteza *non-inferiority*, w badaniu oceniano czy deksametazon nie jest mniej skuteczny niż acetonid triamcynolonu podawany do ciała szklistego. Ocenę przeprowadzono, porównując górną granicę 99,87% CI z predefiniowanym marginesem w przeciwieństwie do wartości p, co przekłada się na test jednostronny ze wskaźnikiem błędu typu I wynoszącym 0,00066. Margines *noninferiority* dla porównania między deksametazonem a acetonidem triamcynolonu podawanym do ciała szklistego wynosił 1,16, co oznacza, że deksametazon nie jest gorszy, jeśli górna granica 99,87% CI jest mniejsza niż 1,16.
W dokumencie wskazano, że hipoteza zerowa *inferiority* zostanie odrzucona w przypadku gdy górna granica 96,7% CI dla różnicy logarytmów wskaźnika zmiany DEX i ITA będzie mniejsza niż 0,15 lub w przypadku gdy górna granica 96,7% CI dla stosunku DEX/ITA będzie mniejsza niż 1,16.

W badaniu wskazano, że wartość CST poprawiła się w porównaniu z wartością wyjściową na wszystkich wizytach kontrolnych we wszystkich grupach terapeutycznych. Grubość siatkówki zmniejszyła się już w 4 tygodniu terapii i utrzymywała do 24. tygodnia, co zostało pokazane na wykresie zmiany grubości siatkówki w czasie (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Grubość siatkówki w polu centralnym mierzona za pomocą OCT na każdej wizycie według grupy leczenia



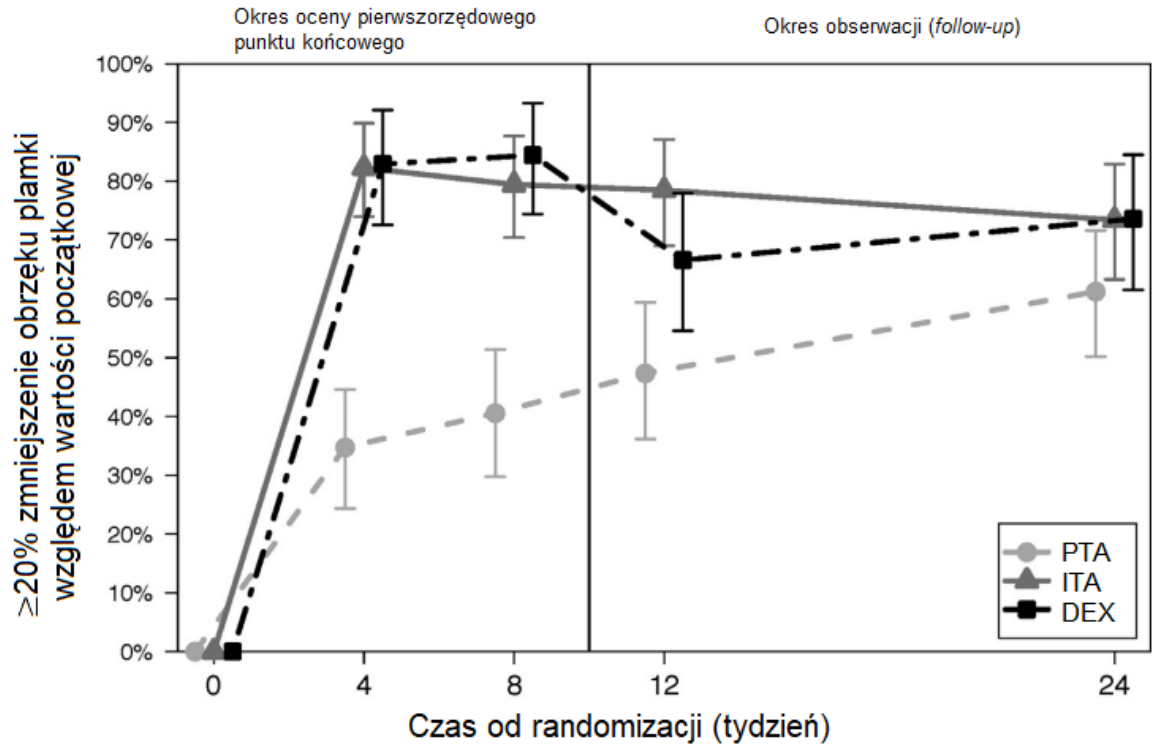
Źródło: *Thorne 2019*
Środkowa linia każdego pola wskazuje medianę; końce każdego pola wskazują pierwszy i trzeci kwartyl. Wąsy pokrywają krótszy z 1,5-krotności zakresu międzykwartylowego (3.-1. kwartyl) lub przedział do wartości maksymalnej lub minimalnej. Symbole poniżej lub powyżej wąsów (kwadrat, koło, trójkąt) wskazują wartości odstające

3.11.2. Ocena obrzęku plamki

W badaniu *POINT* ocena obrzęku plamki, obejmująca redukcję obrzęku o ≥20% względem wartości początkowej oraz normalizacji obrzęku plamki (ang. *resolution*), stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.

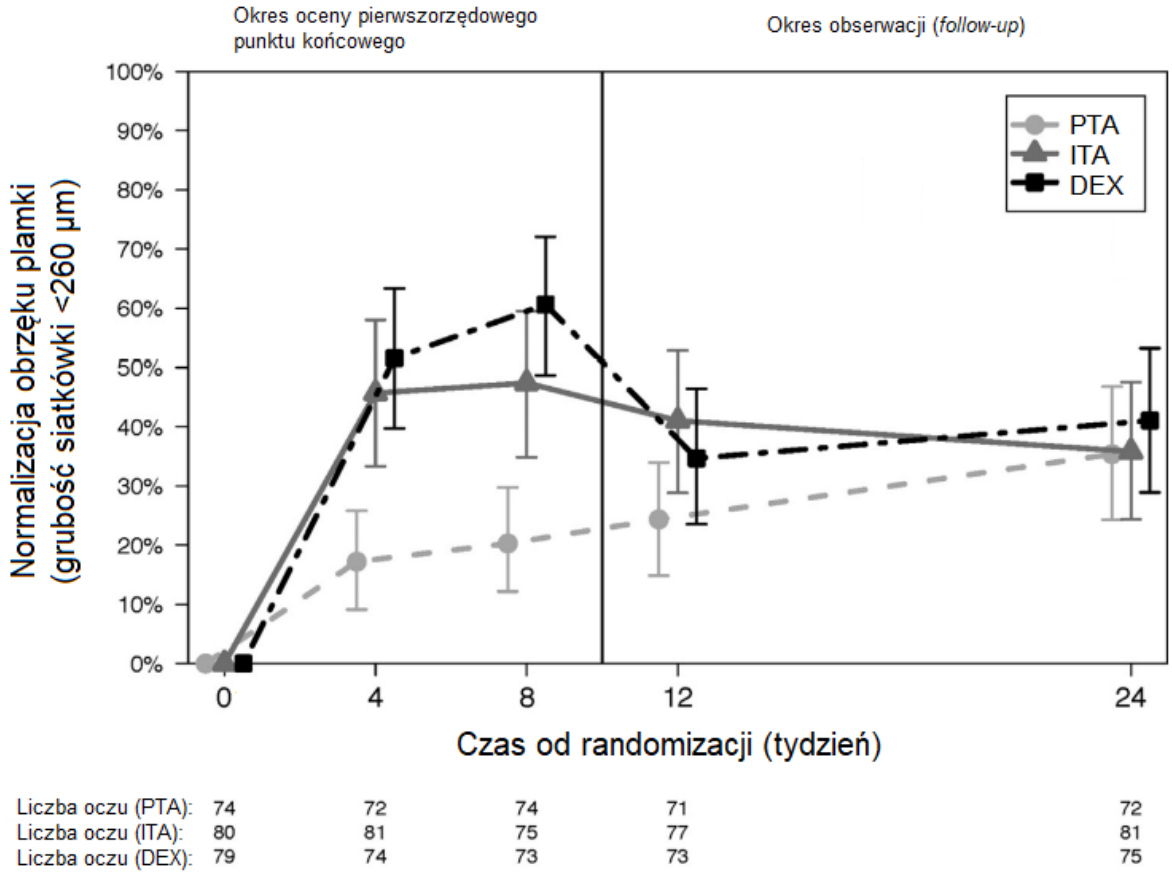
W badaniu *POINT* normalizacja grubości plamki do mniej niż 2 odchyleń standardowych powyżej średniej normatywnej dla standaryzowanej oceny w OCT oznaczała, że grubość siatkówki wynosi <260 µm.

Rysunek 4.
Odsetek oczu z ≥20% zmniejszeniem obrzęku plamki względem wartości początkowej



Źródło: *Thorne 2019*
Opis osi zgodny z przedstawionym w publikacji

Rysunek 5.
Odsetek oczu z grubością siatkówki <260 µm



Źródło: *Thorne 2019*
Opis osi zgodny z przedstawionym w publikacji

Zmniejszenie obrzęku plamki o ≥20% względem wartości początkowej obserwowano od 4 tygodnia badania, zarówno w grupie DEX, jak i ITA (Rysunek 4). W 8. i 24. tygodniu terapii wskaźnik zmiany wyniósł odpowiednio 0,84 i 0,74 w grupie chorych leczonych implantem DEX i odpowiednio 0,79 i 0,73 w grupie chorych leczonych ITA. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą DEX i ITA.

Ocenę normalizacji obrzęku plamki, określono na podstawie grubości siatkówki wynoszącej <260 µm obserwowano od 4 tygodnia badania, zarówno w grupie DEX, jak i ITA (Rysunek 5). W 8. i 24. tygodniu terapii wskaźnik zmiany wyniósł odpowiednio 0,61 i 0,41 w grupie chorych leczonych implantem DEX i odpowiednio 0,47 i 0,36 w grupie chorych leczonych ITA. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą DEX i ITA.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Ocena obrzęku plamki

Badanie (publikacja)	OBS	DEX		ITA		DEX/ITA	IS**
		Wskaźnik zmiany (95% CI)	N*	Wskaźnik zmiany (95% CI)	N*	HR (95% CI)	
Poprawa obrzęku plamki o ≥20% względem wartości początkowej							
POINT (*Thorne 2019*)	8 tyg.	0,84 (0,74; 0,94)	79	0,79 (0,70; 0,88)	82	0,05 (-0,09; 0,19)	NIE p=0,45
	24 tyg.	0,74 (0,61; 0,85)	79	0,73 (0,63; 0,83)	82	0,002 (-0,16; 0,16)	NIE p=0,98
Normalizacja obrzęku plamki							
POINT (*Thorne 2019*)	8 tyg.	0,61 (0,48; 0,73)	79	0,47 (0,34; 0,60)	82	0,13 (-0,04; 0,30)	NIE p=0,12
	24 tyg.	0,41 (0,28; 0,54)	79	0,36 (0,24; 0,48)	82	0,05 (-0,12; 0,22)	NIE p=0,54

*N oznacza liczbę oczu
**wartość p podana przez autorów publikacji

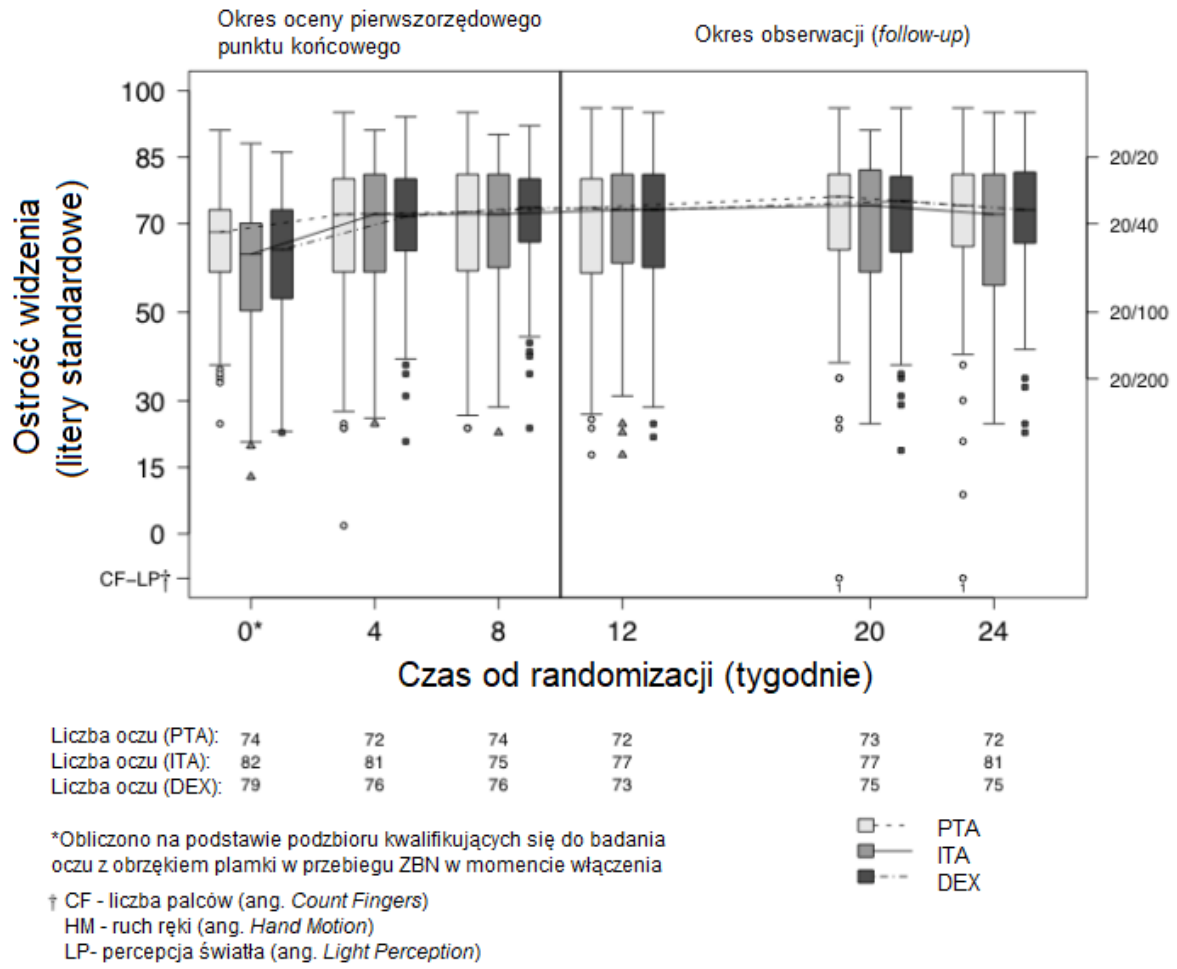
3.11.3. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)

W badaniu *POINT* wynik najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) poprawił się zarówno w grupie DEX, jak i ITA (Rysunek 6). W 8. i 24. tygodniu terapii wskaźnik zmiany BCVA wyniósł odpowiednio 9,53 i 9,21 w grupie chorych leczonych implantem DEX i odpowiednio 9,70 i 9,60 w grupie chorych leczonych ITA. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą DEX i ITA.

Różnica w poprawie BCVA między grupami DEX i ITA nie była istotna klinicznie ani statystycznie w żadnym z okresów obserwacji.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Rysunek 6.
Wynik BCVA



*Obliczono na podstawie podzbioru kwalifikujących się do badania oczu z obrzękiem plamki w przebiegu ZBN w momencie włączenia

† CF - liczba palców (ang. *Count Fingers*)
HM - ruch ręki (ang. *Hand Motion*)
LP- percepcja światła (ang. *Light Perception*)

Źródło: *Thorne 2019*
Środkowa linia każdego pola wskazuje medianę; końce każdego pola wskazują pierwszy i trzeci kwartyl. Wąsy pokrywają krótszy z 1,5-krotności zakresu międzykwartylowego (3.-1. kwartyl) lub przedział do wartości maksymalnej lub minimalnej. Symbole poniżej lub powyżej wąsów wskazują wartości odstające.

Tabela 8.
Zmiana wyniku BCVA

Badanie (publikacja)	OBS	DEX		IS**	ITA		IS**	DEX/ITA	IS^
		Wskaźnik zmiany (95% CI) [litery standardowe]	N*		Wskaźnik zmiany (95% CI) [litery standardowe]	N*		HR (95% CI)	
Zmiana BVCA względem wartości początkowej***									
POINT (*Thorne 2019*)	8 tyg.	9,53 (7,01; 12,05)	79	TAK p<0,0001	9,70 (7,26; 12,13)	82	TAK p<0,0001	-0,16 (-3,67; 3,34)	NIE p=0,93
	24 tyg.	9,21 (6,62; 11,80)	79	TAK p<0,0001	9,60 (6,87; 12,34)	82	TAK p<0,0001	-0,40 (-4,16; 3,37)	NIE p=0,84

*N oznacza liczbę oczu
**wartość p przez autorów publikacji; istotność zmiany wyniku w danym punkcie czasowym względem wartości początkowej dotyczy danej interwencji
***poprawa o 15 liter (3 linie) odpowiada zmniejszeniu kąta widzenia o połowę
^wartość p podana przez autorów publikacji

3.12. Ocena skuteczności deksametazonu w postaci implantu względem wstrzyknięcia pozorowanego stosowanego razem z leczeniem standardowym

Skuteczność kliniczna implantu Ozurdex® (deksametazon w postaci implantu) została oceniona w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu *HURON* prowadzonym metodą ślepej próby dotyczącym leczenia nieinfekcyjnego zapalenia tylnego odcinka gałki ocznej u chorych z zapaleniem błony naczyniowej. Łącznie 77 chorych zostało losowo przypisanych do grupy otrzymującej implant zawierający 700 µg desametazonu[25] (DEX), a 76 chorych do grupy otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane. Ponieważ, chorzy uczestniczący w badaniu mogli stosować miejscowe kortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy ogólnoustrojowe i ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne, interwencję kontrolną stanowiło zatem wstrzyknięcie pozorowane stosowane razem z leczeniem standardowym (SoC, ang. *standard of care*).

Skuteczność implantu DEX 700 µg oceniono względem grupy kontrolnej poddanej terapii pozorowanej + SoC w ramach badania *HURON* (publikacje *Lowder 2011* oraz *Lightman 2013*). W celu dokonania kompleksowej oceny skuteczności, analizę uzupełniono o dane opublikowane w przeglądzie opracowanym przez brytyjską agencję zajmującą się oceną technologii medycznych *National Institute for Health Research* w 2017 roku (publikacja *Squires 2017*) oraz w dokumencie *Assessment Report* wydanym przez EMA w 2011 roku.

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zmętnienie ciała szklistego;
- obrzęk plamki;
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*);
- ocena wg Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych (VFQ -25, ang. *Visual Function Questionnaire*).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

[25] Trzecie ramię w badaniu stanowiła grupa leczona implantem zawierającym 350 µg desametazonu, jednak ze względu na niezgodność dawki z zapisami ChPL w analizie nie przedstawiono danych dla tego ramienia

3.12.1. Zmętnienie ciała szklistego

3.12.1.1. Uzyskanie wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego

Uzyskanie wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego stanowiło w badaniu *HURON* pierwszorzędowy punkt końcowy. Analiza została oparta na populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*), a głównym punktem czasowym był 8. tydzień po podaniu implantu. Wyniki zbierano do 26. tygodnia.

W 8. tygodniu badania brak zmętnienia (wynik 0 w skali zmętnienia ciała szklistego) w ogólnej populacji stwierdzono u 46,8% chorych leczonych implantem zawierającym 700 µg DEX oraz 11,8% chorych, którzy otrzymali wstrzyknięcia pozorowane + SoC. Również w 26. tygodniu badania odsetek chorych z wynikiem 0 w skali zmętnienia ciała szklistego był wyższy w grupie DEX w porównaniu do grupy SoC (31,2% vs 14,5%). Różnica między grupami była istotna statystycznie zarówno w 8. jak i 26. tygodniu badania. Należy zwrócić uwagę, że między 6. a 26. tygodniem badania istotnie statystycznie więcej chorych grupie DEX uzyskało wynik 0 w skali zmętnienia ciała szklistego w porównaniu z grupą SoC, co pokazano na rysunku poniżej – Rysunek 7 (A).

W podgrupie chorych z początkowym wynikiem +1,5 lub +2 w skali zmętnienia ciała szklistego brak zmętnienia w 8. tygodniu stwierdzono u 48,4% chorych w grupie DEX oraz u 12,1% chorych w grupie SoC. W 26. tygodniu badania, brak zmętnienia pozostał wyższy w grupie DEX w porównaniu z grupą SoC (35,9 % vs 16,7%). Różnice między grupami były istotne statystycznie. Należy zwrócić uwagę, że między 6. a 26. tygodniem badania istotnie statystycznie więcej chorych z początkowym wynikiem +1,5 lub +2 w skali zmętnienia ciała szklistego grupie DEX uzyskało wynik 0 w porównaniu z grupą SoC, co pokazano na rysunku poniżej – Rysunek 7 (B).

W podgrupie chorych z początkowym wynikiem +3 lub +4 w skali zmętnienia ciała szklistego brak zmętnienia w 8. i 26. tygodniu odnotowano w grupie DEX odpowiednio u 41,7% i 8,3% chorych natomiast w grupie SoC u 10 % w obu punktach czasowych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Należy zwrócić uwagę, że między 6. a 20. tygodniem badania u liczbowo większego odsetka chorych w grupie DEX stwierdzono wynik 0 w skali zmętnienia ciała szklistego w porównaniu z grupą SoC, co pokazano na rysunku poniżej – Rysunek 7 (C), jednak ze względu na niewielką liczbę chorych w podgrupie nie wykazano istotności statystycznej.

W 8. tygodniu badania odsetek chorych uprzednio nieleczonych systemowo z wynikiem 0 w skali zmętnienia ciała szklistego był istotnie statystycznie wyższy w grupie DEX niż w grupie SoC (31,7% vs 16,1%). Z kolei w podgrupie chorych uprzednio leczonych systemowo nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania, jednak liczbowo więcej chorych w grupie DEX uzyskało wynik 0 w porównaniu z grupą SoC (28,6% vs 7,1%).

Brak zmętnienia u chorych bez komórek zapalnych w komorze przedniej zgłoszono u 51,5% chorych leczonych implantem DEX i u 17,0% chorych, którzy otrzymali wstrzykniecie pozorowane + SoC. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na Rysunek 7.

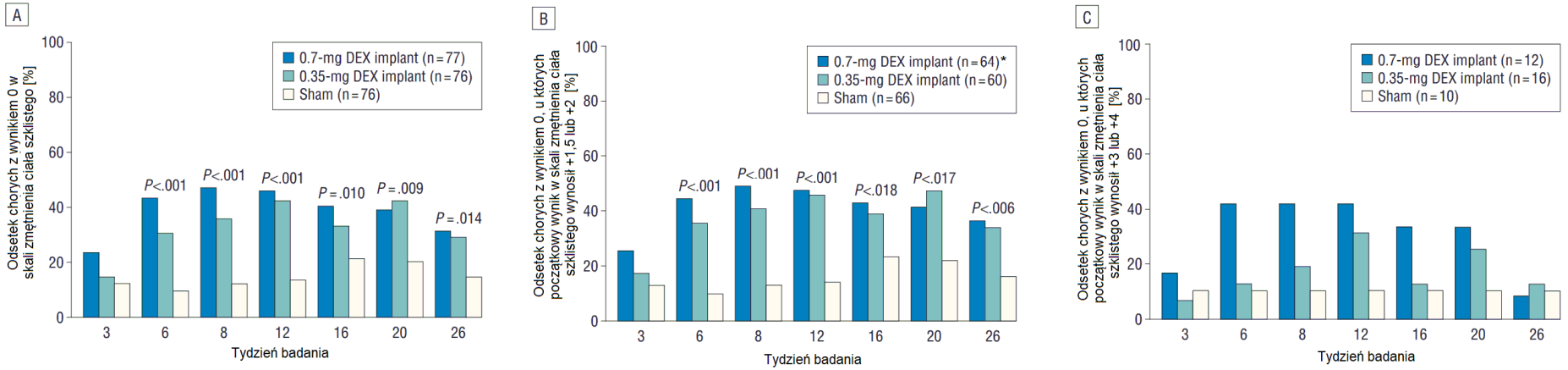
Tabela 9.
Częstość uzyskania wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego

Badanie (publikacja)	OBS	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Brak zmętnienia w populacji ogółem (populacja ITT)**									
HURON (Lowder 2011, EMA 2011)	8 tyg.	36 (46,8)	77	9 (11,8)	76	6,54 (2,86; 14,95)	0,35 (0,22; 0,48)	3 (3; 5)	TAK p<0,001
	26 tyg.	24 (31,2)***	77	11 (14,5)***	76	2,68 (1,20; 5,96)	0,17 (0,04; 0,30)	6 (4; 25)	TAK p=0,014
Brak zmętnienia w populacji ogółem (populacja PP)									
HURON (EMA 2011)	8 tyg.	32 (45,7)***	70	8 (11,3)***	71	6,63 (2,77; 15,88)	0,34 (0,21; 0,48)	3 (3; 5)	TAK
	26 tyg.	22 (31,4)***	70	10 (14,1)***	71	2,80 (1,21; 6,46)	0,17 (0,04; 0,31)	6 (4; 25)	TAK
Brak zmętnienia u chorych bez komórek zapalnych w komorze przedniej									
HURON (Lowder 2011)	8 tyg.	34 (51,5)	66	8 (17,0)	47	5,18 (2,10; 12,75)	0,34 (0,18; 0,51)	3 (2; 6)	TAK
Brak zmętnienia u chorych z początkowym wynikiem +1,5 lub +2 w skali zmętnienia ciała szklistego									
HURON (Lowder 2011)	8 tyg.	31 (48,4)	64^^^	8 (12,1)	66	6,81 (2,81; 16,53)	0,36 (0,22; 0,51)	3 (2; 5)	TAK p<0,001
	26 tyg.	23 (35,9)^^	64^^^	11 (16,7)^^	66	2,80 (1,23; 6,40)	0,19 (0,04; 0,34)	6 (3; 25)	TAK p<0,006
Brak zmętnienia u chorych z początkowym wynikiem +3 lub +4 w skali zmętnienia ciała szklistego									
HURON (Lowder 2011, Squires 2017)	8 tyg.	5 (41,7)^	12	1 (10,0)^	10	6,43 (0,60; 68,31)	0,32 (-0,02; 0,65)	n/d	NIE p=0,06
	26 tyg.	1 (8,3)^^	12	1 (10,0)^^	10	0,82 (0,04; 15,00)	-0,02 (-0,26; 0,23)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Brak zmętnienia u chorych uprzednio leczonych systemowo									
***HURON* (Squires 2017)**	26 tyg.	4 (28,6)	14	1 (7,1)	14	5,20 (0,50; 54,05)	0,21 (-0,06; 0,49)	n/d	NIE p=0,12
Brak zmętnienia u chorych uprzednio nieleczonych systemowo									
***HURON* (*Squires 2017*)**	26 tyg.	20 (31,7)	63	10 (16,1)	62	2,42 (1,02; 5,71)	0,16 (0,01; 0,30)	7 (4; 100)	TAK p=0,04

*istotność podana przez autorów publikacji
**brak zmętnienia oznacza uzyskanie wyniku 0 w skali oceniającej zmętnienie ciała szklistego
***wartość n obliczono na podstawie odsetka podanego w dokumencie *EMA 2011*
^punkty końcowe, które zostały przedstawione w tabeli w publikacji *Squires 2017*, wyniki są tożsame z wynikami odczytanymi samodzielnie z wykresu w publikacji *Lowder 2011*
^^wartości odczytane z wykresu w publikacji *Lowder 2011*
^^^w grupie chorych otrzymujących implant DEX 0,7 mg, jeden chory z wynikiem +1 na początku badania został wykluczony z analizy

Rysunek 7.
Odsetek chorych z wynikiem 0 w skali zmętnienia ciała szklistego



Źródło: *Lowder 2011*
Sham oznacza grupę kontrolną (SoC).
W przypadku istotnej różnicy, wartość p przedstawiono dla porównania implantu 0,7 mg deksametazonu z leczeniem pozorowanym.
*w grupie chorych otrzymujących implant DEX 0,7 mg, jeden chory z wynikiem +1 na początku badania został wykluczony z analizy.

3.12.1.2. Poprawa wyniku w skali zmętnienia ciała szklistego

Odsetek chorych z poprawą wyniku w skali zmętnienia ciała szklistego o ≥1 punkt był istotnie statystycznie większy w grupie DEX niż w grupie SoC zarówno w 8. tygodniu (94,8% vs 44,7%), jak i w 26. tygodniu (81,8% vs 51,3%).

W 8. i 26. tygodniu badania poprawę wyniku w skali zmętnienia ciała szklistego o ≥2 punkty odnotowano u odpowiednio 44,2% i 33,8% chorych leczonych DEX i odpowiednio 13,2% i 14,5% chorych w grupie SoC. Różnice między grupami były istotne statystycznie. Należy zwrócić uwagę, że między 3. a 26. tygodniem badania u istotnie statystycznie większego odsetka chorych grupie DEX stwierdzono poprawę wyniku w skali zmętnienia ciała szklistego o ≥2 punkty w porównaniu z grupą SoC, co pokazano na rysunku poniżej.

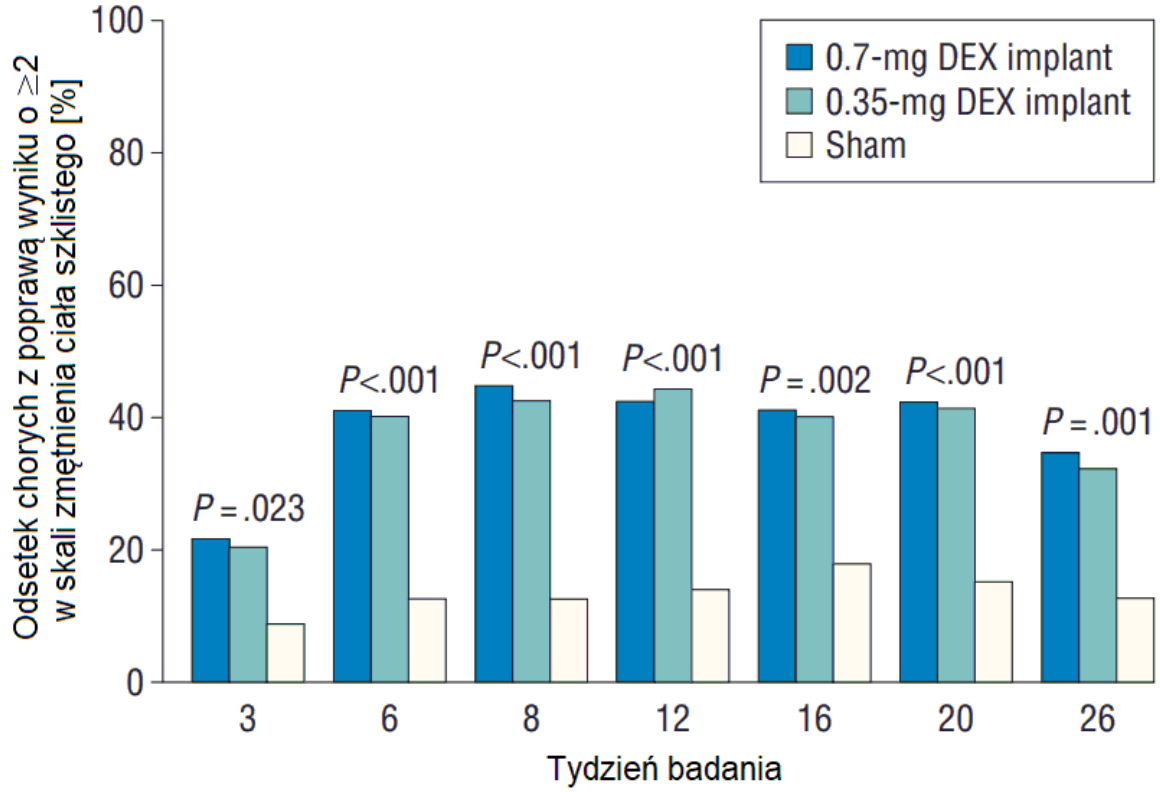
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej i na Rysunek 8.

Tabela 10.
Częstość poprawy wyniku w skali zmętnienia ciała szklistego

Badanie (publikacja)	OBS	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku o ≥1 pkt w skali zmętnienia ciała szklistego									
HURON (EMA 2011, Squires 2017)	8 tyg.	73 (94,8)	77	34 (44,7)	76	22,54 (7,48; 67,96)	0,50 (0,38; 0,62)	2 (2; 3)	TAK p<0,001
	26 tyg.	63 (81,8)	77	39 (51,3)	76	4,27 (2,05; 8,89)	0,31 (0,16; 0,45)	4 (3; 7)	TAK p<0,001
Poprawa wyniku o ≥2 pkt w skali zmętnienia ciała szklistego									
HURON (Lowder 2011, Squires 2017)	8 tyg.	34 (44,2)	77	10 (13,2)**	76	5,22 (2,34; 11,65)	0,31 (0,18; 0,44)	4 (3; 6)	TAK p<0,001
	26 tyg.	26 (33,8)	77	11 (14,5)**	76	3,01 (1,36; 6,67)	0,19 (0,06; 0,32)	6 (4; 17)	TAK p=0,001

*istotność podana przez autorów publikacji
**wartości przedstawione w publikacji *Squires 2017*, które opisano jako oszacowane na podstawie wykresu, w przypadku odsetka chorych w 8 tyg. obserwacji wyniki są tożsame z wynikami odczytanymi samodzielnie z wykresu, natomiast w przypadku odsetka chorych w 26 tyg. obserwacji na podstawie samodzielnie odczytanej wartości oszacowano, że poprawa wyniku o ≥2 pkt w skali zmętnienia ciała szklistego wystąpiła u 10 (13,2%) chorych w grupie kontrolnej

Rysunek 8.
Odsetek chorych z poprawą wyniku o ≥2 w skali zmętnienia ciała szklistego



Źródło: *Lowder 2011*

3.12.1.3. Średni wynik w skali zmętnienia ciała szklistego

Ocenę w skali zmętnienia ciała szklistego dla każdego badanego oka wykonywano podczas każdej wizyty w ramach badania. Średni wynik w skali zmętnienia ciała szklistego był istotnie statystycznie niższy w grupie DEX niż w grupie, która otrzymała wstrzyknięcie pozorowane + SoC zarówno w 8. tygodniu (-0,97; p <0,001) jak i 26. tygodniu badania (-0,58; p <0,001).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Średni wynik w skali zmętnienia ciała szklistego

Badanie	OBS	DEX		SoC		Różnica średnich (95% CI)**	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Średni wynik w skali zmętnienia ciała szklistego							
HURON (Squires 2017)	8 tyg.	0,47 (b/d)	77	1,44 (b/d)	76	-0,97 (b/d)	TAK p<0,001
	26 tyg.	0,72 (b/d)	77	1,30 (b/d)	76	-0,58 (b/d)	TAK p<0,001

*istotność podana przez autorów publikacji

**różnica średnich obliczona samodzielnie

3.12.1.4. Obecność komórek zapalnych w komorze przedniej

W badaniu *HURON* stwierdzono istotnie statystyczną różnicę w częstości występowania komórek zapalnych w komorze przedniej (wynik w skali zmętnienia ciała szklistego ≥1) między chorymi otrzymującymi implant DEX 0,7 mg (14,3%) a grupą kontrolną (38,2%) (wartość p=0,002 między wszystkimi trzema grupami).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Częstość występowania komórek zapalnych w komorze przedniej

Badanie (publikacja)	OBS	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Obecność komórek zapalnych w komorze przedniej									
HURON (Lowder 2011)	8 tyg.	11* (14,3^)	77	29* (38,2^)	76	0,27 (0,12; 0,59)	-0,24 (0,37; -0,10)	5 (3; 10)	TAK

*liczbę chorych n obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji
^w publikacji podano odsetek 14,5% w grupie DEX 0,7 mg i 38,7% w grupie SoC, przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.12.1.5. Czas do uzyskania wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego

Czas do uzyskania wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego mierzono od dnia 0 (dzień implantacji) do momentu uzyskania wyniku 0 ww. skali. Uwzględniane punkty czasowe obejmowały tygodnie 3., 6. i 8. oraz wszelkie nieplanowane wizyty lub wczesną rezygnację z badania przed tygodniem 8 [Squires 2017].

Redukcja wyniku w skali zmętnienia ciała szklistego do wyniku 0 wystąpiła istotnie statystycznie wcześniej (p<0.001) i wiązała się z większym wpływem na chorych w grupie DEX w porównaniu do grupy, która otrzymała wstrzyknięcie pozorowane + SoC [EMA 2011, Squires 2017].

3.12.2. Ocena obrzęku plamki

Pomiary obrzęku plamki zgłaszano jako zmianę grubości centralnej plamki u chorych z obrzękiem plamki na początku badania. W badaniu *HURON* centralną grubość plamki oceniano za pomocą optycznej koherentnej tomografii. Średnie zmniejszenie grubości centralnej plamki w 8. tygodniu u chorych leczonych implantem DEX wyniosło -99,4 µm a u

chorych, którzy otrzymali wstrzyknięcie pozorowane + SoC -12,4 µm. Średnia różnica między ramionami była istotna statystycznie (MD: -87,0 µm). Z kolei w 26. tygodniu badania średnie zmniejszenie grubości centralnej plamki u chorych leczonych implantem DEX wyniosło -50,2 µm, a u chorych w grupie SoC -35,5. Średnia różnica między ramionami nie była istotna statystycznie (MD: -14,7 µm).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Zmniejszenie grubości plamki

Badanie	OBS	DEX		SoC		MD (95% CI)*	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmniejszenie grubości plamki (µm)							
HURON (Lowder 2011, Squires 2017)	8 tyg.	-99,4 (151,8)	39	-12,4 (123,7)	43	-87,0 (-147; -27)	TAK p=0,004
	26 tyg.	-50,2 (102,9)	39	-35,5 (134,9)	43	-14,7 (-66; 37)	NIE p=0,58

*wartość podana przez autorów publikacji *Squires 2017*

3.12.3. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)

3.12.3.1. Częstość występowania poprawy wyniku BCVA

W badaniu *HURON*, poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) określono na podstawie zmiany wyniku wg tablicy ETDRS o ≥10 liter lub o ≥15 liter (co odpowiada poprawie widzenia o odpowiednio ≥2 linie lub ≥3 linie) względem wartości początkowej.

Częstość występowania poprawy o ≥2 linie lub o ≥3 linie w 8. tygodniu obserwacji raportowano odpowiednio u 59,7% i 42,9% chorych w grupie leczonej implantem DEX 0,7mg oraz u 17,1% i 6,6% chorych w grupie SoC. Różnica między grupami była istotne statystycznie.

Podobne wyniki uzyskano w 26. tygodniu obserwacji. Poprawę o ≥2 linie lub o ≥3 linie zgłoszono u odpowiednio 54,5% i 37,7% chorych w grupie leczonej implantem DEX 0,7mg oraz u 25,0% i 37,7% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Poprawa BCVA na podstawie tablicy ETDRS

Badanie (publikacja)	OBS	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa BCVA o ≥15 liter na tablicy ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o ≥3 linie)									
HURON (EMA 2011, Squires 2017)	8 tyg.	33 (42,9)	77	5 (6,6)	76	10,65 (3,87; 29,33)	0,36 (0,24; 0,49)	3 (3; 5)	TAK p<0,001
	26 tyg.	29 (37,7)	77	10 (13,2)	76	3,99 (1,78; 8,96)	0,25 (0,11; 0,38)	4 (3; 10)	TAK p<0,001
Poprawa BCVA o ≥10 liter na tablicy ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o ≥2 linie)									
HURON (EMA 2011, Squires 2017)	8 tyg.	46 (59,7)	77	13 (17,1)	76	7,19 (3,39; 15,24)	0,43 (0,29; 0,56)	3 (2; 4)	TAK p<0,001
	26 tyg.	42 (54,5)	77	19 (25,0)	76	3,60 (1,81; 7,15)	0,30 (0,15; 0,44)	4 (3; 7)	TAK p<0,001

*istotność podana przez autorów publikacji

3.12.3.2. Średnia poprawa wartości BCVA

W badaniu *HURON* wskazano, że średnia poprawa wartości BCVA (określona na podstawie liter odczytanych na tablicy ETDRS) względem wartości początkowej była istotnie statystycznie większa w grupie leczonej implantem DEX 0,7mg niż w grupie otrzymującej terapię pozorowaną + SoC przez cały okres badania.

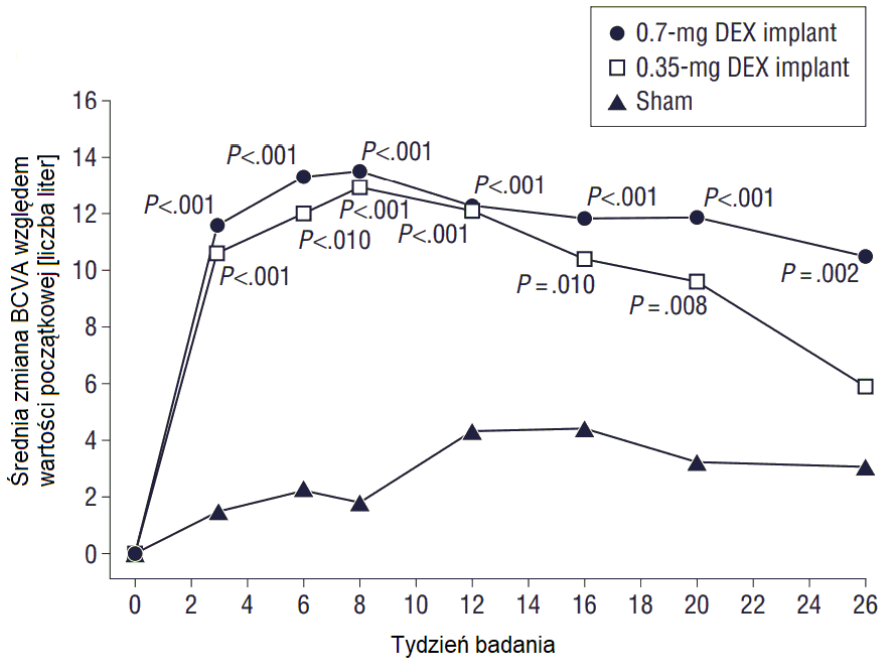
Ze względu na brak podanych wartości, na Rysunek 9 przedstawiono wykres zależności średniej zmiany BVCA względem wartości początkowej od czasu trwania badania.

Tabela 15.
Zmiana średniej wartości BCVA

Badanie	OBS	DEX		SoC		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana średniej wartości BCVA względem wartości początkowej							
HURON (Lowder 2011)	8 tyg.	b/d	77	b/d	76	b/d	TAK p<0,001
	26 tyg.	b/d	77	b/d	76	b/d	TAK p=0,02

*istotność podana przez autorów publikacji

Rysunek 9.
Średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej w zależności od czasu trwania badania



Źródło: *Lowder 2011*

3.12.4. Kwestionariusz Funkcji Wzrokowych (VFQ-25)

3.12.4.1. Zmiana wyniku wg VFQ-25

W badaniu *HURON* badano również wpływ zaburzeń widzenia na jakość życia chorych za pomocą Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych (VFQ-25). Na początku badania średni złożony wynik VFQ-25 wynosił 63,7 pkt w grupie DEX i 71,3 pkt w grupie SoC. Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych obejmuje 11 domen: widzenie do bliży, widzenie do dali, ogólne zdrowie, ogólne widzenie, prowadzenie samochodu, widzenie obwodowe, widzenie barwne, bóle gałki ocznej, trudności w pełnieniu dotychczasowej roli, samodzielność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne związane ze wzrokiem. Każda z domen oceniana jest w skali od 0-100, gdzie 0 oznacza najgorszą, a 100 najlepszą ocenę funkcji wzrokowych.

Na podstawie analizy LOCF (analiza metodą przeniesienia danych z ostatniej obserwacji, ang. *last-observation-carried-forward*) stwierdzono, że w 8. tygodniu badania ogólny wynik VFQ-25 w grupie DEX wzrósł średnio o 9,6 pkt a w grupie SoC o 4,2 pkt. W 26. tygodniu zaobserwowano średni wzrost wyniku VFQ-25 o 10,1 pkt w grupie badanej i 2,8 pkt w grupie kontrolnej. Dla obu punktów czasowych różnica średniej zmiany wyniku VFQ-25 była istotna

statystycznie. W przypadku analizy zgodnej z protokołem badania (PP, ang. *per protocol*) ogólny wynik w skali VFQ-25 w 8. tygodniu obserwacji zwiększył się średnio o 11,6 pkt w grupie DEX i o 3,4 pkt w grupie SoC, natomiast w 26. tygodniu o 10,5 pkt w grupie DEX i o 4,5 pkt w grupie SoC. Autorzy wskazali że średnia różnica między zmianą wyniku w 8. tygodniu między grupą badaną a grupą kontrolną była istotna statystycznie.

W 8. tygodniu obserwacji średni wzrost wyniku w skali VFQ-25 był istotnie statystycznie większy w grupie leczonej implantem DEX niż w grupie, która otrzymała wstrzyknięcie pozorowane + SoC również dla poszczególnych domen kwestionariusza, w tym widzenia do bliży (11,5 pkt w grupie DEX vs 5,2 pkt w grupie SoC), widzenia do dali (9,7 pkt w grupie DEX vs 3,7 pkt w grupie SoC), widzenia obwodowego (9,8 pkt w grupie DEX vs 3,4 pkt w grupie SoC) i funkcjonowania społecznego (8,7 pkt w grupie DEX vs 3,0 pkt w grupie SoC).

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Zmiana wyniku w skali VFQ-25

Badanie	OBS	Domena	DEX		SoC		Różnica średnich (95% CI)**	IS***
			Średnia najmniejszych kwadratów (SD)*	N	Średnia najmniejszych kwadratów (SD)*	N		
Zmiana wyniku w skali VFQ-25 (analiza LOCF*)								
***HURON* (*Lightman 2013*)**	8 tyg.	Ogólna ocena	9,6 (b/d)	73	4,2 (b/d)	74	5,4 (b/d)	TAK p=0,007
	26 tyg.		10,1 (b/d)	73	2,8 (b/d)	74	7,3 (b/d)	TAK p=0,001
	8 tyg.	Widzenie bliskie	11,5 (b/d)	73	5,2 (b/d)	74	6,3 (b/d)	TAK p=0,031
		Widzenie dalsze	9,7 (b/d)	73	3,7 (b/d)	74	6,0 (b/d)	TAK p=0,023
		Widzenie obwodowe	9,8 (b/d)	73	3,4 (b/d)	74	6,4 (b/d)	TAK p=0,045
		Funkcjonowanie społeczne	8,7 (b/d)	73	3,0 (b/d)	74	5,7 (b/d)	TAK p=0,019
Zmiana wyniku w skali VFQ-25 (analiza PP)								
***HURON* (*Squires 2017*)**	8 tyg.	Ogólna ocena	11,6 (14,7)	69	3,4 (11,2)	69	8,2 (b/d)	TAK p<0,001
	16 tyg.		10,5 (14,3)	69	4,5 (12,7)	69	6,0 (b/d)	b/d
Zmiana wyniku w skali VFQ-25 (26 tyg. lub wczesne zakończenie udziału w badaniu)								
***HURON* (*Squires 2017*)**	26 tyg.	Ogólna ocena	10,3 (16,7)	72	2,8 (13,9)	72	7,5 (b/d)	b/d

*autorzy wskazali, że podane wartości zostały oszacowane z wykresu dla wartości bezwzględnych
**obliczone samodzielnie
***istotność podana przez autorów publikacji

3.12.4.2. Częstość poprawy wyniku w skali VFQ-25

W ramach badania *HURON* oceniano ponadto częstość poprawy wyniku w skali VFQ-25 o ≥5 pkt lub ≥10 pkt.

W 8. tygodniu obserwacji poprawę ogólnego wyniku w skali VFQ-25 o ≥5 pkt raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej implantem DEX niż w grupie SoC (54,8% vs 27,0%). Poprawa wyniku o ≥5 pkt występowała istotnie statystycznie częściej w grupie DEX niż grupie SoC w przypadku następujących domen kwestionariusza VFQ-25: widzenie do bliży (58,9% vs 31,1%), widzenie do dali (52,1% vs 32,4%), ogólne widzenie (49,3% vs 25,7%), widzenie obwodowe (37,0% vs 21,6%), widzenie barwne (28,8% vs 8,1%), bóle gałki ocznej (50,7% vs 25,7%), trudności w pełnieniu dotychczasowej roli (52,1% vs 35,1%), samodzielność (42,5% vs 21,6%), funkcjonowanie społeczne (43,8% vs 14,9%) oraz zdrowie psychiczne związane ze wzrokiem (56,2% vs 37,8%). Nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy między grupami DEX i SoC w przypadku domeny oceniającej ogólne zdrowie (21,9% vs 17,6%) oraz zdolność prowadzenia samochodu (19,2% vs 16,2%).

Również w 26. tygodniu obserwacji poprawę ogólnego wyniku w skali VFQ-25 o ≥5 pkt raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej implantem DEX niż w grupie SoC (57,5% vs 32,4%). Poprawa wyniku o ≥5 pkt występowała istotnie statystycznie częściej w grupie DEX niż grupie SoC w przypadku następujących domen kwestionariusza VFQ-25: widzenie do dali (54,8% vs 35,1%), ogólne widzenie (49,3% vs 28,4%), widzenie barwne (26,0% vs 8,1%), bóle gałki ocznej (58,9% vs 31,1%), trudności w pełnieniu dotychczasowej roli (58,9% vs 28,4%), samodzielność (43,8% vs 18,9%), funkcjonowanie społeczne (45,2% vs 14,9%), zdrowie psychiczne związane ze wzrokiem (67,1% vs 44,6%). W 26. tygodniu obserwacji nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy między grupami DEX i SoC w przypadku domeny oceniającej widzenie do bliży (38,4% vs 37,8%), ogólne zdrowie (26,0% vs 21,6%), zdolność prowadzenia samochodu (27,4% vs 20,3%) oraz widzenie obwodowe (35,6% vs 27,0%).

Istotnie statystycznie więcej chorych w grupie DEX uzyskało ≥10-punktową poprawę w złożonej punktacji VFQ-25 w porównaniu z grupą SoC zarówno w 8. tygodniu (45,2% vs. 14,9%), jaki i 26. tygodniu obserwacji (autorzy nie podali wartości, wartość p zgłoszono jako istotną).

Tabela 17.
Częstość poprawy wyniku w skali VFQ-25 o ≥5 lub ≥10 pkt

Badanie (publikacja)	OBS	Domena	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku w skali VFQ-25 o ≥5 pkt										
HURON (*Lightman 2013*)	8 tyg.	Ogólna ocena	40 (54,8)	73	20 (27,0)	74	3,27 (1,64; 6,52)	0,28 (0,13; 0,43)	4 (3; 8)	TAK p<0,001
	26 tyg.		42 (57,5)	73	24 (32,4)	74	2,82 (1,44; 5,53)	0,25 (0,10; 0,41)	4 (3; 10)	TAK p<0,05
	8 tyg.	Widzenie bliskie	43 (58,9)	73	23 (31,1)	74	3,18 (1,61; 6,26)	0,28 (0,12; 0,43)	4 (3; 9)	TAK p<0,05
	26 tyg.		28 (38,4)	73	28 (37,8)	74	1,02 (0,53; 1,99)	0,01 (-0,15; 0,16)	n/d	NIE
	8 tyg.	Widzenie dalsze	38 (52,1)	73	24 (32,4)	74	2,26 (1,16; 4,42)	0,20 (0,04; 0,35)	5 (3; 25)	TAK p<0,05
	26 tyg.		40 (54,8)	73	26 (35,1)	74	2,24 (1,15; 4,34)	0,20 (0,04; 0,35)	5 (3; 25)	TAK p<0,05
	8 tyg.	Ogólne zdrowie	16 (21,9)	73	13 (17,6)	74	1,32 (0,58; 2,98)	0,04 (-0,09; 0,17)	n/d	NIE
	26 tyg.		19 (26,0)	73	16 (21,6)	74	1,28 (0,60; 2,73)	0,04 (-0,09; 0,18)	n/d	NIE
	8 tyg.	Ogólne widzenie	36 (49,3)	73	19 (25,7)	74	2,82 (1,41; 5,64)	0,24 (0,08; 0,39)	5 (3; 13)	TAK p<0,05
	26 tyg.		36 (49,3)	73	21 (28,4)	74	2,46 (1,24; 4,86)	0,21 (0,06; 0,36)	5 (3; 17)	TAK p<0,05
	8 tyg.	Prowadzenie samochodu	14 (19,2)	73	12 (16,2)	74	1,23 (0,52; 2,87)	0,03 (-0,09; 0,15)	n/d	NIE
	26 tyg.		20 (27,4)	73	15 (20,3)	74	1,48 (0,69; 3,19)	0,07 (-0,07; 0,21)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Domena	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
	8 tyg.	Widzenie obwodowe	27 (37,0)	73	16 (21,6)	74	2,13 (1,03; 4,41)	0,15 (0,01; 0,30)	7 (4; 100)	TAK p<0,05
	26 tyg.		26 (35,6)	73	20 (27,0)	74	1,49 (0,74; 3,01)	0,09 (-0,06; 0,24)	n/d	NIE
	8 tyg.	Widzenie barwne	21 (28,8)	73	6 (8,1)	74	4,58 (1,72; 12,15)	0,21 (0,09; 0,33)	5 (4; 12)	TAK p<0,05
	26 tyg.		19 (26,0)	73	6 (8,1)	74	3,99 (1,49; 10,68)	0,18 (0,06; 0,30)	6 (4; 17)	TAK p<0,05
	8 tyg.	Bóle gałki ocznej	37 (50,7)	73	19 (25,7)	74	2,98 (1,49; 5,96)	0,25 (0,10; 0,40)	4 (3; 10)	TAK p<0,05
	26 tyg.		43 (58,9)	73	23 (31,1)	74	3,18 (1,61; 6,26)	0,28 (0,12; 0,43)	4 (3; 9)	TAK p<0,05
	8 tyg.	Trudności w pełnieniu dotychczasowej roli	38 (52,1)	73	26 (35,1)	74	2,00 (1,03; 3,89)	0,17 (0,01; 0,33)	6 (4; 100)	TAK p<0,05
	26 tyg.		43 (58,9)	73	21 (28,4)	74	3,62 (1,82; 7,19)	0,31 (0,15; 0,46)	4 (3; 7)	TAK p<0,05
	8 tyg.	Samodzielność	31 (42,5)	73	16 (21,6)	74	2,68 (1,30; 5,51)	0,21 (0,06; 0,36)	5 (3; 17)	TAK p<0,05
	26 tyg.		32 (43,8)	73	14 (18,9)	74	3,34 (1,59; 7,03)	0,25 (0,10; 0,39)	4 (3; 10)	TAK p<0,05
	8 tyg.	Funkcjonowanie społeczne	32 (43,8)	73	11 (14,9)	74	4,47 (2,03; 9,85)	0,29 (0,15; 0,43)	4 (3; 7)	TAK p<0,05
	26 tyg.		33 (45,2)	73	11 (14,9)	74	4,72 (2,15; 10,40)	0,30 (0,16; 0,44)	4 (3; 7)	TAK p<0,05
	8 tyg.	Zdrowie psychiczne związane ze wzrokiem	41 (56,2)	73	28 (37,8)	74	2,10 (1,09; 4,07)	0,18 (0,02; 0,34)	6 (3; 50)	TAK p<0,05
	26 tyg.		49 (67,1)	73	33 (44,6)	74	2,54 (1,30; 4,96)	0,23 (0,07; 0,38)	5 (3; 15)	TAK p<0,05

Badanie (publikacja)	OBS	Domena	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku w skali VFQ-25 o ≥10 pkt										
***HURON* (*Squires 2017*)**	8 tyg.	Ogólna ocena wzroku	33 (45,2)	72	11 (15,1)	74	4,72 (2,15; 10,40)	0,30 (0,16; 0,44)	4 (3; 7)	TAK p<0,001

*istotność podana przez autorów publikacji

3.13. Ocena skuteczności deksametazonu w postaci implantu na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego

Ocenę skuteczności praktycznej implantu Ozurdex® (deksametazon w postaci implantu) przeprowadzono na podstawie wyników eksperymentalnego, jednoramiennego badania *Pohlmann 2018.*

Prospektywne badanie *Pohlmann 2018* miało na celu przedstawienie skuteczności implantu DEX u 76 chorych (109 oczu) z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka, u których stwierdzono torbielowaty obrzęk plamki i/lub zapalenie ciała szklistego. Zapalenie tylnej części błony naczyniowej stwierdzono w przypadku 46 oczu (42,2%). Średni okres obserwacji wynosił 22±14,2 miesiąca (zakres: 6; 44). Średnia liczba iniekcji wynosiła 1,54±0,5 w okresie 12 miesięcy, 1,98±0,84 w okresie 18 miesięcy i 2,46±1,1 w okresie 24 miesięcy.

Szczegóły dotyczące liczby iniekcji i czasu po jaki ponowie wstrzyknięto choremu kolejny implant przedstawiono poniżej.

Tabela 18. Schemat dawkowania implantu DEX

Parametr		ZBN	ZBN części pośredniej	ZBN części tylnej	Zapalenie całej błony
Liczba chorych		76	37	31	8
Liczba oczu		109	54	46	9
Liczba podanych implantów DEX	Liczba ogółem	298	b/d	b/d	b/d
	Średnia (SD)	2,7 (1,7)	2,8 (1,7)	2,6 (1,6)	3,3 (2,0)
Podanie kolejnego implantu DEX, n (%)	1 implant DEX	109 (100,0)	54 (100,0)	46 (100,0)	9 (100,0)
	2 implant DEX	78 (71,6)	40 (74,1)	31 (67,4)	7 (77,8)
	3 implant DEX	48 (44,0)	25 (46,3)	18 (39,1)	5 (55,6)
	4 implant DEX	31 (28,4)	14 (25,9)	12 (26,1)	5 (55,6)
	5 implant DEX	17 (15,6)	9 (16,7)	6 (13,0)	2 (22,2)
	6 implant DEX	12 (11,0)	7 (13,0)	4 (8,7)	1 (11,1)
	7 implant DEX	3 (2,8)	1 (1,9)	1 (2,2)	1 (11,1)
Czas do kolejnego podania implantu DEX, średnia (SD) [mies.]	2 implant DEX	10,3 (5,4)	10,2 (4,2)	12,1 (9,6)	8,4 (4,2)
	3 implant DEX	8,6 (5,4)	8,9 (4,7)	8,7 (6,8)	6,8 (2,1)
	4 implant DEX	9,2 (5,2)	10,5 (6,2)	8,4 (4,4)	6,8 (1,1)
	5 implant DEX	6,8 (1,7)	7,3 (1,4)	5,4 (1,9))	7,2 (1,3)
	6 implant DEX	6,4 (1,9)	6,2 (1,5)	7,0 (2,8)	4,7 (b/d)

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA);
- centralna grubość siatkówki;
- zmętnienie ciała szklistego.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Pomiar centralnej grubości siatkówki

3.13.1.1. Wartość średniej centralnej grubości siatkówki

Pomiar centralnej grubości siatkówki stanowił w badaniu *Pohlmann 2018* pierwszorzędowy punkt końcowy. W 6. miesiącu badania odnotowano istotnie statystyczne zmniejszenie CRT u chorych leczonych jednym, dwoma lub trzema implantami DEX. W podgrupach chorych, którym podano w czasie trwania badania cztery, pięć lub sześć implantów DEX również odnotowano zmniejszenie CRT ale różnica względem wartości początkowej nie była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Średnia centralna grubość siatkówki

Badanie	OBS	Populacja	DEX		IS**
			Średnia (SD)	N^	
Średni wynik pomiaru CRT [µm]					
Pohlmann 2018	BL*	Chorzy z 1 implantem DEX	465 (142)	109	p<0,001
	6. mies.		388 (106)		
	BL*	Chorzy z 2 implantami DEX	460 (129)	76	p=0,004
	6. mies.		408 (145)		
	BL*	Chorzy z 3 implantami DEX	476 (140)	47	p=0,001
	6. mies.		398 (134)		
	BL*	Chorzy z 4 implantami DEX	478 (119)	31	p=0,861
	6. mies.		467 (170)		
	BL*	Chorzy z 5 implantami DEX	480 (151)	17	p=0,308
	6. mies.		431 (126)		
	BL*	Chorzy z 6 implantami DEX	439 (125)	12	p=0,959
	6. mies.		438 (230)		

*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*)
**istotność podana w publikacji (zmiana względem wartości początkowej)
^liczba oczu

3.13.1.2. Zmiana średniej centralnej grubości siatkówki

W badaniu *Pohlmann 2018* dodatkowo przedstawiono średnią procentową zmianę centralnej grubości siatkówki. W 6. miesiącu odnotowano zmniejszenie średniej centralnej grubości siatkówki o 11%, 6% i 12% w grupie chorych, którzy otrzymali odpowiednio 1,2 i 3 implanty DEX. Autorzy badania podkreślili, że po podaniu 1 do 3 implantów, odnotowano istotną redukcję CRT po 1., 3. i 6. miesiącach. Z kolei w przypadku chorych, którym podano 4 do 6 implantów DEX, po 6 miesiącach wartości CRT były podobne do wartości wyjściowych. Autorzy wskazali, że u tych chorych znaczące zmniejszenie CRT obserwowano jedynie po 1. i 3. miesiącach.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Średnia poprawa grubości siatkówki

Badanie	OBS	Populacja	DEX	
			Średnia poprawa % (SD)	N^
Średni poprawa CRT [µm]				
Pohlmann 2018	6. mies.	Chorzy z 1 implantem DEX	-11 (24)	109

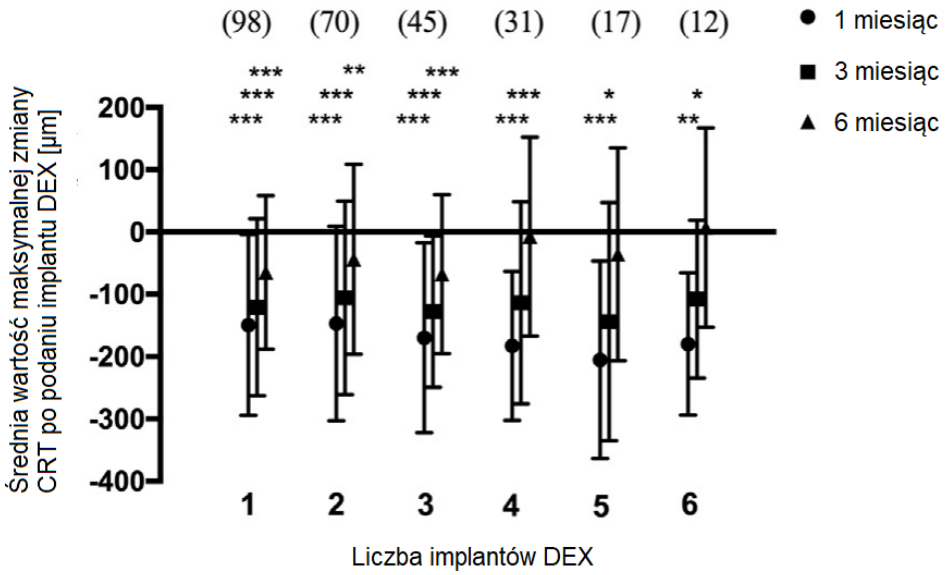
[redacted]		Chorzy z 2 implantami DEX	-6 (37)	76
		Chorzy z 3 implantami DEX	-12 (22)	47
		Chorzy z 4 implantami DEX	0,5 (30)	31
		Chorzy z 5 implantami DEX	-0,5 (40)	17
		Chorzy z 6 implantami DEX	-0,1 (31)	12

^liczba oczu

Na rysunku poniżej przedstawiono dodatkowo wykres średniej zmiany CRT względem wartości wyjściowej zależnie od liczby podanych choremu implantów DEX. CRT oceniono za pomocą OCT. Wyniki wskazują na znaczne zmniejszenie wartości CRT do pierwszego, trzeciego i szóstego miesiąca po podaniu pierwszych 3 implantów. W przypadku czwartego do szóstego implantu w 6 miesiącu stwierdzono, że wartości CRT osiągnęły wartości zbliżone do wartości zmierzonej na początku badania.

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 10.
Średnia zmiana CRT względem wartości wyjściowej zależnie od liczby implantów DEX



Źródło: *Pohlmann 2018*
*p<0,05; **p<0,005; ***p<0,0005

3.13.2. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

3.13.2.1. Częstość poprawy wyniku BCVA

W badaniu *Pohlmann 2018* częstość występowania przyrostu BCVA do 0,3 jednostek w skali logMAR (ekwiwalent tablicy Snellena, 20/40) w 6. miesiącu obserwacji wyniosła 25,7% wśród

chorych, którzy otrzymali 1 implant DEX i 26,9% wśród chorych, którzy otrzymali 2 implanty DEX. W przypadku chorych, którzy otrzymali 3, 4 i 5 implantów DEX częstość poprawy BCVA wyniosła odpowiednio 18,8%, 16,1% i 5,9%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Częstość poprawy wyniku BCVA do 0,3 w skali logMAR

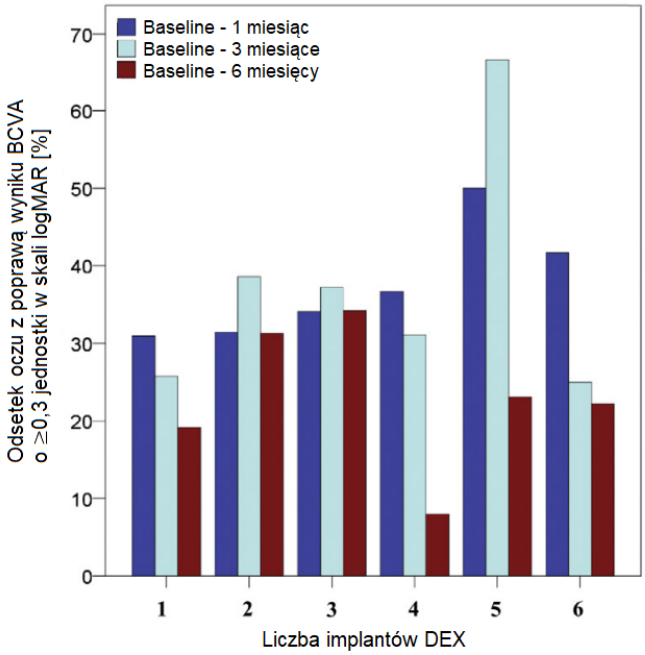
Badanie	OBS	Populacja	DEX	
			n (%)	N^
Poprawa wyniku BCVA do 0,3 w skali logMAR				
Pohlmann 2018	6 mies.	Chorzy z 1 implantem DEX	28 (25,7)	109
		Chorzy z 2 implantami DEX	21 (26,9)	78
		Chorzy z 3 implantami DEX	9 (18,8)	48
		Chorzy z 4 implantami DEX	5 (16,1)	31
		Chorzy z 5 implantami DEX	1 (5,9)	17

^liczba oczu

W badaniu przedstawiono dodatkowo wykres przedstawiający częstość występowania poprawy wyniku BCVA o ≥0,3 jednostki w skali logMAR zależnie od liczby zastosowanych implantów DEX w 3 analizowanych punktach czasowych. Jak wskazano w publikacji, po pierwszych 3 miesiącach stosowania pierwszych 4 implantów DEX poprawa BCVA pozostała niezmieniona, bez znaczącej poprawy lub pogorszenia.

Ogółem poprawę wyniku BCVA o ≥0,3 jednostki w skali logMAR po pierwszym miesiącu odnotowano w przypadku 31% oczu. Jest to równoważne poprawie o ≥3 linie na tablicy Snellena lub o 15 liter na tablicy ETDRS przy co najmniej 1 wizycie kontrolnej po pierwszym wstrzyknięciu implantu DEX. Autorzy publikacji wskazali, że największy wzrost BCVA zaobserwowano 3 miesiące po podaniu drugiego (39%) i trzeciego (37%) implantu DEX.

Rysunek 11.
Częstość występowania poprawy wyniku BCVA o ≥0,3 jednostki w skali logMAR



Źródło: *Pohlmann 2018*

3.13.2.2. Średnia wartość BCVA

Autorzy badania wskazali po 1. i po 3. miesiącu od otrzymania implantu DEX stwierdzono istotną statystycznie poprawę wyniku BCVA z wartości początkowej 0,63 logMAR do odpowiednio 0,46±0,36 logMAR i 0,48±0,37 logMAR (p<0,001). W 6. miesiącu po podaniu jednego implantu DEX również odnotowano poprawę ostrości widzenia względem wartości początkowej do wartości 0,51 logMAR (p=0,066), jednak w tym punkcie czasowym różnica nie była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

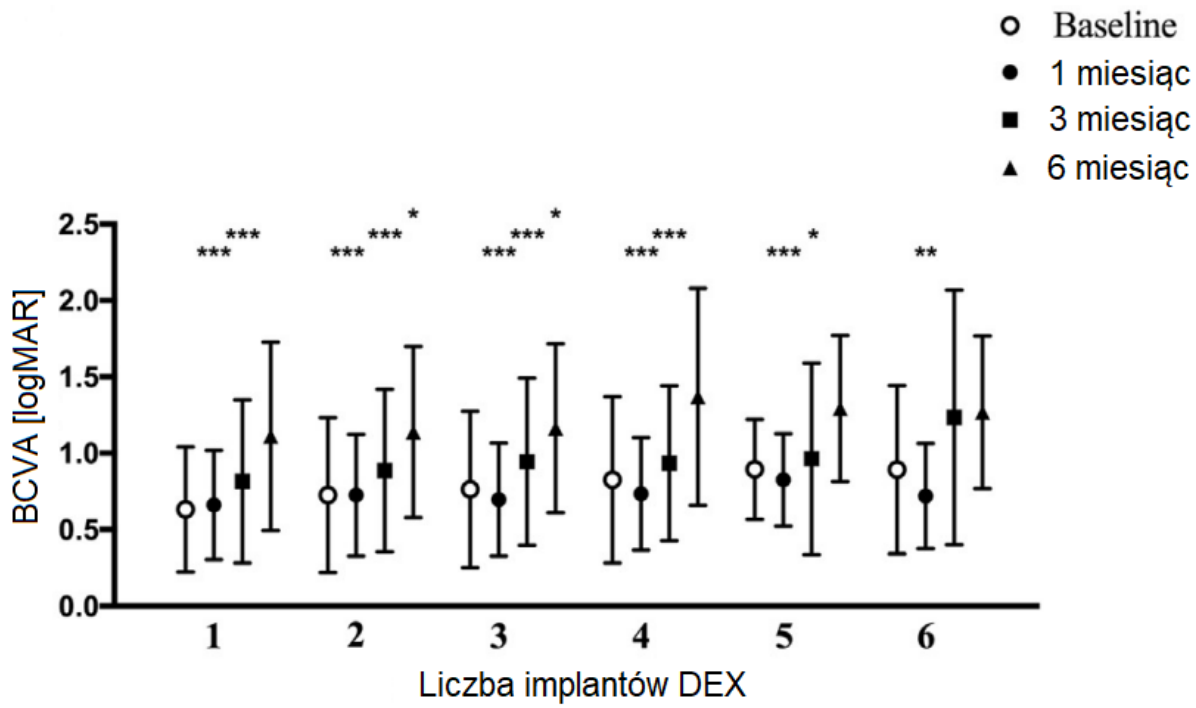
Tabela 22.
Średni wynik BCVA

Badanie	OBS	Populacja	DEX		IS**
			Średnia (SD)	N^	
Średni wynik BCVA w skali logMAR					
Pohlmann 2018	BL*	Chorzy z 1 implantem DEX	0,63 (0,41)	109	p=0,066
	6 mies.		0,58 (0,51)		

*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*)
^liczba oczu

W badaniu *Pohlmann 2018* podano dodatkowo informację, że po podaniu drugiego i trzeciego implantu DEX, stwierdzono istotną statystycznie poprawę BCVA we wszystkich punktach czasowych w porównaniu z odpowiednimi wartościami wyjściowymi.

Rysunek 12.
Wartość BCVA zależnie od liczby implantów DEX



Źródło: *Pohlmann 2018*
*p<0,05; **p<0,005; ***p<0,0005

3.13.3. Zmętnienie ciała szklistego

Ocena zmętnienia ciała szklistego stanowiła w badaniu *Pohlmann 2018* drugorzędowy punkt końcowy i obejmowała redukcję wyniku w skali zmętnienia ciała szklistego o 2 jednostki lub uzyskanie wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego. Jak wskazali autorzy publikacji poprawę tę osiągnięto u 44% oczu (26/59) w 1 miesiącu, u 34% oczu (20/59) w 3 miesiącu i u 34% oczu (20/59) w 6 miesiącu po pierwszym podaniu implantu DEX.

Autorzy zwrócili uwagę, że 47,3% oczu (35/74) wykazało znaczną redukcję zmętnienia ciała szklistego po 1 lub 3 miesiącach. W tej grupie 39% oczu (10/26) bez wcześniejszych wstrzyknięć wykazywało trwały efekt przez co najmniej 6 miesięcy po wstrzyknięciu. Podanie drugiego implantu DEX wywołał poprawę u 44% oczu (15/34) po 1 miesiącu, podobnie jak po podaniu pierwszego implantu DEX. Po 3 miesiącach zmętnienie ciała szklistego uległo

poprawie w przypadku 64% oczu (21/33), ale liczba ta zmniejszyła się po 6 miesięcy do 42% (14/33). Podobną tendencję zaobserwowano w oczach otrzymujących trzeci i czwarty implant DEX.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Poprawa wyniku w skali zmętnienia ciała szklistego

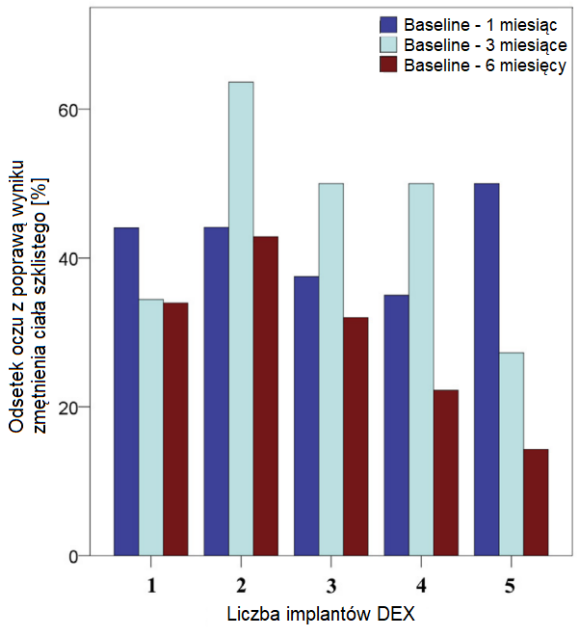
Badanie	OBS	Populacja	DEX	
			Średnia (SD)	N^
Poprawa wyniku o 2 jednostki lub uzyskanie wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego				
Pohlmann 2018	6 mies.	Chorzy z 1 implantem DEX	20 (33,9)	59
		Chorzy z 2 implantem DEX	14 (42,4)	33

^liczba oczu

Dodatkowo w publikacji przestawiono wykres zależności częstości występowania poprawy zmętnienia ciała szklistego, definiowanej jako poprawa o 2 jednostki lub uzyskanie wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego od liczby podanych implantów DEX w 3 punktach czasowych. Po podaniu pierwszego implantu skuteczność obserwowana po 3 i 6 miesiącu była na podobnym poziomie, natomiast po podaniu drugiego i kolejnych implantów można zaobserwować, że najwyższą skuteczność obserwowano w 3. miesiącu, po czym w 6. miesiącu obserwowano spadek odsetka oczu z poprawą zmętnienia ciała szklistego

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 13.
Częstość występowania poprawy wyniku zmętnienia ciała szklistego



Źródło: *Pohlmann 2018*

3.14. Ocena skuteczności deksametazonu w postaci implantu na podstawie badań obserwacyjnych

Ocenę skuteczności praktycznej implantu Ozurdex® (deksametazon w postaci implantu) przeprowadzono na podstawie wyników 4 badań obserwacyjnych:

- badanie ***Wallsh 2020***;
- badanie ***Teja 2019***;
- badanie ***Hasanreisoğlu 2019***;
- badanie ***Pleyer 2014***.

Dane z poszczególnych badań, z uwagi na odmienną metodykę, przedstawiono w osobnych rozdziałach.

3.14.1. Ocena skuteczności implantu DEX na podstawie badania *Wallsh 2020*

W badaniu *Wallsh 2020* przedstawiono retrospektywną ocenę dokumentacji medycznej z 10-letniego okresu (lata 2009-2019) u 270 chorych (315 oczu) leczonych implantem DEX, w tym 128 chorych na ZBN (154 oczu). Idiopatyczne zapalenie tylnej części błony naczyniowej oka

stwierdzono w przypadku 135 oczu. Dane początkowe (BL, ang. *baseline*) zebrano na pierwszej wizycie, a dane po zakończeniu leczenia na wizycie po ≥4 tygodniach od ostatniego podania DEX. Ogółem, 1216 implantów DEX podano do 315 oczu w czasie 63,9±4,6 tygodni. W grupie chorych na ZBN średnia długość leczenia wynosiła 565,4±52,5 dnia, 128 chorym podano łącznie 744 implanty.

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA);
- centralna grubość plamki.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.1.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

W badaniu *Wallsh 2020* w grupie chorych na ZBN odnotowano nieistotną statystycznie poprawę wyniku BCVA z 0,62 logMAR do 0,61 logMAR (p=0,34). Jak wskazali autorzy zmiana BCVA po każdym wstrzyknięciu implantu DEX mieściła się w zakresie -0,04 logMAR a 0,02 logMAR.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Średni wynik BCVA

Badanie	OBS	Populacja	DEX		IS***
			Średnia (SEM)	N^	
Średni wynik BCVA w skali logMAR					
Wallsh 2020	BL*	Chorzy na ZBN	0,62 (0,4)	154	p=0,34
	564,4±52,5 dnia**		0,61 (0,4)		

*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*)
**długość leczenia w grupie ZBN; w publikacji nie określono średniego okresu obserwacji dla chorych na ZBN
***istotność podana w publikacji (zmiana względem wartości początkowej)
^liczba oczu

3.14.1.2. Pomiar centralnej grubości plamki

W badaniu *Wallsh 2020* w grupie chorych na ZBN odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej centralnej grubości plamki z 367,2 µm do 322,0 µm (p<0,05).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Średnia centralna grubość plamki

Badanie	OBS	Populacja	DEX		IS***
			Średnia (SEM)	N^	
Średni wynik pomiaru CMT [µm]					
Wallsh 2020	BL*	Chorzy na ZBN	367,2 (8,9)	154	p<0,05
	564,4±52,5 dnia**		322,0 (6,4)		

*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*)
**długość leczenia w grupie ZBN; w publikacji nie określono średniego okresu obserwacji dla chorych na ZBN
***istotność podana w publikacji (zmiana względem wartości początkowej)
^liczba oczu

3.14.2. Ocena skuteczności implantu DEX na podstawie badania *Teja 2019*

W badaniu *Teja 2019* przedstawiono retrospektywną ocenę dokumentacji medycznej z 6-letniego okresu (lata 2010-2016) u 100 chorych (100 oczu) leczonych implantem DEX, w tym 24 chorych na ZBN (24 oczu). W badaniu uwzględniono chorych, dla których dostępne były dane z okresu obserwacji wynoszącego ≥6 miesięcy po podaniu implantu DEX i u których stwierdzono oporność na wcześniejsze leczenie. Dane zbierano i analizowano co miesiąc do 6 miesiąca.

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA);
- centralna grubość siatkówki.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.2.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

W badaniu *Teja 2019* w grupie chorych na ZBN w 3. miesiącu od podania implantu DEX odnotowano nieistotną statystycznie poprawę ostrości widzenia z 0,70 logMAR do 0,67 logMAR (p=0,39).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Średni wynik BCVA

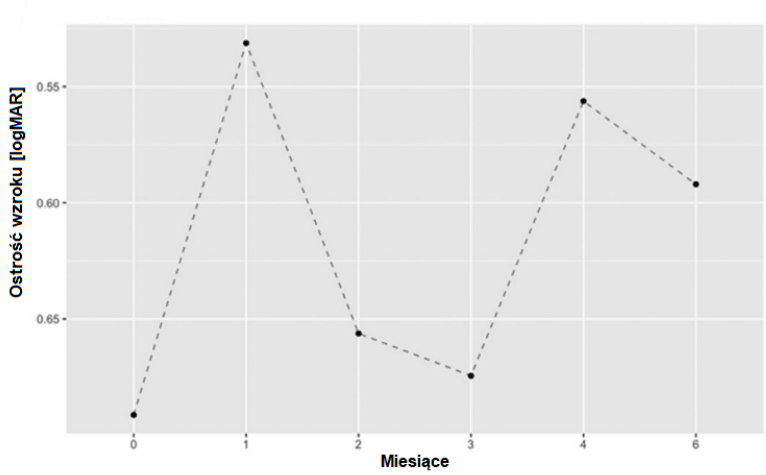
Badanie	OBS	Populacja	DEX		IS**
			Średnia (SD)	N^	
Średni wynik BCVA w skali logMAR					
Teja 2019	BL*	Chorzy na ZBN	0,70 (0,34)	24	p=0,39
	3 mies.		0,67 (0,44)		

*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*)
**istotność podana w publikacji (zmiana względem wartości początkowej)
^liczba oczu

Równocześnie należy zwrócić uwagę, że na wykresie poniżej, przedstawiającym średni wynik ostrości wzroku, u chorych na ZBN już po 1 miesiącu obserwowano znaczną poprawę ostrości widzenia po podaniu implantu (0,53±0,29 logMAR, p=0,10), po której nastąpił spadek i ponowny wzrost wartości BCVA. Należy zwrócić uwagę, że w okresie od 4 do 6 miesiąca wartość BCVA wyniosła <0,60 w skali logMAR. Różnica względem wartości początkowej w żadnym z okresów nie była istotna statystycznie. Ponownie obserwowana poprawa widzenia może mieć związek z faktem, że część chorych otrzymała drugi implant 3 miesiące po podaniu pierwszego. Jak wskazano w publikacji odpowiednio po 3 i 6 miesiącach, 23% i 38% chorych na ZBN wymagało ponownego podania implantu DEX.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 14.
Średni wynik BCVA u chorych na ZBN



Źródło: *Teja 2019*

3.14.2.2. Pomiar centralnej grubości siatkówki

W badaniu *Teja 2019* w grupie chorych na ZBN odnotowano zmniejszenie średniej centralnej grubości siatkówki z 456 µm do 273 µm (p=0,05). Autorzy wskazali na istotną zmianę anatomiczną, odnotowano bowiem zmniejszenie wartości CRT o -255,6±43,6 µm.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Średnia centralna grubość siatkówki

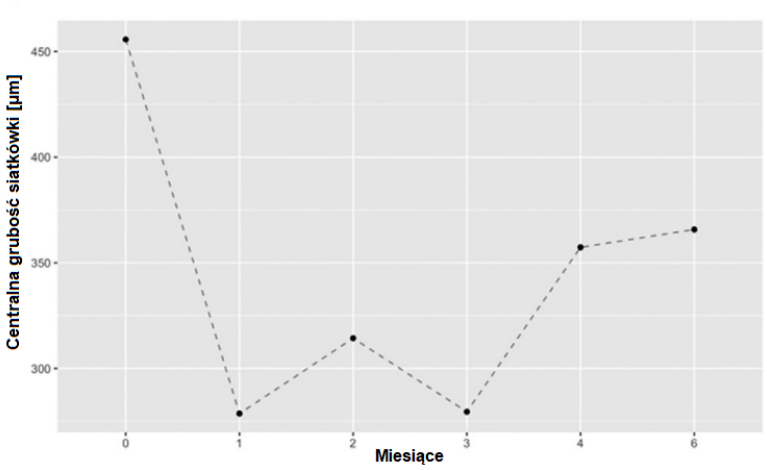
Badanie	OBS	Populacja	DEX		IS**
			Średnia (SD)	N^	
Średni wynik pomiaru CRT [µm]					
Teja 2019	BL*	Chorzy na ZBN	456 (163)***	24	p=0,05
	3 mies.		273 (32)		

*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*)
**istotność podana w publikacji (zmiana względem wartości początkowej)
***w treści publikacji podano wartość 455 (162), przyczyna rozbieżności nie jest znana
^liczba oczu

Równocześnie należy zwrócić uwagę, że na wykresie poniżej, przedstawiającym średni wynik CRT, u chorych na ZBN już po 1 miesiącu obserwowano znaczną poprawę ostrości widzenia po podaniu implantu. Autorzy wskazali, że zaobserwowana poprawa anatomiczna utrzymywała się do 6. miesiąca, mimo obserwowanego wzrostu wartości CRT w 4.-6. miesiącu.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 15.
Średni wynik CRT u chorych na ZBN



Źródło: *Teja 2019*

3.14.3. Ocena skuteczności implantu DEX na podstawie badania *Hasanreisoğlu 2019*

W retrospektywnym badaniu *Hasanreisoğlu 2019* przedstawiono długoterminową ocenę wyników skuteczności implantu DEX stosowanego u 44 chorych (62 oczu) z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej. Zapalenie tylnej części błony naczyniowej stwierdzono w przypadku 33 oczu (53,2%). Autorzy publikacji wskazali ponadto, że najczęstszym wskazaniem do leczenia implantem DEX był torbielowaty obrzęk plamki (44 oczy, 70,9%), z czego 26 oczu (41,9%) miało zarówno torbielowaty obrzęk plamki, jak i oporne na leczenie zmętnienie ciała szklistego. Średni okres obserwacji wynosił 20 miesięcy (zakres: 12; 64).

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA);
- centralna grubość siatkówki;
- zmętnienie ciała szklistego.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.3.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

W badaniu *Hasanreisoğlu 2019* przedstawiono wyniki w 6. miesiącu dla 3 podgrup chorych, tj. którzy w okresie obserwacji otrzymali 1, 2 lub 3 implanty DEX. W przypadku oczu, do których wstrzyknięto drugi implant (22 oczu) mediana odstępu między wstrzyknięciami wyniosła 4,5 miesiąca (zakres: 3; 25 miesięcy).

W badaniu *Hasanreisoğlu 2019* w 6. miesiącu w podgrupie chorych, którym podano jeden implant DEX odnotowano istotną statystycznie poprawę ostrości widzenia względem wartości początkowej z 0,55 logMAR do 0,35 logMAR (p<0,001). U chorych, którzy otrzymali 2 implanty DEX poprawa wyniku BCVA w 6. miesiącu względem wartości początkowej również była istotna statystycznie (z 0,51 log MAR do 0,36 logMAR). Nie stwierdzono istotnej statystycznie poprawy u 3 chorych, którzy otrzymali 3 implanty DEX.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Średni wynik BCVA

Badanie	OBS	Populacja	DEX		IS**
			Średnia (SD)	N^	
Średni wynik BCVA w skali logMAR					
Hasanreisoğlu 2019	BL*	Chorzy z 1 implantem DEX	0,55 (0,46)	62	p<0,001
	6 mies.		0,35 (0,42)	52	
	BL*	Chorzy z 2 implantami DEX	0,51 (0,42)	22	p=0,030
	6 mies.		0,36 (0,35)		
	BL*	Chorzy z 3 implantami DEX	0,40 (0,36)	3	p=0,317
	6 mies.		0,46 (0,40)		

*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*)
**istotność podana w publikacji (zmiana względem wartości początkowej)
^liczba oczu

3.14.3.2. Pomiar centralnej grubości siatkówki

Zgodnie z pomiarami centralnej grubości siatkówki w okolicy dołka (CFT), w 6. miesiącu odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie obrzęku plamki względem wartości wyjściowej u chorych, którzy otrzymali 1 implant DEX (z 386 µm do 302 µm) oraz chorych, którzy otrzymali 2 implanty DEX (z 384 µm do 314 µm). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany obrzęku plamki u chorych, którym podano 3 implanty DEX.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Średnia centralna grubość siatkówki

Badanie	OBS	Populacja	DEX		IS**
			Średnia (SD)	N^	
Średni wynik pomiaru CFT [µm]					
Hasanreisoğlu 2019	BL*	Chorzy z 1 implantem DEX	386 (145)	62	p=0,004
	6. mies.		302 (75)	52	
	BL*	Chorzy z 2 implantami DEX	384 (148)	22	p=0,008
	6. mies.		314 (89)		
	BL*	Chorzy z 3 implantami DEX	333 (93)	3	p=0,180
	6. mies.		317 (82)		

*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*)
**istotność podana w publikacji (zmiana względem wartości początkowej)
^liczba oczu

3.14.3.3. Zmętnienie ciała szklistego

W badaniu *Hasanreisoğlu 2019* wskazano, że zmętnienie ciała szklistego (wynik 1-3) na początku badania stwierdzono łącznie u 33 (53,2%) z 62 chorych. Po 6 miesiącach zmętnienie (wynik 1-2) występowało nadal u 6 (10,7%) z 56 chorych. Częstość występowania zmętnienia ciała szklistego po 6 miesiącach była istotna statystycznie niższa w porównaniu do częstości stwierdzonej na początku badania (p<0,001), wynik 0 w skali zmętnienia ciała szklistego po podaniu 1 implantu DEX odnotowano u ok. 89% chorych po 6 miesiącach w porównaniu z ok. 47% na początku badania.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Średni wynik w skali zmętnienia ciała szklistego

Badanie	OBS	Populacja	DEX	
			n (%)	N**
Wynik 0 w skali zmętnienia ciała szklistego				
Hasanreisoğlu 2019	BL*	Chorzy po 1 wstrzyknięciu implantu DEX	29 (46,8)	62
	6 mies.		50 (89,3)	56
Wynik 1 w skali zmętnienia ciała szklistego				
Hasanreisoğlu 2019	BL*	Chorzy po 1 wstrzyknięciu implantu DEX	9 (14,5)	62
	6 mies.		5 (8,9)	56
Wynik 2 w skali zmętnienia ciała szklistego				
Hasanreisoğlu 2019	BL*	Chorzy po 1 wstrzyknięciu implantu DEX	16 (25,8)	62
	6 mies.		1 (1,8)	56
Wynik 3 w skali zmętnienia ciała szklistego				
Hasanreisoğlu 2019	BL*	Chorzy po 1 wstrzyknięciu implantu DEX	8 (12,9)	62
	6 mies.		0 (0,0)	56

*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*)
**liczba oczu

3.14.4. Ocena skuteczności implantu DEX na podstawie badania *Pleyer 2014*

Badanie *Pleyer 2014* jest prospektywnym opisem serii przypadków, w którym przedstawiono ocenę skuteczności na podstawie wyników 84 chorych (84 oczu) na ZBN, w tym 41 (48,8%) z zapaleniem części tylnej, po 4, 12 i 24 tygodniach od podania implantu DEX. Do badania włączono chorych z obrzękiem plamki żółtej i/lub zmętnieniem ciała szklistego.

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA);
- centralna grubość siatkówki;
- zmętnienie ciała szklistego.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.4.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

W badaniu *Pleyer 2014* średnia ostrość wzroku wynosiła na początku badania 0,68±0,47 logMAR. W 24. tygodniu odnotowano zmniejszenie wartości do 0,62 logMAR. Różnica nie była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Średni wynik BCVA

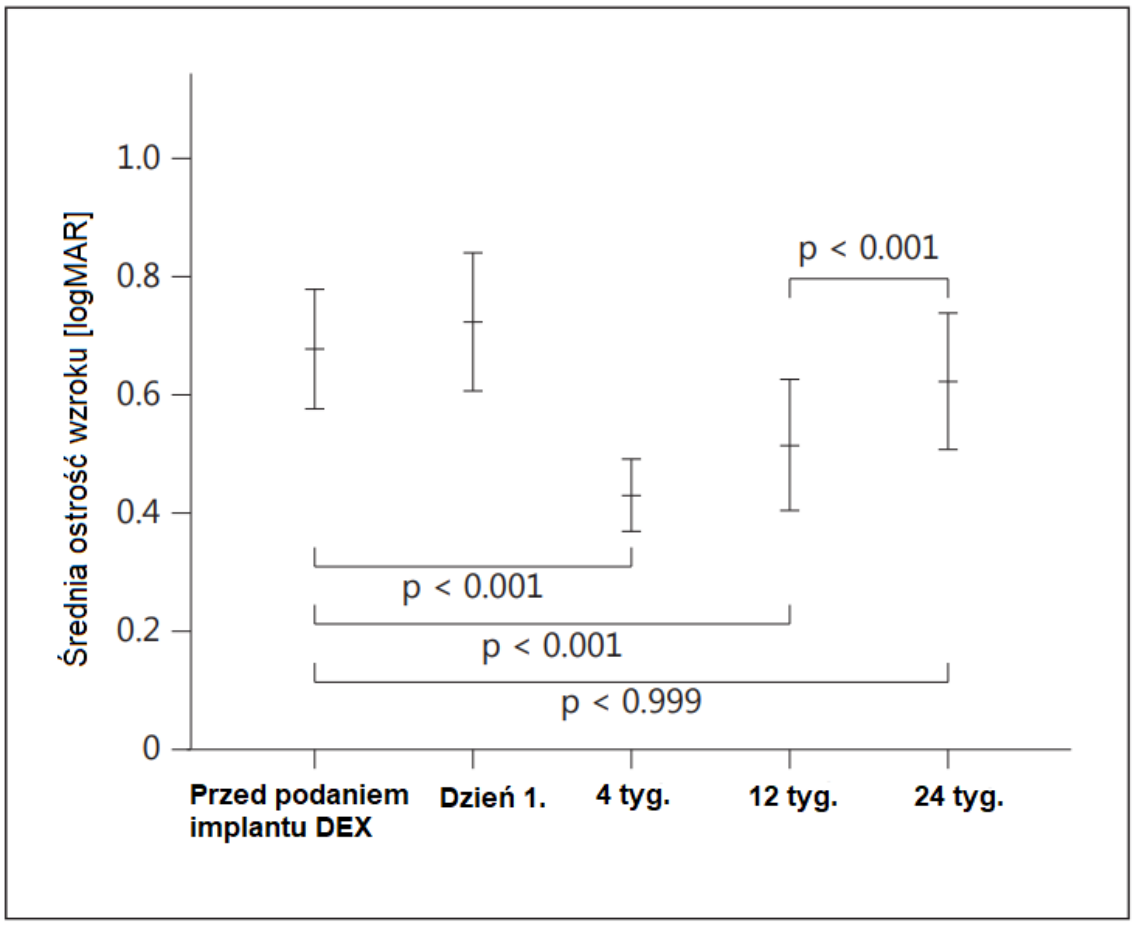
Badanie	OBS	Populacja	DEX		IS**
			Średnia (SD)	N^	
Średni wynik BCVA w skali logMAR					
Pleyer 2014	BL*	Ogółem	0,68 (0,47)	84	p<0,999
	24 tyg.		0,62 (0,52)		

*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*)
**istotność podana w publikacji (zmiana względem wartości początkowej)
^liczba oczu

Poniżej przedstawiono wykres średniej ostrości widzenia w każdym z analizowanych punktów czasowych. Ostrość wzroku uległa znacznej poprawie do 0,53±0,54 logMAR po 4 tygodniach (p=0,001) oraz do 0,5±0,49 logMAR po 12 tygodniach (p<0,001). Jednak ten korzystny efekt został utracony podczas ostatniej obserwacji w 24. tygodniu (p=0,999). Należy zwrócić uwagę, że między 12., a 24. tygodniem stwierdzono istotne statystycznie pogorszenie wyniku BCVA. Jak wskazali autorzy publikacji taki rozkład wyników jest prawdopodobnie związany z kinetyką uwalniania leku, bowiem odpowiedź obserwowana po 4 tygodniach od podania leku przypada na okres w którym stężenie leku jest najwyższe, zanim nastąpi stały spadek. Te cechy farmakokinetyczne są również odpowiedzialne za spadek skuteczności, który ogranicza działanie DEX do 4-5 miesięcy.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 16.
Średnia ostrość widzenia w skali logMAR



Źródło: *Pleyer 2014*

3.14.4.2. Pomiar centralnej grubości plamki

W badaniu *Pleyer 2014* wskazano, że średnia grubość plamki oceniona na podstawie pomiaru centralnej grubości plamki (CMT) za pomocą OCT na początku badania była znacząco zwiększona. Na podstawie pomiaru OCT odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej grubości plamki z 463 µm do 299,5 µm na wizycie kontrolnej w 4 tygodniu (p<0,001).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Średni wynik pomiaru centralnej grubości plamki

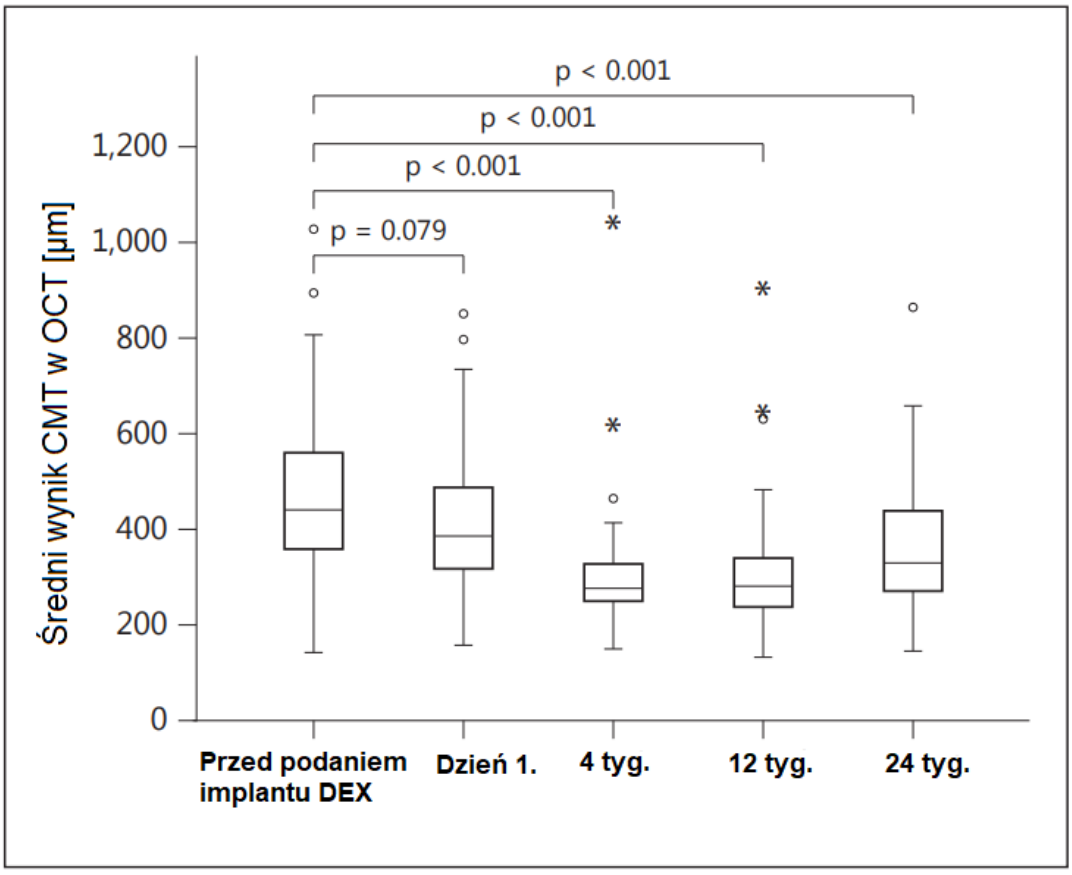
Badanie	OBS	Populacja	DEX		IS**
			Średnia (SD)	N^	
Średni wynik pomiaru CMT [µm]					
Pleyer 2014	BL*	Ogółem	462,8 (164,8)	84	p<0,001
	4 tyg.		299,5 (109,7)		

*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*)
**istotność podana w publikacji (zmiana względem wartości początkowej)
^liczba oczu

Zgodnie z wykresem przedstawionym poniżej, zaobserwowane w 4. tygodniu zmniejszenie średniej grubości plamki utrzymywało się przez cały okres obserwacji, tj. do 24 tygodnia badania.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 17.
Średni wynik pomiaru centralnej grubości plamki



Źródło: *Pleyer 2014*
Wykresy pudełkowe przedstawiające pierwszy kwadryl, medianę i trzeci kwadryl dla każdego zestawu pomiarów OCT przed i po podaniu implantu DEX

3.14.4.3. Zmętnienie ciała szklistego

W badaniu *Pleyer 2014* wskazano, że na początku u większości chorych wynik w skali zmętnienia ciała szklistego wynosił +1,0 lub +1,5. Zwrócono uwagę, że stosunkowo niskie wyniki zamglenia na początku badania są częściowo związane z faktem, że u kilku chorych pierwotnym wskazaniem był torbielowaty obrzęk plamki. Po podaniu implantu DEX odsetek chorych z wynikiem 0 był istotnie większy po 4 tygodniach (p<0,001) niż przed leczeniem (51 vs 16 chorych).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Średni wynik w skali zmętnienia ciała szklistego

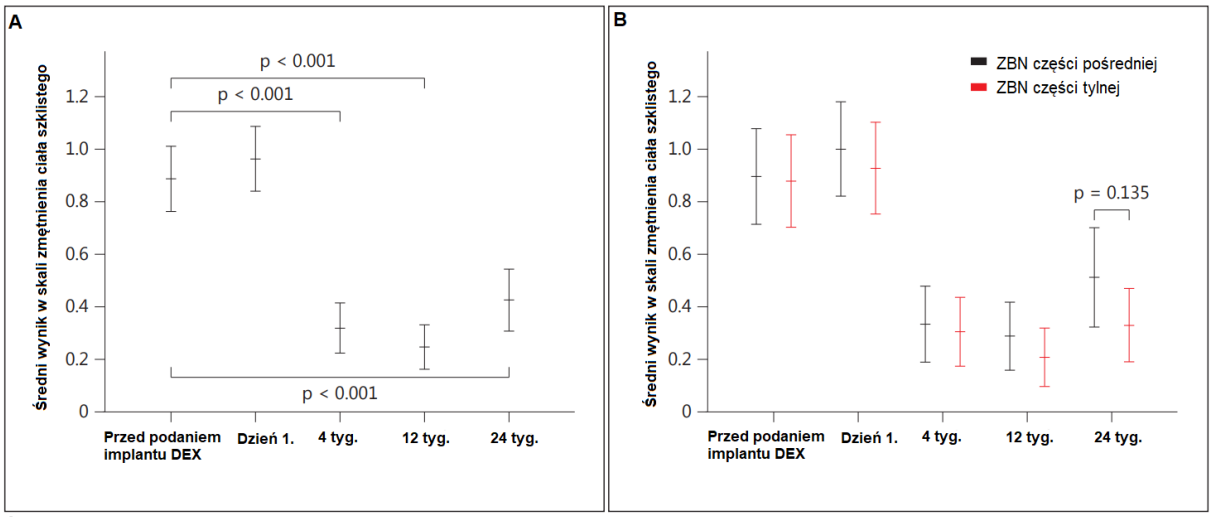
Badanie	OBS	Populacja	DEX		IS***
			n (%)	N**	
Wynik 0 w skali zmętnienia ciała szklistego					
Pleyer 2014	BL*	Ogółem	16 (19,0)	84	p<0,001
	4 tyg.		51 (60,7)		

*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*)
**liczba oczu
***istotność podana w publikacji (zmiana względem wartości początkowej)

Jak wskazano wykresie poniżej średnia ocena zmętnienia ciała szklistego w populacji ogółem (Rysunek 18 (wykres A)) była istotnie statystycznie niższa we wszystkich punktach (4., 12. i 24. tydzień) czasowych po wszczepieniu deksametazonu do ciała szklistego. Analiza podgrup (Rysunek 18 (wykres B)) wykazała, że chorzy z zapaleniem pośredniego odcinka błony naczyniowej oka mieli zwykle wyższe wyniki w skali zmętnienia ciała szklistego niż chorzy z zapaleniem tylnego odcinka błony naczyniowej, jednak różnica między podgrupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 18.
Średni wynik w skali zmętnienia ciała szklistego[26]



Źródło: *Pleyer 2014*

3.15. Ocena skuteczności deksametazonu w postaci implantu w populacji chorych na ZBN (części pośredniej, tylnej i całej błony naczyniowej) na podstawie badań wtórnych

Analiza pierwotna została przygotowana dla wskazania zarejestrowanego tj. zapalenia tylnego odcinka oka objawiającego się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej. Produkt leczniczy Ozurdex® nie jest obecnie zarejestrowany w leczeniu zapalenia części pośredniej błony naczyniowej i zapalenia całej błony naczyniowej, w związku z czym wnioskowanie o niezarejestrowane wskazania nie było uzasadnione.

Z uwagi na zmianę treści programu lekowego, poszerzającego wskazanie do obejmującego populację dorosłych chorych z zapaleniem części pośredniej, części tylnej lub całej błony naczyniowej, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom klinicystów postanowiono o przedstawieniu dodatkowych danych klinicznych w ramach *Analizy klinicznej Ozurdex®*.

[26] W publikacji w opisie wykresu podano, że wykres słupkowy przedstawia liczbę oczu z wynikiem 0 w skali zmętnienia ciała szklistego na początku badania i po wszczepieniu implantu z deksametazonem, a słupki błędów reprezentują 95% CI. Z kolei opis osi i informacje w treści publikacji wskazują, że wykresy przedstawiają średni wynik w skali zmętnienia ciała szklistego. Przyczyna rozbieżności nie jest znana, natomiast przyjęto, że zaprezentowane dane dotyczą średniego wyniku w skali zmętnienia ciała szklistego.

Należy zaznaczyć, że pierwotny przegląd systematyczny nie został zmodyfikowany, bowiem włączone do *Analizy klinicznej* główne randomizowane badanie *POINT* oraz uzupełniające randomizowane badanie *HURON* nie ulegają zmianie. Zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. analizy muszą uwzględniać populację z zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym nie tylko część tylną wnioskowaną pierwotnie, ale także część pośrednią oraz całą błonę naczyniową. **Wyniki badań *POINT* i *HURON*** oceniających skuteczność i bezpieczeństwo deksametazonu w postaci implantu do ciała szklistego (Ozurdex®) w ramach niniejszego raportu **zostały przedstawione dla populacji ogólnej, która jest zgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku (po zmianie treści programu lekowego)**. Początkowo populacja włączona do ww. badań stanowiła istotne ograniczenie niniejszej analizy względem populacji wnioskowanej pierwotnie (chorych z ZBN części tylnej). Jednakże konieczność przedstawienia w raporcie danych dla populacji szerszej (ZBN części pośredniej, tylnej i całej) niż pierwotnie wnioskowana znosi to ograniczenie. Populacja ogólna obejmuje w badaniu *POINT* chorych z rozpoznanym zapaleniem błony naczyniowej zlokalizowanym w:

- części przedniej – 15,1% populacji ogółem (29 z 192 chorych);
- części przedniej/pośredniej – 17,7% populacji ogółem (34 z 192 chorych);
- części pośredniej – 24,0% populacji ogółem (46 z 192 chorych);
- części tylnej – 19,3% populacji ogółem (37 z 192 chorych);
- całej błonie – 24,0% populacji ogółem (46 z 192 chorych)

W badaniu *HURON* obejmuje natomiast chorych z rozpoznanym zapaleniem błony naczyniowej zlokalizowanym w:

- części pośredniej – 80,8% populacji ogółem (185 z 229 chorych);
- części tylnej – 19,2% populacji ogółem (44 z 229 chorych).

Ponadto włączone do analizy badania *Pohlmann 2018*, *Hasanreisoğlu 2019* obejmowały chorych z ZBN części pośredniej, części tylnej i zapaleniem całej błony, a badanie *Pleyer 2014* obejmowało chorych z ZBN części pośredniej, części tylnej. Wyniki ww. badań również zostały przedstawione dla populacji ogółem (bez wyszczególnienia danych dla chorych z ZBN części tylnej) w związku z czym populacja w tych badaniach także jest zgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku.

Z uwagi na powyższe zdecydowano o opisaniu dodatkowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej interwencji w szerszej populacji na podstawie dostępnych opracowań wtórnych.

Skuteczność i bezpieczeństwo deksametazonu w postaci implantu w populacji chorych na ZBN (części pośredniej, tylnej i całej błony naczyniowej) w związku z powyższym została oceniona na podstawie dwóch badań wtórnych:

- ***Liao 2022***[27] – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym przedstawiono wyniki bayesowskiej metaanalizy sieciowej, w celu uzyskania względnych rankingów skuteczności i bezpieczeństwa implantu DEX (350 µg lub 700 µg), ITA (4 mg lub 2 mg), implantów z acetonidem fluocynolonu (0,18/0,19 mg, 0,59 mg lub 2,1 mg), bewacyzumabu stosowanego do ciała szklistego, ranibizumabu stosowanego do ciała szklistego i terapii systemowej w przypadku nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka;
- ***Saincher 2020*** – przegląd systematyczny bez metaanalizy, w którym przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon w postaci implantu) w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka (część pośrednia, tylna oraz całości).

W przypadku metaanalizy sieciowej przedstawiono wyłącznie porównanie implantu DEX 0,7 mg z ITA 4 mg, gdyż pozostałe interwencje nie stanowiły komparatorów dla wnioskowanej interwencji.

W publikacji *Saincher 2020* zestawiono natomiast wyniki wyłącznie dla chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka, u których zastosowano produkt leczniczy Ozurdex®.

Szczegóły przedstawiono w rozdziałach poniżej.

[27] W ramach aktualizacji analizy w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r.

3.15.1. Ocena skuteczności DEX względem ITA na podstawie metaanalizy

W przypadku oceny skuteczności DEX względem ITA na podstawie metaanalizy dostępne były wyniki porównania dla dwóch punktów końcowych: zmiany BCVA względem BL po 6 miesiącach terapii oraz zmiany grubości siatkówki względem BL po 6 miesiącach terapii.

Na podstawie metaanalizy sieciowej wskazano, że po 6 miesiącach terapii łączony (ang. *pooled*) MD wraz z 95% CI wyniósł -0,46 (-10,00; 9,02) dla zmiany BCVA względem BL oraz 10,28 (-55,30; 73,51) dla zmiany grubości siatkówki względem BL. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między DEX a ITA u chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka, w żadnym z analizowanych punktów końcowych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Ocena skuteczności DEX względem ITA na podstawie metaanalizy

Terapia 1	Terapia 2	Liczba porównań	Metaanaliza w parach		Metaanaliza sieciowa			IS
			RR (95% CI)	MD (95% CI)	Korzystny efekt (ang. *favors*)	Łączony RR (95% CI)	Łączony MD (95% CI)	
Zmiana BCVA względem BL (po 6 mies.)								
ITA (4 mg)	DEX (0,7 mg)	1	b/d	0,39 (-0,44; 1,22)	ITA (4 mg)	b/d	-0,46 (-10,00; 9,02)	p=0,72
Zmiana grubości siatkówki względem BL (po 6 mies.)								
DEX (0,7 mg)	ITA (4 mg)	1	b/d	-0,51 (-26,95; 25,93)	DEX (0,7 mg)	b/d	10,28 (-55,30; 73,51)	p=0,57

Źródło: *Liao 2022*

W publikacji *Liao 2022* przedstawiono również prawdopodobieństwo bycia w rankingu skuteczności na jednej z 7 pozycji.

Prawdopodobieństwo, że implant DEX zajmuje pierwsze, drugie, trzecie, czwarte, piąte, szóste i siódme miejsce pod względem skuteczności w poprawie BCVA po 6 miesiącach wynosi odpowiednio 15%, 24%, 26%, 20%, 10%, 3% i 1%. Dla ITA prawdopodobieństwo to wynosi odpowiednio 11%, 27%, 30%, 19%, 9%, 3%, 1%. Warto zwrócić uwagę, że prawdopodobieństwo bycia pierwszą, drugą, trzecią, czwartą, piątą, szóstą i siódmą interwencją w rankingu pod względem skuteczności dla DEX i ITA jest podobne, co wskazuje na podobną skuteczność interwencji w poprawie BCVA po 6 miesiącach. Potwierdza to również brak istotnej statystycznie różnicy między interwencjami dla tego punktu końcowego, co zostało przedstawione powyżej.

Z kolei prawdopodobieństwo, że implant DEX zajmuje pierwsze, drugie, trzecie i czwarte, miejsce pod względem skuteczności w poprawie zamglenia ciała szklistego po 6 miesiącach wynosi odpowiednio 33%, 45%, 16% i 7%. W przypadku tego punktu końcowego ranking dla ITA nie był dostępy.

Prawdopodobieństwo, że implant DEX zajmuje pierwsze, drugie, trzecie, czwarte, piąte, szóste i siódme miejsce pod względem zmiany grubości siatkówki po 6 miesiącach wynosi odpowiednio 3%, 10%, 17%, 21%, 25%, 18% i 6%. Dla ITA prawdopodobieństwo to wynosi odpowiednio 3%, 18%, 30%, 26%, 15%, 6% i 2%. Mimo, że prawdopodobieństwo bycia pierwszą, drugą, trzecią, czwartą, piątą, szóstą i siódmą interwencją w rankingu pod względem zmiany grubości siatkówki po 6 miesiącach dla DEX i ITA nieznaczenie różni się, to metaanaliza sieciowa wykazała, że nie ma istotnych statycznie różnic między interwencjami dla tego punktu końcowego, co zostało przedstawione powyżej.

Szczegóły dotyczące rankingu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Ranking prawdopodobieństw

Interwencja	Prawdopodobieństwo zależnie od rangi						
	1	2	3	4	5	6	7
Poprawa BCVA po 6 miesiącach							
DEX (0,7 mg)	0,15	0,24	0,26	0,20	0,10	0,03	0,01
ITA (4 mg)	0,11	0,27	0,30	0,19	0,09	0,03	0,01
Poprawa zamglenia ciała szklistego po 6 miesiącach							

Interwencja	Prawdopodobieństwo zależnie od rangi						
	1	2	3	4	5	6	7
DEX (0,7 mg)	0,33	0,45	0,16	0,07	b/d	b/d	b/d
Zmiana grubości siatkówki po 6 miesiącach							
DEX (0,7 mg)	0,03	0,10	0,17	0,21	0,25	0,18	0,06
ITA (4 mg)	0,03	0,18	0,30	0,26	0,15	0,06	0,02

Źródło: *Liao 2022*

3.15.2. Ocena skuteczności DEX na podstawie przeglądu systematycznego *Saincher 2020*

3.15.2.1. Centralna grubość siatkówki

Analiza przeprowadzona w przeglądzie *Saincher 2020* wykazała, że procentowa zmiana centralnej grubości siatkówki (CRT) względem wartości początkowej zmniejszyła się o od 9,9 do 85,4% we wszystkich badaniach. W przypadku 80% badań wykazano zmniejszenie CRT o 20-60%. Średnio wartość CRT zmniejszyła się o 42,7% względem wartości wyjściowej, co odpowiada średniemu spadkowi grubości o 198,65 µm.

Szczegółowe dane dotyczące zmiany CRT w poszczególnych badaniach włączonych do wtórnej analizy opublikowanej w badaniu *Saincher 2020* przedstawiono w tabeli oraz na wykresie poniżej.

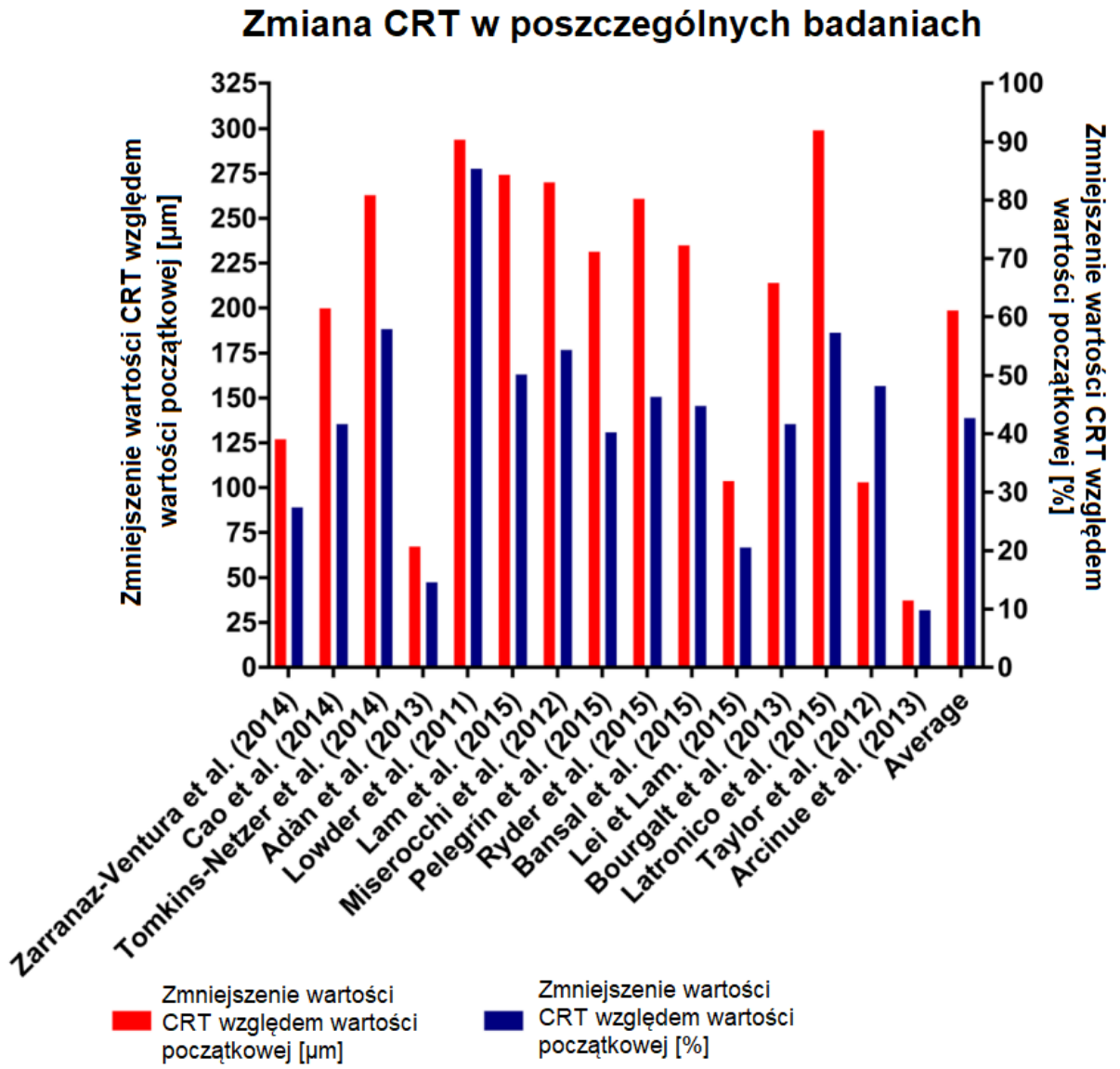
Tabela 36.
Zmiana CRT w poszczególnych badaniach

Badanie	Centralna grubość plamki (CRT)		
	Końcowa wartość CRT [µm]	Zmiana procentowa	Zmiana względem wartości początkowej [µm]
Zarranz Ventura et al.	335	-27,49%	127
Cao et al.	278,9	-41,70%	199,8
Tomkins-Nertzer et al.	190,29	-58,02%	263
Adan et al.	394,1	-14,62%	67,5
Lowder et al.	50,2	-85,41%	293,8
Jaffe et al.	Dane niedostępne		
Lam et al.	272	-50,21%	274,3
Misserochi et al.	226	-54,44%	270
Pelegrin et al.	343,1	-40,28%	231,45
Ryder et al. 2015	302,13	-46,34%	260,87
Bansal et al.	289,07	-44,83%	234,92
Lei et Lam. 2015	399,33	-20,61%	103,6666667

Badanie	Centralna grubość plamki (CRT)		
	Końcowa wartość CRT [µm]	Zmiana procentowa	Zmiana względem wartości początkowej [µm]
Bratton et al.	Dane niedostępne		
Bourgalt et al.	299,5	-41,67%	214
Latronico et al.	321	-57,40%	299
Taylor et al.	325	-48,23%	103
Ragam et al.	Dane niedostępne		
Myung et al.	Dane niedostępne		
Habot Wilner et al.	Dane niedostępne		
Arcuine et al.	341,8	-9,86%	37,4
Średni pomiar końcowy	291,1613333	-42,74%	198,6471111

Źródło: *Saincher 2020*

Rysunek 19.
Zmiana CRT w poszczególnych badaniach



Źródło: *Saincher 2020*

3.15.2.2. BCVA

Analiza przeprowadzona w przeglądzie *Saincher 2020* wykazała, że wartość BCVA wyniosła 0,451 w skali logMAR (BCVA wg tablicy Snellena 20/57). Wzrok poprawił się o 0,382 w skali logMAR we wszystkich badaniach, co stanowiło poprawę o 43,1%.

Lowder i in. (badanie *HURON*) odnotowali poprawę średniej ostrości wzroku w swoim badaniu, u chorych leczonych implantem DEX 0,7 mg stwierdzono średnią poprawę o 10,8 liter. Arcinue i in. również stwierdzili poprawę ostrości wzroku u 18,2% chorych leczonych DEX.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

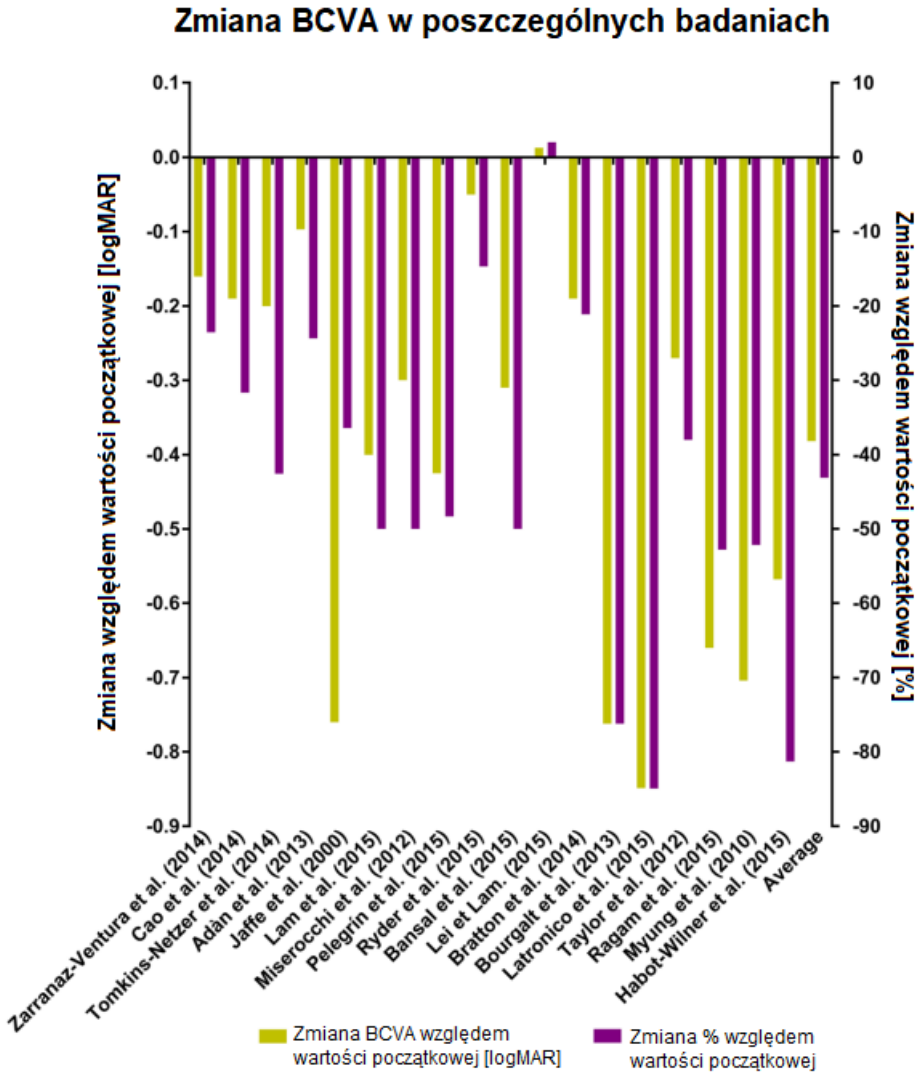
Tabela 37.
Zmiana ostrości wzroku (logMAR) w poszczególnych badaniach

Badanie	Wynik BCVA		
	Końcowa wartość BCVA [logMAR]	Zmiana procentowa	Zmiana względem wartości początkowej [logMAR]
Zarranz Ventura et al.	0,52	-23,53%	-0,16
Cao et al.	0,41	-31,67%	-0,19
Tomkins-Nertzer et al.	0,27	-42,55%	-0,2
Adan et al.	0,30103	-24,35%	-0,09691
Lowder et al.	Dane niedostępne		
Jaffe et al.	1,3	-36,44%	-0,7625
Lam et al.	0,4	-50%	-0,4
Misserochi et al.	0,3	-50%	-0,3
Pelegrin et al.	0,455	-48,30%	-0,425
Ryder et al. 2015	0,29	-14,71%	-0,05
Bansal et al.	0,31	-50%	-0,31
Lei et Lam. 2015	0,66	2,06%	0,01333
Bratton et al.	0,71	-21,11%	-0,19
Bourgalt et al.	0,2380455	-76,20%	-0,7619545
Latronico et al.	0,150515	-84,95%	-0,849485
Taylor et al.	0,44	-38,03%	-0,27
Ragam et al.	0,59	-52,80%	-0,66
Myung et al.	0,646	-52,15%	-0,704
Habot Wilner et al.	0,130334	-81,31%	-0,568336
Arcuine et al.	Dane niedostępne		
Średnia zmiana	0,451162472	-43,11%	-0,382491972

Źródło: *Saincher 2020*

Na rysunku poniżej przedstawiono dodatkowo zmianę BCVA w poszczególnych badaniach.

Rysunek 20.
Zmiana BCVA w poszczególnych badaniach



Źródło: *Saincher 2020*

3.16. Ocena bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu względem acetonidu triamcynolonu podawanego do ciała szklistego

Analizę bezpieczeństwa deksametazonu (DEX) w postaci implantu (700 µg) w porównaniu z acetonidem triamcynolonu podawanym doszklistkowo (ITA) w populacji chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *POINT* (publikacja *Thorne 2019*).

W celu przeprowadzenia kompleksowej oceny profilu bezpieczeństwa, analizę uzupełniono o wyniki opublikowane na stronie clinicaltrials.gov (NCT02374060).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *Serious Adverse Events*)
- zdarzenia niepożądane (AE, ang. *Adverse Events*);
- wyniki dotyczące ciśnienia śródgałkowego.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.16.1. Zgony

W badaniu *POINT* w 24-tygodniowym okresie obserwacji nie odnotowano wystąpienia zgonu w żadnej z grup terapeutycznych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Częstość występowania zgonów

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*			
POINT (NCT02374060)	24 tyg.	Zgony	0 (0,0)	64	0 (0,0)	63	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

*wartość N oznacza liczbę chorych

3.16.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W 24-tygodniowym okresie obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 9,4% chorych leczonych DEX i u 7,9% chorych leczonych ITA. Różnica nie była istotna statystycznie.

W grupie chorych leczonych DEX raportowane SAE obejmowały: zapalenie płuc, zaburzenia naczyniówki, ZBN, krwotok do ciała szklistego, polipy żołądka oraz endoprotezoplastykę barku (po jednym chorym). Z kolei w grupie chorych leczonych ITA raportowane SAE obejmowały: zwiększone ciśnienie śródgałkowe (2 chorych), przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, nadciśnienie płucne i mediastinoskopię (po jednym chorym). Różnice między grupami w częstości występowania poszczególnych SAE nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych^

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem									
POINT (NCT02374060)	24 tyg.	SAE ogółem	6 (9,4)	64	5 (7,9)	63	1,20 (0,35; 4,15)	0,01 (-0,08; 0,11)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
POINT (NCT02374060)	24 tyg.	Zapalenie płuc	1 (1,6)	64	0 (0,0)	63	7,27 (0,14; 366,66)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
Zaburzenia w obrębie oka									
POINT (NCT02374060)	24 tyg.	Zaburzenia naczyniówki	1 (1,6)	64	0 (0,0)	63	7,27 (0,14; 366,66)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
		ZBN	1 (1,6)		0 (0,0)		7,27 (0,14; 366,66)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
		Krwotok do ciała szklistego	1 (1,6)		0 (0,0)		7,27 (0,14; 366,66)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
POINT (NCT02374060)	24 tyg.	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	0 (0,0)	64	1 (1,6)	63	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
		Nadciśnienie płucne	0 (0,0)		1 (1,6)		0,13 (0,0026; 6,71)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
POINT (NCT02374060)	24 tyg.	Polipy żołądka	1 (1,6)	64	0 (0,0)	63	7,27 (0,14; 366,66)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
Badania diagnostyczne									

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*			
POINT (NCT02374060)	24 tyg.	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe	0 (0,0)	64	2 (3,2)	63	0,13 (0,01; 2,12)	-0,03 (-0,08; 0,02)	NIE
		Mediastinoskopia	0 (0,0)		1 (1,6)		0,13 (0,0026; 6,71)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
Procedury medyczne i chirurgiczne									
POINT (NCT02374060)	24 tyg.	Endoprotezo-plastyka barku	1 (1,6)	64	0 (0,0)	63	7,27 (0,14; 366,66)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE

*wartość N oznacza liczbę chorych
^zdarzenia zostały zebrane w wyniku oceny niesystematycznej; terminy określono zgodnie z MedDRA wersja 18.1

3.16.3. Zdarzenia niepożądane inne niż SAE

Zarówno w grupie chorych stosujących DEX jak i w grupie stosujących ITA po 24 tygodniach obserwacji nie zgłoszono żadnego zdarzenia niepożądanego innego niż SAE. Różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 40.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*			
Zdarzenia niepożądane inne niż SAE									
POINT (NCT02374060)	24 tyg.	AE inne niż SAE ogółem	0 (0,0)	64	0 (0,0)	63	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

*wartość N oznacza liczbę chorych
**zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥2% (z wykluczeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych)

3.16.4. Wyniki dotyczące ciśnienia śródgałkowego

W badaniu *POINT* w ocenie bezpieczeństwa wzięto również pod uwagę wyniki dotyczące zmian ciśnienia śródgałkowego oraz konieczność stosowania leczenia obniżającego ciśnienie.

Ciśnienie śródgałkowe utrzymywało się na podobnym poziomie przez cały okres badania (Rysunek 21).

Autorzy wskazali, że nie było istotnych różnic w stosowaniu leków na ciśnienie śródgałkowe pomiędzy grupami leczenia w dowolnym momencie badania. Odsetek oczu leczonych lekami na ciśnienie śródgałkowe stale wzrastał co zostało zaprezentowane na Rysunek 22.

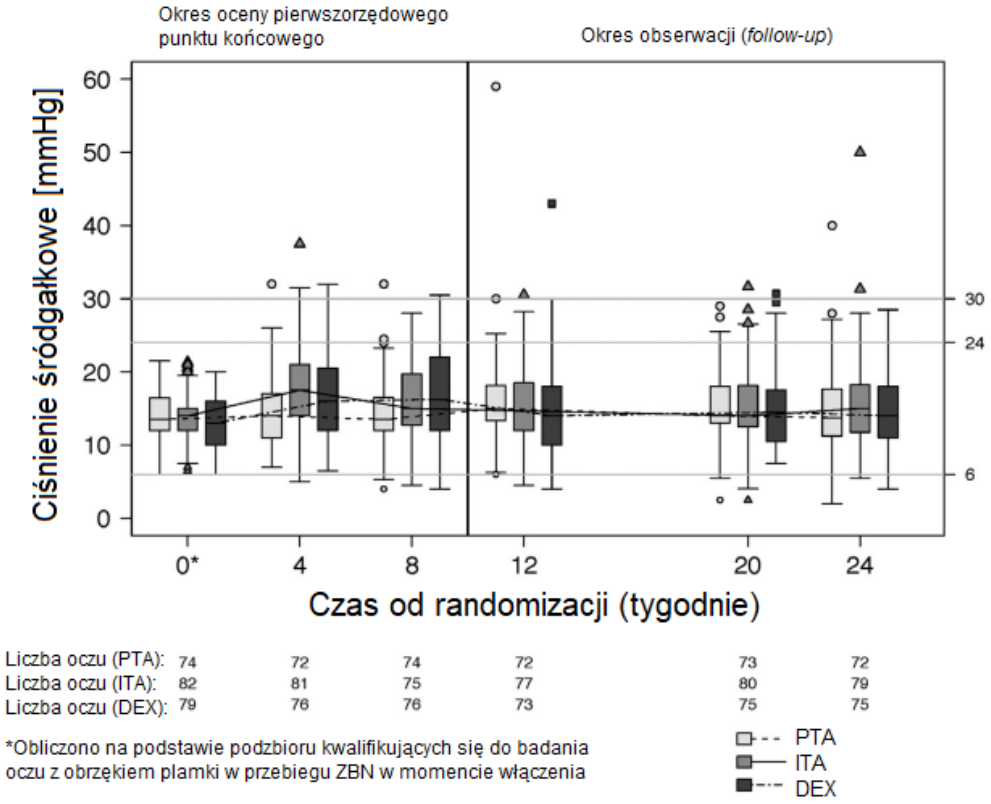
W badaniu *POINT* oceniano częstość zmiany ciśnienia śródgałkowego ≥10 mmHg względem ciśnienia na początku badania oraz częstość występowania ciśnienia śródgałkowego ≥24mmHg, częstość występowania ciśnienia śródgałkowego ≥30 mmHg i częstość występowania hipotonii (ciśnienie śródgałkowe <6 mmHg) w badanych oczach. Ryzyko wystąpienia IOP ≥24 mmHg lub wzrost IOP o ≥10 mmHg względem wartości początkowej nie różniło się istotnie statystycznie między grupami DEX i ITA. Liczba oczu z IOP ≥30 mmHg była niska w obydwu grupach (3 oczu w grupie DEX i 5 oczu w grupie ITA), a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Również ryzyko wystąpienia hipotonii nie różniło się istotnie statystycznie między grupami.

W przypadku zastosowanego leczenia obniżającego IOP w badaniu *POINT* nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy między grupą leczoną DEX a grupą stosującą ITA.

W badaniu *POINT* podano także, że ryzyko obniżenia ostrości widzenia ≥15 liter nie różniło się istotnie statystycznie między grupami.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

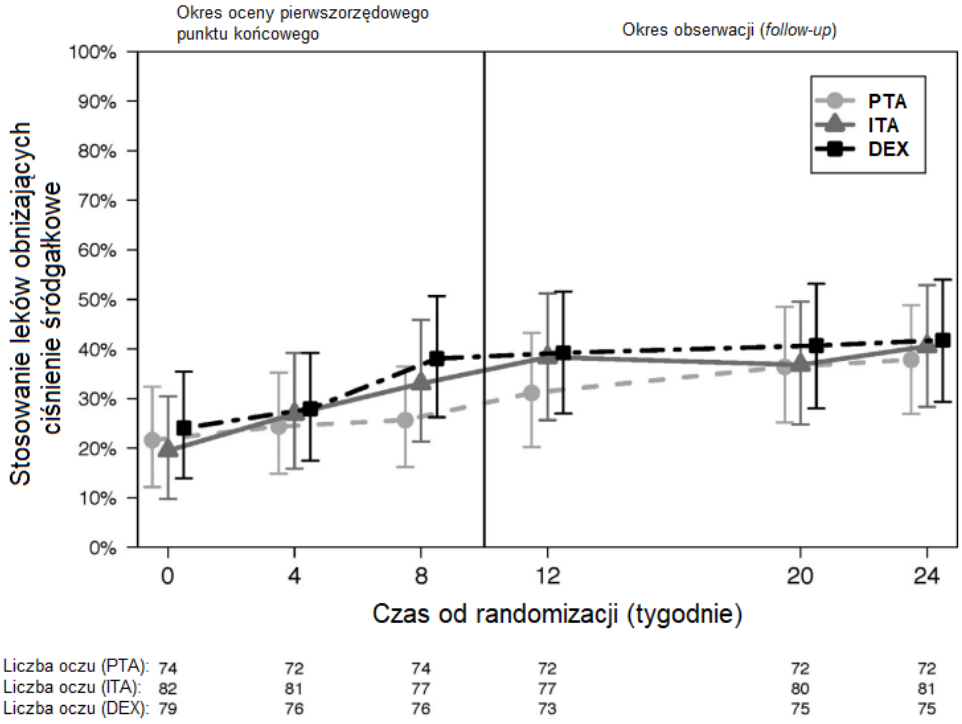
Rysunek 21.
Wartość ciśnienia śródgałkowego



Źródło: *Thorne 2019*

Symbole na wykresie (koło, kwadrat, trójkąt) oznaczają wartości odstające

Rysunek 22.
Konieczność stosowania leków obniżających ciśnienie śródgałkowe



Źródło: *Thorne 2019*

Tabela 41.
Czas do pierwszego zdarzenia niepożądanego związanego z narządem wzroku oraz porównanie grup terapeutycznych^

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX			ITA			Porównanie DEX/ITA	IS
			Liczba zdarzeń	N*	Odsetek skumulowany w 24 tyg. (95% CI) [%]	Liczba zdarzeń	N*	Odsetek skumulowany w 24 tyg. (95% CI) [%]	HR (95% CI)	
POINT (Thorne 2019)	24 tyg.	Wzrost IOP ≥10 mmHg	24	78	39 (20; 53)	18	81	26 (13; 38)	1,43 (0,72; 2,81)	NIE p=0,30
		IOP ≥24 mmHg	29	78	41 (26; 53)	24	81	30 (17; 40)	1,32 (0,72; 2,43)	NIE p=0,37
		IOP ≥30 mmHg	3	78	4 (0; 8)	5	81	6 (1; 12)	0,64 (0,16; 2,59)	NIE p=0,53
		Hipotonia IOP<6 mmHg	5	77	12 (0; 24)	5	81	6 (1; 12)	1,08 (0,31; 3,71)	NIE p=0,90
		Leczenie obniżające IOP	20	60	34 (18; 48)	20	62	43 (22; 59)	1,12 (0,54; 2,29)	NIE p=0,76
		Obniżenie ostrości widzenia ≥15 liter	4	78	5 (0; 10)	3	81	10 (0; 22)	1,45 (0,34; 6,26)	NIE p=0,62

^sposób prezentacji tabeli, jej opis oraz przedstawione dane są zgodne z oryginalną prezentacją opracowaną przez autorów publikacji (tabela S6 w suplemencie)
*wartość N oznacza liczbę oczu

3.17. Ocena bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu względem wstrzyknięcia pozorowanego stosowanego razem z leczeniem standardowym

Analizę bezpieczeństwa deksametazonu (DEX) w postaci implantu (700 µg) w porównaniu z procedurą pozorowaną stosowaną razem z leczeniem standardowym (SoC) w populacji chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *HURON* (publikacja *Lowder 2011*). W wynikach dotyczących bezpieczeństwa uwzględniono jedynie wyniki dotyczące grupy DEX 700 µg oraz grupy stosującej leczenie pozorowane, gdyż jedynie dawkowanie 700 µg jest zgodne z ChPL.

W celu przeprowadzenia kompleksowej oceny profilu bezpieczeństwa, analizę uzupełniono o wyniki opublikowane przez EMA (*EMA 2011*) oraz na stronie clinicaltrials.gov (badanie NCT00333814).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *Serious Adverse Events*);
- oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TROAE, ang. *Treatment-Related Ocular Adverse Events*);
- zdarzenia niepożądane (AE, ang. *Adverse Events*);
- wyniki dotyczące ciśnienia śródgałkowego.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.17.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *HURON* w okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 9,2% chorych leczonych DEX i 6,7% chorych, którzy otrzymali wstrzyknięcie pozorowane. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W grupie chorych leczonych DEX raportowane SAE obejmowały: odwarstwienie siatkówki (2 chorych), chorobę zapalną miednicy, zespół udarowy móżdżku, udar mózgu, zapalenie wnętrza gałki ocznej i ZBN (po 1 chorym). Z kolei w grupie SoC raportowane SAE obejmowały: odwarstwienie siatkówki (2 chorych), odmiedniczkowe zapalenie nerek, zaćmę, hipotonię oka

oraz zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (po 1 chorym). Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic w częstości występowania poszczególnych SAE między grupami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem									
HURON (NCT00333814, EMA 2011)	26 tyg.	SAE ogółem	7 (9,2)	76	5 (6,7)	75	1,42 (0,43; 4,69)	0,03 (-0,06; 0,11)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
HURON (NCT00333814, EMA 2011)	26 tyg.	Choroba zapalna miednicy	1 (1,3)	76	0 (0,0)	75	7,29 (0,14; 367,55)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0,0)		1 (1,3)		0,13 (0,0026; 6,73)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
HURON (NCT00333814, EMA 2011)	26 tyg.	Zespół udarowy móżdżku	1 (1,3)	76	0 (0,0)	75	7,29 (0,14; 367,55)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Udar mózgu	1 (1,3)		0 (0,0)		7,29 (0,14; 367,55)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
Zaburzenia w obrębie oka									
HURON (NCT00333814, EMA 2011)	26 tyg.	Odwarstwienie siatkówki	2 (2,6)	76	2 (2,7)	75	0,99 (0,14; 7,19)	-0,0004 (-0,05; 0,05)	NIE
		Zapalenie wnętrza gałki ocznej	1 (1,3)		0 (0,0)		7,29 (0,14; 367,55)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		ZBN	1 (1,3)		0 (0,0)		7,29 (0,14; 367,55)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Zaćma	0 (0,0)		1 (1,3)		0,13 (0,0026; 6,73)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
		Hipotonia oka	0 (0,0)		1 (1,3)		0,13 (0,0026; 6,73)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
HURON (NCT00333814, EMA 2011)	26 tyg.	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	0 (0,0)	76	1 (1,3)	75	0,13 (0,0026; 6,73)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE

*zdarzenia zostały zebrane w wyniku oceny systematycznej; terminy określono zgodnie z MedDRA wersja 11.1

3.17.2. Oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu *HURON* częstość występowania ocznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była istotnie statystycznie wyższa w grupie DEX w porównaniu do grupy SoC (59,2% vs 28,0%).

Wśród zgłoszonych TROAE w grupie leczonej DEX istotnie statystycznie częściej w porównaniu z grupą SoC raportowano występowanie dyskomfortu w oku (11,8% vs 4,0%), zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (22,4% vs 4,0%), zaćmę (10,5% vs 2,7%) oraz nadciśnienie oczne (6,6% vs 0,0%). Najczęściej raportowanym TROAE w obu grupach był krwotok spojówkowy (25,0% w grupie DEX vs 13,3% w grupie SoC) jednak różnica w częstości występowania nie była istotna statystycznie.

Pozostałe TROAE zgłoszone w grupie DEX obejmowały ból oka (5,3% chorych), przekrwienie spojówek (3,9% chorych), obrzęk spojówek (3,9% chorych), zaćmę podtorebkową (2,6% chorych), męty ciała szklistego (2,6% chorych), męty (2,6% chorych), odwarstwienie siatkówki (2,6% chorych) oraz obrzęk powiek (1,3% chorych). Z kolei TROAE zgłoszone w grupie SoC obejmowały przekrwienie spojówek (8,0% chorych), ból oka (6,7% chorych), obrzęk oczu (5,3% chorych), obrzęk powiek (4,0% chorych), obrzęk spojówek (2,7% chorych), zaćmę podtorebkową (2,7% chorych), rumień powieki (2,7% chorych) oraz odwarstwienie siatkówki (1,3% chorych). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Częstość występowania ocznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem										
HURON (EMA 2011)	26 tyg.	TROAE ogółem	45 (59,2)*	76	21 (28,0)*	75	3,73 (1,89; 7,37)	0,31 (0,16; 0,46)	3 (2; 6)	TAK
Zaburzenia w obrębie oka										
HURON (EMA 2011)	26 tyg.	Krwotok spojówkowy	19 (25,0)	76	10 (13,3)	75	2,17 (0,93; 5,04)	0,12 (-0,01; 0,24)	n/d	NIE
		Dyskomfort w oku	9 (11,8)		3 (4,0)		3,22 (0,84; 12,42)	0,08 (-0,01; 0,16)	n/d	NIE
		Zaćma	8 (10,5)		2 (2,7)		4,29 (0,88; 20,94)	0,08 (0,0006; 0,16)	12 (6; 1666)	TAK
		Nadciśnienie oczne	5 (6,6)		0 (0,0)		7,70 (1,30; 45,52)	0,07 (0,01; 0,13)	14 (7; 100)	TAK
		Ból oka	4 (5,3)		5 (6,7)		0,78 (0,20; 3,02)	-0,01 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
		Przekrwienie spojówek	3 (3,9)		6 (8,0)		0,47 (0,11; 1,96)	-0,04 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
		Obrzęk spojówek	3 (3,9)		2 (2,7)		1,50 (0,24; 9,24)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
		Zaćma podtorebkowa	2 (2,6)		2 (2,7)		0,99 (0,14; 7,19)	-0,0004 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Postrzeganie mętów w oku (ang. *myodesopsia*)**	2 (2,6)		0 (0,0)		7,39 (0,46; 119,26)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		Męty w ciele szklistym	2 (2,6)		0 (0,0)		7,39 (0,46; 119,26)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Odwarstwienie siatkówki	2 (2,6)		1 (1,3)		2,00 (0,18; 22,54)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		Obrzęk powiek	1 (1,3)		3 (4,0)		0,32 (0,03; 3,15)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
		Obrzęk oczu	0 (0,0)		4 (5,3)		0,13 (0,02; 0,93)	-0,05 (-0,11; 0,0027)	n/d	NIE
		Rumień powieki	0 (0,0)		2 (2,7)		0,13 (0,01; 2,13)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
HURON (EMA 2011)	26 tyg.	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe	17 (22,4)	76	3 (4,0)	75	6,92 (1,93; 24,74)	0,18 (0,08; 0,29)	5 (3; 12)	TAK p≤0,001

*wartość n obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji
**postrzeganie mętów w oku obejmuje: męty w ciele szklistym, męty w polu widzenia i zamglone widzenie

3.17.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane z wyłączeniem SAE ogółem wystąpiłu u 80,3% chorych w grupie DEX i 68,0% chorych w grupie SoC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zarówno w grupie DEX jak i w grupie chorych stosujących leczenie pozorowane z SoC najczęściej występującym zdarzeniami niepożądanymi (>10%) były zaburzenia w obrębie oka, obejmujące krwawienie spojówkowe występujące u 30,3% i 21,3% chorych leczonych odpowiednio DEX i SoC, a także ból oka (14,5% vs 13,3%), zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego (14,5% vs 6,7%), dyskomfort w oku (13,2% vs 8,0%), ZBN (13,2% vs 13,3%) i zaćmę (11,8% vs 9,3%). Drugim po krwawieniu spojówkowym, najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym było zwiększone ciśnienie śródgałkowe, które zgłoszono u 25,0% chorych leczonych implantem DEX i 6,7% chorych leczonych SoC. W przypadku większości odnotowanych zdarzeń niepożądanych różnice między grupami DEX i SoC nie były istotne statystycznie, jedynie zwiększone IOP występowało istotnie statystycznie częściej w grupie DEX.

Ogółem zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenie zgłoszono u 3 chorych w grupie DEX i u żadnego chorego w grupie SoC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 44.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych^

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem										
HURON (NCT00333814)	26 tyg.	AE inne niż SAE ogółem	61 (80,3)	76	51 (68,0)	75	1,91 (0,91; 4,03)	0,12 (-0,02; 0,26)	n/d	NIE
HURON (EMA 2011)		AE prowadzące do przerwania leczenia	3 (3,9)		0 (0,0)		7,49 (0,77; 73,12)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
HURON (EMA 2011)	26 tyg.	Zapalenie zatok	3 (3,9)	76	1 (1,3)	75	3,04 (0,31; 29,92)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
		Zapalenie nosogardzieli	2 (2,6)		1 (1,3)		2,00 (0,18; 22,54)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	2 (2,6)		1 (1,3)		2,00 (0,18; 22,54)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie narządów miednicy mniejszej	1 (1,3)		0 (0,0)		7,29 (0,14; 367,55)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (1,3)		1 (1,3)		0,99 (0,06; 16,07)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
HURON (EMA 2011)	26 tyg.	Depresja	1 (1,3)	76	2 (2,7)	75	0,49 (0,04; 5,48)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
		Bezsenność	0 (0,0)		2 (2,7)		0,13 (0,01; 2,13)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
HURON (EMA 2011)	26 tyg.	Ból głowy	5 (6,6)	76	5 (6,7)	75	0,99 (0,27; 3,56)	-0,0009 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Migrena	2 (2,6)		0 (0,0)		7,39 (0,46; 119,26)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka*^										
HURON (Lowder 2011, EMA 2011)	26 tyg.	Krwotok spojówkowy	23 (30,3)	76	16 (21,3)	75	1,60 (0,76; 3,35)	0,09 (-0,05; 0,23)	n/d	NIE
HURON (EMA 2011)		Ból oka	11 (14,5)		10 (13,3)		1,10 (0,44; 2,77)	0,01 (-0,10; 0,12)	n/d	NIE
HURON (Lowder 2011)			9 (11,8)		10 (13,3)		0,87 (0,33; 2,29)	-0,01 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE
HURON (EMA 2011)		Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego	11 (14,5)		5 (6,7)		2,37 (0,78; 7,19)	0,08 (-0,02; 0,18)	n/d	NIE
HURON (Lowder 2011)			7 (9,2)		4 (5,3)		1,80 (0,50; 6,43)	0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE
HURON (Lowder 2011, EMA 2011)		Dyskomfort w oku	10 (13,2)		6 (8,0)		1,74 (0,60; 5,06)	0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE
HURON (EMA 2011)		ZBN	10 (13,2)		10 (13,3)		0,98 (0,38; 2,52)	-0,0018 (-0,11; 0,11)	n/d	NIE
		Zaćma	9 (11,8)		7 (9,3)		1,30 (0,46; 3,71)	0,03 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE
HURON (Lowder 2011)		Zaćma**	9 (14,5)	62***	4 (7,3)	55***	2,17 (0,63; 7,47)	0,07; (-0,04; 0,18)	n/d	NIE
HURON (EMA 2011)		Męty ciała szklistego (ang. *myodesopsia*)	7 (9,2)	76	5 (6,7)	75	1,42 (0,43; 4,69)	0,03 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
		Nadciśnienie oczne	6 (7,9)		0 (0,0)		7,81 (1,53; 39,77)	0,08 (0,01; 0,14)	n/d	TAK
		Przekrwienie spojówek	5 (6,6)		7 (9,3)		0,68 (0,21; 2,26)	-0,03 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Nieostre widzenie	5 (6,6)		3 (4,0)		1,69 (0,39; 7,34)	0,03 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE
		Podrażnienie oczu	4 (5,3)		3 (4,0)		1,33 (0,29; 6,17)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
		ZBN części pośredniej	4 (5,3)		1 (1,3)		4,11 (0,45; 37,67)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
		Zmniejszona ostrość wzroku	3 (3,9)		6 (8,0)		0,47 (0,11; 1,96)	-0,04 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
		Obrzęk plamki	3 (3,9)		6 (8,0)		0,47 (0,11; 1,96)	-0,04 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
		Świąd oka	3 (3,9)		5 (6,7)		0,58 (0,13; 2,50)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
		Obrzęk spojówki	3 (3,9)		3 (4,0)		0,99 (0,19; 5,05)	-0,0005 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Suchość oka	3 (3,9)		1 (1,3)		3,04 (0,31; 29,92)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
		Zmętnienia ciała szklistego	3 (3,9)		1 (1,3)		3,04 (0,31; 29,92)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
		Zapalenie powiek	3 (3,9)		0 (0,0)		7,49 (0,77; 73,12)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
		Zaćma podtorebkowa	2 (2,6)		4 (5,3)		0,48 (0,09; 2,70)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
HURON (Lowder 2011, EMA 2011)		Odwarstwienie siatkówki	2 (2,6)		2 (2,7)		0,99 (0,14; 7,19)	-0,0004 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
HURON (EMA 2011)		Nacieki komórkowe w komorze przedniej oka	2 (2,6)		1 (1,3)		2,00 (0,18; 22,54)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		Fotopsja	2 (2,6)		1 (1,3)		2,00 (0,18; 22,54)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Światłowstręt	2 (2,6)		1 (1,3)		2,00 (0,18; 22,54)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		Przekrwienie twardówki	2 (2,6)		1 (1,3)		2,00 (0,18; 22,54)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		Zaburzenia widzenia	2 (2,6)		1 (1,3)		2,00 (0,18; 22,54)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie tęczówki oka	2 (2,6)		0 (0,0)		7,39 (0,46; 119,26)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		Makulopatia	2 (2,6)		0 (0,0)		7,39 (0,46; 119,26)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		Nieprawidłowe czucie w oku	2 (2,6)		0 (0,0)		7,39 (0,46; 119,26)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		Świąd powiek	2 (2,6)		0 (0,0)		7,39 (0,46; 119,26)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		Zapalenie spojówek	1 (1,3)		4 (5,3)		0,24 (0,03; 2,17)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
		Obrzęk oczu	1 (1,3)		4 (5,3)		0,24 (0,03; 2,17)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
		Obrzęk powieki	1 (1,3)		3 (4,0)		0,32 (0,03; 3,15)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie naczyniówki	1 (1,3)		2 (2,7)		0,49 (0,04; 5,48)	-0,01 (-0,06, 0,03)	n/d	NIE
		Nasilenie odczynu zapalnego w komorze przedniej oka	1 (1,3)		2 (2,7)		0,49 (0,04; 5,48)	-0,01 (-0,06, 0,03)	n/d	NIE
		Rumień powieki	1 (1,3)		2 (2,7)		0,49 (0,04; 5,48)	-0,01 (-0,06, 0,03)	n/d	NIE
		Hipotonia oka	1 (1,3)		1 (1,3)		0,99 (0,06; 16,07)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Alergiczne zapalenie spojówek	1 (1,3)		0 (0,0)		7,29 (0,14; 367,55)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Nasilone łzawienie	1 (1,3)		0 (0,0)		7,29 (0,14; 367,55)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Jaskra	0 (0,0)		2 (2,7)		0,13 (0,01; 2,13)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
		Uczucie obecności ciała obcego w oku	0 (0,0)		1 (1,3)		0,13 (0,0026; 6,73)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
HURON (EMA 2011)	26 tyg.	Nadciśnienie	2 (2,6)	76	3 (4,0)	75	0,65 (0,11; 4,00)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
HURON (EMA 2011)	26 tyg.	Kaszel	0 (0,0)	76	1 (1,3)	75	0,13 (0,0026; 6,73)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
HURON (EMA 2011)	26 tyg.	Wymioty	1 (1,3)	76	2 (2,7)	75	0,49 (0,04; 5,48)	-0,01 (-0,06, 0,03)	n/d	NIE
		Nudności	0 (0,0)		4 (5,3)		0,13 (0,02; 0,93)	-0,05 (-0,11; 0,0027)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
HURON (EMA 2011)	26 tyg.	Wysypka	0 (0,0)	76	2 (2,7)	75	0,13 (0,01; 2,13)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
HURON (EMA 2011)	26 tyg.	Ból stawów	0 (0,0)	76	2 (2,7)	75	0,13 (0,01; 2,13)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Ból pleców	0 (0,0)		1 (1,3)		0,13 (0,0026; 6,73)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
HURON (EMA 2011)	26 tyg.	Zmęczenie	0 (0,0)	76	2 (2,7)	75	0,13 (0,01; 2,13)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne^										
HURON (EMA 2011)	26 tyg.	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe	19 (25,0)	76	5 (6,7)	75	4,67 (1,64; 13,27)	0,18 (0,07; 0,30)	5 (3; 14)	TAK

*autorzy badania wskazali również na możliwe zapalenie wnętrza gałki ocznej lub zapalenie błony naczyniowej oka u 1 (1,3%) chorego w grupie DEX
**1 (1,6%) chory z grupy DEX i 2 (3,6%) chorych z grupy leczenia pozorowanego miało zabieg chirurgiczny na zaćmę w badanym oku
***oczy fakijne
^w publikacji *EMA 2011* podano, że dane przedstawiono dla obydwu oczu badanego i niebadanego

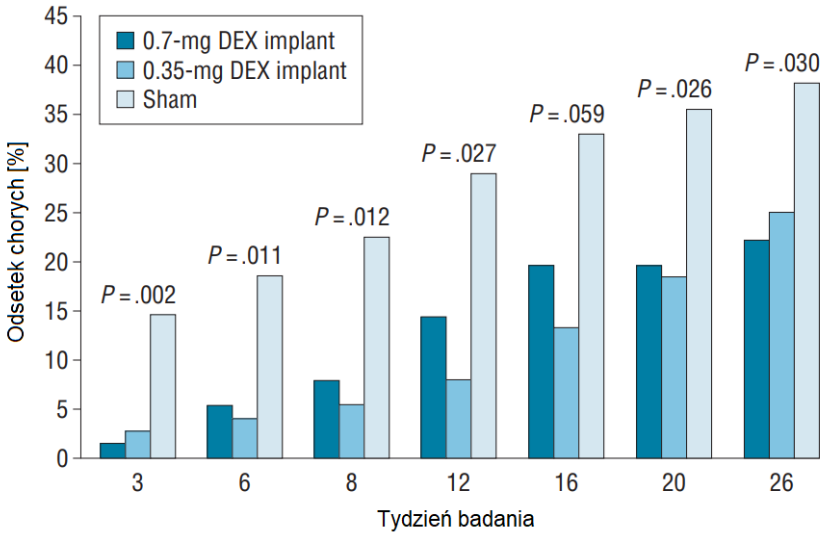
3.17.4. Zmiana ciśnienia śródgałkowego

W badaniu *HURON* w ocenie bezpieczeństwa wzięto również pod uwagę wyniki dotyczące zmian ciśnienia śródgałkowego oraz konieczność stosowania terapii ratunkowej.

3.17.4.1. Leczenie ratunkowe

W 3. tygodniu badania istotnie statystycznie więcej chorych w grupie SoC wymagało zastosowania leczenia ratunkowego (14,5%) niż w grupie leczonej DEX (1,3%). Do 26. tygodnia obserwowano stały wzrost odsetka chorych wymagających leczenia ratunkowego, należy jednak zaznaczyć, że przez cały okres badania większy odsetek chorych, którzy otrzymali wstrzyknięcie pozorowane + SoC wymagał tego leczenia w porównaniu z grupą leczoną implantem zawierającym 0,7 mg DEX, co przedstawia Rysunek 23.

Rysunek 23.
Odsetek chorych wymagających podania leczenia ratunkowego



Źródło: *Lowder 2011*

W 8. tygodniu badania 22,4% chorych w grupie SoC w porównaniu do 7,8% w grupie DEX wymagało podania leczenia ratunkowego. W 26. tygodniu badania odsetek chorych w grupie otrzymującej 0,7 mg DEX, wymagających zastosowania leczenia ratunkowego wynosił 22,1%. Z kolei w grupie leczenia pozorowanego odsetek ten wynosił 38,2%. Różnica między grupami była istotna statystycznie zarówno w 8. jak i 26. tygodniu.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 45.
Częstość podania leczenia ratunkowego

Badanie	OBS	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Leczenie ratunkowe									
HURON (EMA 2011)	8. tyg.	6 (7,8)*	77	17 (22,4)*	76	0,29 (0,11; 0,79)	-0,15 (-0,26; -0,03)	7 (4; 34)	TAK p=0,012
	26. tyg.	17 (22,1)*		29 (38,2)*		0,46 (0,23; 0,93)	-0,16 (-0,30; -0,02)	7 (4; 50)	TAK p=0,003

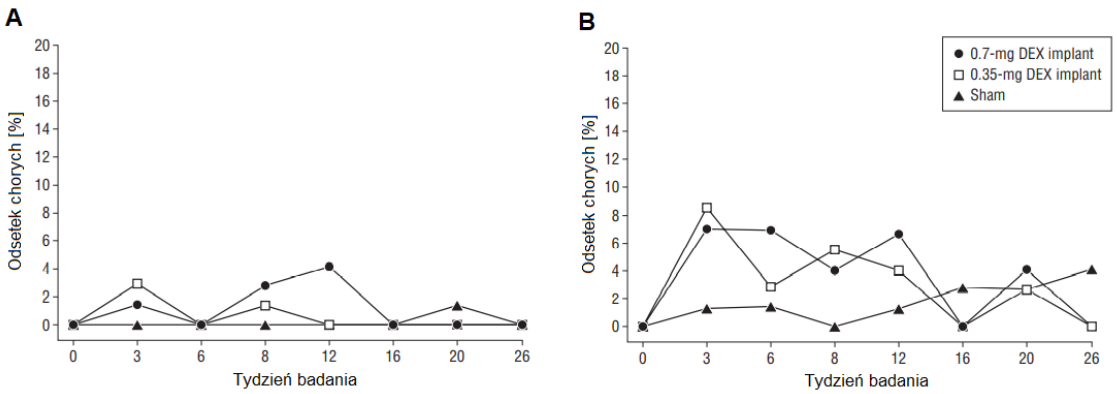
*wartości obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji *EMA 2011*

3.17.4.2. Częstość występowania podwyższonego ciśnienia śródgałkowego

Na rysunku poniżej przedstawiono odsetek chorych, u których stwierdzono IOP ≥35 mm Hg (wykres A) lub IOP≥25 mm Hg (wykres B). Warto zwrócić uwagę, że w 26. tygodniu badania w grupie DEX u żadnego chorego nie odnotowano ciśnienia 25 mm Hg lub wyższego. Ogólnie we wszystkich grupach terapeutycznych i podczas wszystkich wizyt w ramach badania, mniej niż 5% chorych miało wartość ciśnienia śródgałkowego 35 mmHg lub wyższe, a mniej niż 10% miało 25 mm Hg lub wyższe.

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 24.
Częstość występowania podwyższonego IOP



Źródło: *Lowder 2011*
Wykres A – odsetek oczu z IOP ≥35 mm Hg; wykres B – odsetek oczu z IOP ≥25 mm Hg.

Jak wskazano w dokumencie *EMA 2011* w grupie DEX częstość występowania IOP ≥25 mm Hg osiągnęła maksimum w 3 tygodniu (7,1% vs 1,4% w grupie SoC), podczas gdy IOP ≥35 mm g osiągnęło maksimum w 12 tygodniu (4,1% vs 0% w SoC). Do 26 tygodnia

żaden chory w grupie DEX nie doświadczył IOP ≥25 mm Hg, podczas gdy 4,2% chorych w grupie SoC IOP ≥ 25 mmHg.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 46.
Częstość występowania zmiany ciśnienia śródgałkowego

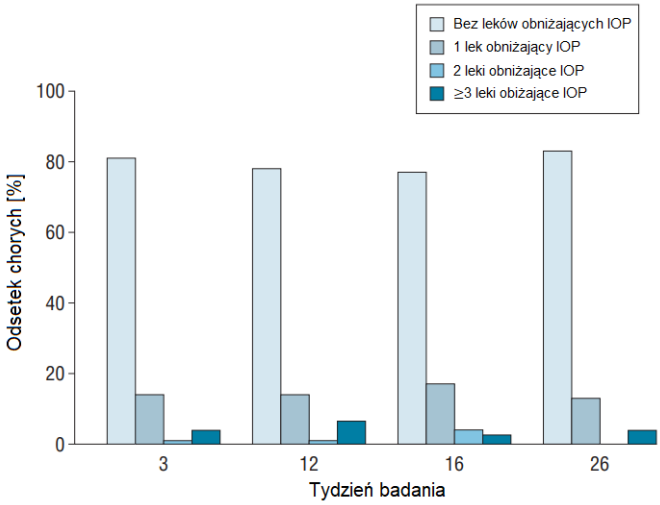
Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX		SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciśnienie śródgałkowe									
HURON (EMA 2011)	8 tyg.	IOP ≥35mmHg	2 (2,7)	73	0 (0,0)	71	7,29 (0,45; 117,72)	0,03 (-0,02; 0,07)	NIE
		IOP ≥25mmHg	3 (4,1)		0 (0,0)		7,39 (0,76; 72,24)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
	26. tyg.	IOP ≥35mmHg	0 (0,0)	74	0 (0,0)	72	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
		IOP ≥25mmHg	0 (0,0)		3 (4,0)		0,13 (0,01; 1,25)	-0,04 (-0,09; 0,01)	NIE

3.17.4.3. Stosowanie leków zmniejszających ciśnienie śródgałkowe

Większość chorych była leczona tylko 1 produktem leczniczym obniżającym ciśnienie śródgałkowe. Mniej niż 8% chorych podczas każdej wizyty wymagało więcej niż 1 leku. Należy podkreślić, że zdecydowana większość chorych leczonych implantem DEX w dawce 700 µg nie wymagała stosowania żadnego leku obniżającego IOP (ok. 80 %).

Szczegóły przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 25.
Konieczność stosowania leków obniżających IOP



Źródło: *Lowder 2011*

3.18. Ocena bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego

W badaniu *Pohlmann 2018* podano wyłącznie częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych w obrębie oka. Częstość wykonywania operacji zaćmy wyniosła prawie 75%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych w obrębie oka

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	DEX	
			n (%)	N
Zabiegi w obrębie oka				
Pohlmann 2018	22 mies. (zakres: 6; 44)	Operacja zaćmy	59 (74,7)	79*

*liczba oczu z soczewką fakijną na początku badania

3.19. Ocena bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu na podstawie badań obserwacyjnych

Ocenę skuteczności praktycznej implantu Ozurdex® (deksametazon w postaci implantu) przeprowadzono na podstawie wyników 5 jednoramiennych badań obserwacyjnych:

- badanie ***Wallsh 2020***;
- badanie ***Teja 2019***;
- badanie ***Hasanreisoğlu 2019***;
- badanie ***Tufail 2018***;
- badanie ***Pleyer 2014***.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI)
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE);
- zdarzenia niepożądane (AE);
- zabieg chirurgiczny;
- wyniki dotyczące ciśnienia śródgałkowego.

Dane z poszczególnych badań, z uwagi na odmienną metodykę, przedstawiono w osobnych rozdziałach.

3.19.1. Ocena bezpieczeństwa implantu DEX na podstawie badania *Wallsh 2020*

3.19.1.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Wallsh 2020* najczęściej obserwowanym zaburzeniem w obrębie oka była progresja zaćmy. Należy jednak podkreślić, że zdarzenie to odnotowano u 25 z 30 chorych z soczewką fakijną na początku badania.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 48.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX	
			n (%)	N
Zaburzenia w obrębie oka				
Wallsh 2020	564,4±52,5 dnia*	Zapalenie wnętrza gałki ocznej	3 (1,9)	154**
		Przemieszczenie implantu do przedniej komory oka	2 (1,3)	
		Krwotok do ciała szklistego	1 (0,6)	
		Progresja zaćmy	25 (83,3)	30***

*długość leczenia w grupie ZBN; w publikacji nie określono średniego okresu obserwacji dla chorych na ZBN
**liczba oczu
***liczba oczu z soczewką fakijną na początku badania

3.19.1.2. Zabiegi chirurgiczne

W badaniu *Wallsh 2020* wykonane zabiegi chirurgiczne obejmowały operację zaćmy u ok. 77% chorych oraz chirurgię filtracyjną z powodu jaskry u ok. 12% chorych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Częstość wykonywania zabiegów w obrębie oka

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	DEX	
			n (%)	N
Zabiegi w obrębie oka				
Wallsh 2020	564,4±52,5 dnia*	Operacja zaćmy	23 (76,7)^	30***

		Chirurgia filtracyjna z powodu jaskry (ang. *incisional glaucoma surgery*)	18 (11,7)	154**

*długość leczenia w grupie ZBN; w publikacji nie określono średniego okresu obserwacji dla chorych na ZBN
**liczba oczu
***liczba oczu z soczewką fakijną na początku badania
^w publikacji podano odsetek 79,3%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.19.1.3. Wartość ciśnienia śródgałkowego

W badaniu *Wallsh 2020* początkowa wartość ciśnienia śródgałkowego wynosiła 14,7 mm Hg, natomiast pod koniec okresu obserwacji wzrosła do wartości 15,3 mm Hg.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50.
Wartość ciśnienia śródgałkowego

Badanie	OBS	Populacja	DEX	
			Średnia (SEM)	N^
Ciśnienie śródgałkowe [mm Hg]				
Wallsh 2020	BL*	Chorzy na ZBN	14,7 (0,3)	154
	564,4±52,5 dnia**		15,3 (0,4)	

*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*)
**długość leczenia w grupie ZBN; w publikacji nie określono średniego okresu obserwacji dla chorych na ZBN
^liczba oczu

3.19.2. Ocena bezpieczeństwa implantu DEX na podstawie badania *Teja 2019*

3.19.2.1. Zdarzenia niepożądane

W publikacji *Teja 2019* podano ogólną informację, że implant DEX był dobrze tolerowany, a zdarzenia niepożądane odnotowano u mniej niż połowu chorych. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym było podwyższone IOP, które wymagało miejscowego stosowania leków obniżających IOP, odnotowano je u 29,2% chorych z nieinfekcyjnym ZBN części tylnej. W u tych chorych wzrost IOP, wymagający podania leków obniżających IOP, wystąpił przed wizytą w 2. miesiącu.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 51.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX	
			n (%)	N*
Zaburzenia w obrębie oka				
Teja 2019	6 mies.	Zwiększone IOP	7 (29,2)	24

*liczba oczu

3.19.2.2. Wartość ciśnienia śródgałkowego

W badaniu *Teja 2019* początkowa wartość ciśnienia śródgałkowego wynosiła 15,70 mm Hg, natomiast pod koniec okresu obserwacji zmniejszyła się do wartości 13,45 mm Hg.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 52.
Wartość ciśnienia śródgałkowego

Badanie	OBS	Populacja	DEX	
			Średnia (SD)	N**
Ciśnienie śródgałkowe [mm Hg]				
Teja 2019	BL*	Chorzy na ZBN	15,70 (b/d)	24
	6 mies.		13,45 (b/d)	

*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*)
**liczba oczu

3.19.3. Ocena bezpieczeństwa implantu DEX na podstawie badania *Hasanreisoğlu 2019*

3.19.3.1. Wartość ciśnienia śródgałkowego

W badaniu *Hasanreisoğlu 2019* odnotowano nieistotną statystycznie zmianę ciśnienia śródgałkowego z 14,2 mm Hg na 15,4 mm Hg u chorych leczonych 1 implantem DEX, z 14,6 mm Hg na 14,25 mm Hg u chorych leczonych 2 implantami DEX oraz z 15,6 mm Hg na 16 mm Hg u chorych leczonych 3 implantami DEX po 6 miesiącach obserwacji.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 53.
Wartość ciśnienia śródgałkowego

Badanie	OBS	Populacja	DEX		IS**
			Średnia (SD)	N	
Ciśnienie śródgałkowe [mm Hg]					
	BL*	Chorzy z 1 implantem DEX	14,2 (2,5)	62^	p=0,848

Badanie	OBS	Populacja	DEX		IS**
			Średnia (SD)	N	
Hasanreisoğlu 2019	6 mies.		15,4 (3,8)	52^	
	BL*	Chorzy z 2 implantami DEX	14,6 (2,5)	22^	p=0,820
	6 mies.		14,25 (3,6)		
	BL*	Chorzy z 3 implantami DEX	15,6 (2)	3^	p=0,655
	6 mies.		16 (2)		

*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*)
**istotność podana w publikacji (zmiana względem wartości początkowej)
^liczba oczu

3.19.4. Ocena bezpieczeństwa implantu DEX na podstawie badania *Tufail 2018*

3.19.4.1. Zgony

W badaniu *Tufail 2018* w grupie chorych na ZBN odnotowano wystąpienie 1 zgonu, nie podano natomiast informacji, jaka była jego przyczyna.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 54.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	DEX	
			n (%)	N*
Zgony ogółem				
Tufail 2018	24 mies.	Zgony ogółem	1 (0,7)	151

*liczba chorych

3.19.4.2. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania odnotowano jedynie w publikacji *Tufail 2018*. W badaniu tym raportowano zdarzenia niepożądane zarówno o nasileniu ciężkim jak i dowolnym. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania o nasileniu ciężkim należały powstawanie i progresja zaćmy.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 55.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Nasilenie	DEX	
				n (%)	N
Tufail 2018	24 mies.	AESI w obrębie oka ogółem	Ciężkie	9 (4,6)	197*
		Progresja zaćmy	Ciężkie	6 (6,0)	100**
			Dowolne	23 (23,0)	
		Powstanie zaćmy	Ciężkie	2 (2,0)	
			Dowolne	16 (16,0)	
		Przemieszczenie implantu	Ciężkie	1 (0,5)	197*
			Dowolne	2 (1,0)	
		Zwiększone IOP***	Ciężkie	1 (0,5)	
			Dowolne	28 (14,2)	
		Krwotok do ciała szklistego	Dowolne	4 (2,0)	
		Nadciśnienie oczne		3 (1,5)	
		Hipotonia		1 (0,5)	
		Jaskra		1 (0,5)	
		Zapalenie wnętrza gałki ocznej (niezakaźne)		1 (0,5)	

*liczba oczu
**liczba oczu z soczewką fakijną na początku badania
***u chorego na ZBN po 85 dniach od podania implantu odnotowano IOP wynoszące 50 mm Hg. Zwiększenie IOP uznano za potencjalnie związane z leczeniem DEX. Chory rozpoczął leczenie doustnymi i miejscowymi lekami obniżającymi ciśnienie śródgałkowe. Ciśnienie śródgałkowe w badanym oku obniżyło się do 20 mm Hg, nie stwierdzono powikłań

3.19.4.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowano jedynie w publikacji *Tufail 2018*. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należy zaliczyć zaburzenia w obrębie oka ogółem, zaburzenia inne niż zaburzenia w obrębie oka ogółem oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	DEX	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
Tufail 2018	24 mies.	SAE inne niż zaburzenia w obrębie oka ogółem	8 (5,3)	151*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	DEX	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
Tufail 2018	24 mies.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	4 (2,6)	151*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Tufail 2018	24 mies.	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	1 (0,7)	151*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Tufail 2018	24 mies.	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	2 (1,3)	151*
Zaburzenia układu nerwowego				
Tufail 2018	24 mies.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	1 (0,7)	151*
Zaburzenia w obrębie oka				
Tufail 2018	24 mies.	SAE w obrębie oka ogółem	12 (6,1)	197**
		Uraz oka^	1 (0,5)	100***
		Zwłóknienie plamki	1 (0,5)	
		Zaćma	1 (0,5)	
Zaburzenia serca				
Tufail 2018	24 mies.	Zaburzenia serca ogółem	1 (0,7)	151*
Zaburzenia żołądka i jelit				
Tufail 2018	24 mies.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	2 (1,3)	151*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Tufail 2018	24 mies.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	1 (0,7)	151*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Tufail 2018	24 mies.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	1 (0,7)	151*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Tufail 2018	24 mies.	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	1 (0,7)	151*

*liczba chorych
**liczba oczu
***liczba oczu z soczewką fakijną na początku badania
^urazowe uszkodzenie oka niezwiązane z wstrzyknięciem implantu DEX

3.19.4.4. Zabiegi chirurgiczne

W badaniu *Tufail 2018* ogółem u 38,6% chorych przeprowadzono zabieg w obrębie oka inny niż wstrzyknięcie implantu DEX. Najczęściej wykonywanym zabiegiem była operacja zaćmy (u 25% chorych).

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57.
Częstość wykonywania zabiegów w obrębie oka

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	DEX	
			n (%)	N
Zabiegi w obrębie oka				
Tufail 2018	24 mies.	Dowolny zabieg w obrębie oka (inny niż wstrzyknięcie implantu DEX)	76 (38,6)	197*
		Operacja zaćmy	25 (25,0)	100**
		Wszczepienie soczewki wewnątrzgałkowej (implant)	12 (12,0)	100**
		Implantacja urządzenia dostarczającego lek	10 (5,1)	197*
		Ekstrakcja soczewki	8 (8,0)	100**
		Kapsulotomia soczewki	4 (2,0)	197*
		Koagulacja laserowa siatkówki	4 (2,0)	
		Laserowa chirurgia oka	4 (2,0)	
		Witrektomia	4 (2,0)	
		Wstrzyknięcie wewnątrzgałkowe	3 (1,5)	
		Irydotomia	1 (0,5)	
		Operacja oka	1 (0,5)	
		Wewnętrzny peeling ograniczający membranę	1 (0,5)	

*liczba oczu
**liczba oczu z soczewką fakijną na początku badania

3.19.5. Ocena bezpieczeństwa implantu DEX na podstawie badania *Pleyer 2014*

3.19.5.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Pleyer 2014* wskazano, że nagłe zdarzenia niepożądane w obrębie oka obejmowały u kilku chorych krwotok spojówkowy, który ustąpił w czasie kilku dni. U jednego chorego otrzymującego leki przeciwzakrzepowe wystąpiło ostre krwawienie do ciała szklistego o łagodnym nasileniu, które ustąpiło w czasie 4 tygodni bez wpływu na funkcję widzenia. Nie zgłoszono żadnego przypadku zapalenia wnętrza gałki ocznej ani zapalenia błony naczyniowej oka związanego z implantem.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 58.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DEX	
			n (%)	N
Zaburzenia w obrębie oka				
Pleyer 2014	24 tyg.	Krwotok do ciała szklistego	1 (1,2)	84*
		Progresja zaćmy	2 (4,1)	49**
		Zaćma podtorebkowa o łagodnym nasileniu	7 (14,3)	

*liczba oczu
**liczba oczu z soczewką fakijną na początku badania

3.19.5.2. Częstość występowania zwiększonego ciśnienia śródgałkowego

W badaniu *Pleyer 2014* wartość ciśnienia śródgałkowego u żadnego chorego nie była wyższa niż 21 mm Hg. We wszystkich punktach czasowych i podczas wszystkich wizyt w ramach badania, u 3 chorych (3,6%) stwierdzono IOP ≥ 35 mm Hg, a u 13 (15,5%) IOP ≥ 25 mm Hg, przy czym jak podkreślili autorzy, najbardziej znaczący wzrost IOP zaobserwowano w 4 tygodniu.

Tabela 59.
Częstość występowania zwiększonego ciśnienia śródgałkowego

Badanie	OBS	Populacja	DEX	
			n (%)	N*
Ciśnienie śródgałkowe ≥35 mm Hg				
Pleyer 2014	24 tyg.	Ogółem	3 (3,6%)	84
Ciśnienie śródgałkowe ≥25 mm Hg				
Pleyer 2014	24 tyg.	Ogółem	13 (15,5)	84

*liczba oczu

3.20. Ocena bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu w populacji chorych na ZBN (części pośredniej, tylnej i całej błony naczyniowej) na podstawie badań wtórnych

3.20.1. Ocena bezpieczeństwa DEX względem ITA na podstawie metaanalizy

W przypadku oceny bezpieczeństwa DEX względem ITA na podstawie metaanalizy dostępne były wyniki porównania dla dwóch punktów końcowych: częstości występowania zaćmy oraz stosowania leków obniżających ciśnienie śródgałkowe.

Na podstawie metaanalizy sieciowej wskazano, że po 6 miesiącach terapii łączony (ang. *pooled*) RR wraz z 95% CI wyniósł 0,98 (0,07; 13,97) w przypadku częstości występowania zaćmy. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między DEX a ITA. W przypadku oceny częstości stosowania leków obniżających IOP u chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka łączony RR wraz z 95% CI wyniósł 1,80 (0,90; 3,63). Dla tego punktu końcowego wartość p nie była dostępna, jednak ponieważ przedział ufności zawiera 1 wynik nie jest istotny statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60.
Ocena bezpieczeństwa DEX względem ITA na podstawie metaanalizy

Terapia 1	Terapia 2	Liczba porównań	Metaanaliza w parach	Metaanaliza sieciowa		IS
			RR (95% CI)	Korzystny efekt (ang. *favors*)	Łączony RR (95% CI)	
Częstość występowania zaćmy (DEX 6 miesięcy vs. ITA 6 miesięcy)						
ITA (4 mg)	DEX (0,7 mg)	1	0,01 (0,00; 2,72×10^{7})	ITA (4 mg)	0,98 (0,07; 13,97)	p=0,69
Stosowanie leków obniżających ciśnienie śródgałkowe (DEX 6 miesięcy vs. ITA 6 miesięcy)						
DEX (0,7 mg)	ITA (4 mg)	1	1,80 (1,34; 2,42)	ITA (4 mg)	1,80 (0,90; 3,63)	Nie dostępne

Źródło: *Liao 2022*

W publikacji *Liao 2022* przedstawiono również prawdopodobieństwo bycia w rankingu bezpieczeństwa na jednej z 5 pozycji.

Prawdopodobieństwo, że implant DEX zajmuje pierwsze, drugie, trzecie, czwarte i piąte miejsce pod względem najmniejszego ryzyka wystąpienia zaćmy po 6 miesiącach wynosi odpowiednio 8%, 14%, 24, 29% i 25%. Dla ITA prawdopodobieństwo to wynosi odpowiednio 18%, 16%, 15%, 18% i 33%.

Z kolei prawdopodobieństwo, że implant DEX zajmuje pierwsze, drugie, trzecie, czwarte i piąte miejsce pod względem najmniejszego ryzyka wzrostu IOP po 6 miesiącach wynosi odpowiednio 2%, 59%, 31%, 4% i 3%. Dla ITA prawdopodobieństwo to wynosi odpowiednio 90%, 7%, 2%, 1% i 1%.

Prawdopodobieństwo bycia na pierwszym miejscu pod względem najmniejszego ryzyka wystąpienia zaćmy oraz wzrostu IOP po 6 miesiącach jest większe dla ITA. Należy jednak podkreślić, że różnice między DEX a ITA dla tych punktów końcowych nie były istotne statystycznie, co opisano powyżej.

Szczegóły dotyczące rankingu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61.
Ranking prawdopodobieństw

Interwencja	Prawdopodobieństwo zależnie od rangi				
	1	2	3	4	5
Ryzyko wystąpienia zaćmy (DEX 6 miesięcy vs. ITA 6 miesięcy)					
DEX (0,7 mg)	0,08	0,14	0,24	0,29	0,25
ITA (4 mg)	0,18	0,16	0,15	0,18	0,33
Ryzyko wzrostu IOP (DEX 6 miesięcy vs. ITA 6 miesięcy)					
DEX (0,7 mg)	0,02	0,59	0,31	0,04	0,03
ITA (4 mg)	0,90	0,07	0,02	0,01	0,01

Źródło: *Liao 2022*

3.20.2. Ocena bezpieczeństwa DEX na podstawie przeglądu systematycznego *Saincher 2020*

3.20.2.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W przeglądzie *Saincher 2020* wskazano, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi[28] były krwotok podspojówkowy oraz zmętnienie podtorebkowe w części tylnej i zaćma odpowiednio 24 przypadki (5,4%) oraz 47 przypadków (11,0%). Ponadto wskazano, że 10 chorych (2,3%) skarżyło się na dyskomfort w oku a 9 chorych (2,0%) odczuwało ból oka. Hipotonię stwierdzono w 8 przypadkach (1,8%), natomiast zdarzenia obejmujące zapalenie tęczówki, przemieszczenie implantu DEX do komory przedniej i krwotok do ciała szklistego wystąpiły z częstością po siedem przypadków (1,6%) każde. Stwierdzono także po dwa przypadki (0,5%) zapalenia wnętrza gałki ocznej, odwarstwienia siatkówki i obrzęku plamki. W przeglądzie wskazano, że Bratton i wsp. udokumentowali migrację implantu DEX do komory przedniej oraz obecność tylnych zmętnień podtorebkowych, z kolei w 4 badaniach (Cao i wsp., Bansal i wsp., Latronico i wsp. oraz Habot-Wilner i wsp.) nie wykazano wystąpienia żadnych zdarzeń niepożądanych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Zgłoszone AE	Liczba AE	Łączna liczba oczu oceniana w badaniach
Zmętnienie podtorebkowe w części tylnej	47	426
Krwotok podspojówkowy	24	441
Dyskomfort w oku	10	441
Ból w oku	9	441
Hipotonia	8	441
Krwotok do ciała szklistego	7	441
Przemieszczenie implantu do komory przedniej oka	7	426
Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego	7	441
Odwarstwienie siatkówki	2	441

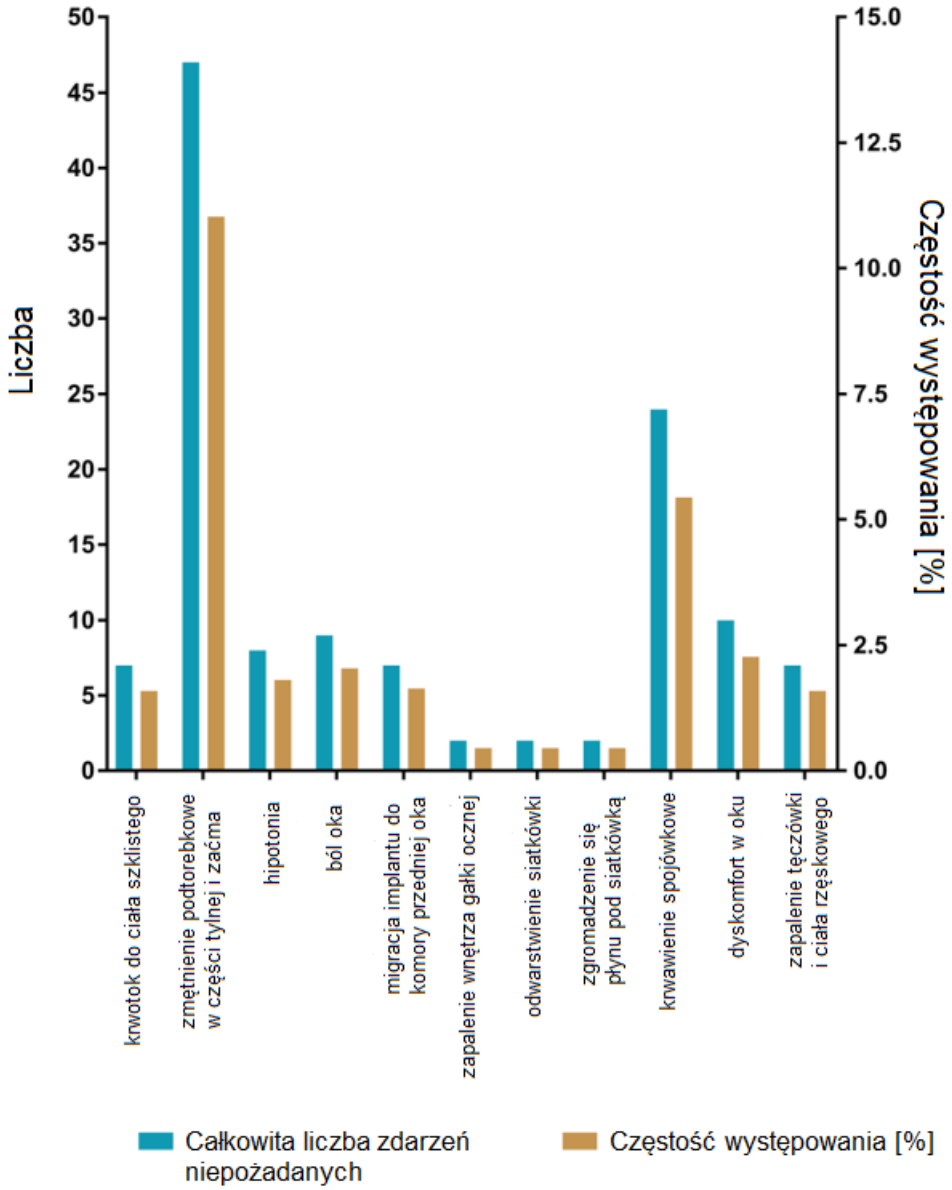
[28] W treści publikacji autorzy opisują częstość występowanie zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*), natomiast w tabeli zamieszczonej w suplemencie te same punkty końcowe opisane zostały jako działania niepożądane (ang. *adverse effects*). Podobnie jest w przypadku rysunku przedstawiającego częstość występowania poszczególnych AE, podpis pod rysunkiem wskazuje na zdarzenia a podpis nad wykresem na działania niepożądane. Przyczyna rozbieżności nie jest znana, natomiast w raporcie przyjęto, że opisano zdarzenia niepożądane gdyż w treści publikacji na nie wskazano jednoznacznie, że te zdarzenia były związane z leczeniem.

Zgromadzenie się płynu pod siatkówką	2	441
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	2	441

Źródło: *Saincher 2020*

Na rysunku poniżej przedstawiono dodatkowo sumaryczną liczbę raportowanych zdarzeń niepożądanych z 20 badań analizowanych w przeglądzie.

Rysunek 26.
Częstość występowania i liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych



Źródło: *Saincher 2020*

3.20.2.2. Ciśnienie wewnątrzgałkowe

W przeglądzie przedstawiono dane z 20 badań. Podwyższenie IOP o ≥ 25 mmHg w dowolnym momencie badania zostało zdefiniowane jako zdarzenie niepożądane. Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych dotyczących ciśnienia wewnątrzgałkowego we wszystkich 20 badaniach wyniosła 91 (20,6%).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62.
Częstość występowania podwyższonego IOP

Badanie	Liczba oczu z podwyższonym IOP	Łączna liczba oczu oceniana w badaniach
Zarranz ventura et al.	18	82
Cao et al.	6	27
Tomkins-Nertzer et al.	7	38
adan et al.	8	17
lowder et al.	6	82
Jaffe et al.	0	2
Lam et al.	4	23
Misserochi et al.	3	12
Pelegrin et al.	20	42
Ryder et al. 2015	4	20
Bansal et al.	4	30
Lei et Lam. 2015	0	3
Bratton et al.	5	15
Bourgalt et al.	0	2
Latronico et al.	1	2
Taylor et al.	4	14
Ragam et al.	0	12
Myung et al.	0	6
Habot Wilner et al.	0	1
Arcuine et al.	1	11
Łącznie	**91**	**441**

Źródło: *Saincher 2020*

3.21. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie dokumentu opublikowanego przez EMA w 2011 roku. Jak wskazano w dokumencie *Assesment report*, produkt leczniczy Ozurdex® uzyskał pozytywną opinię Europejskiej Agencji Leków i został zatwierdzony przez Komisję Europejską w dniu 27 lipca 2010 r. do leczenia dorosłych chorych z obrzękiem plamki po BRVO lub CRVO. Podmiot odpowiedzialny wystąpił następnie o rozszerzenie wskazań o chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka [EMA 2011].

Zapalenie błony naczyniowej oka jest stanem chorobowym obejmującym jedną z trzech części błony naczyniowej – tęczówkę, ciało rzęskowe i naczyniówkę lub wszystkie jej części. W wielu przypadkach stwierdza się obustronny stan zapalny oczu, a objawy mogą obejmować pogorszenie widzenia, ból oka, zaczerwienienie oka, łzawienie, zez i/lub leukokorię. Zapalenie błony naczyniowej oka i powikłania wynikające z choroby są piątą najczęstszą przyczyną utraty wzroku w krajach rozwiniętych, stanowiąc około 10% wszystkich przypadków całkowitej ślepoty. Chociaż przyczyna zapalenia może czasami być związana z chorobami ogólnoustrojowymi lub reakcją na leki ogólnoustrojowe, przyczyna zapalenia błony naczyniowej oka jest nieznana w około 35% do 57% wszystkich przypadków zapalenia błony naczyniowej oka. Zapalenie błony naczyniowej oka obejmujące część tylną nie jest stanem zagrażającym życiu, jest natomiast przewlekłą wyniszczającą chorobą, z wysokim ryzykiem trwałej utraty wzroku. Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej na ogół nie reaguje na leczenie miejscowe. Wstępne leczenie zapalenia błony naczyniowej oka obejmuje zwykle obserwację chorego lub okołooczne bądź dooczne podanie glikokortykoidów [EMA 2011].

Korzyści wynikające ze stosowania implantu Ozurdex®

Zasadność stosowania implantu Ozurdex® w leczeniu dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającego się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej potwierdzono w oparciu o wyniki wieloośrodkowego, 8-tygodniowego, randomizowanego badania fazy III z 18-tygodniowym przedłużeniem, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo deksametazonu w dawce 700 µg i 350 µg w postaci implantu podawanego do ciała szklistego z zabiegiem pozorowanym. Wykazano, że deksametazon jest skuteczny w leczeniu zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka. Wyniki grupy chorych, którym podano implant 700 µg i 350 µg były statystycznie istotnie lepsze od wyników w grupie, która otrzymała zabieg pozorowany w populacjach ITT i PP zarówno pod względem pierwszorzędowych jak

i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności. Ponadto, odnotowano lepsze wyniki w grupie 700 µg DEX w porównaniu z grupą 350 µg DEX w przypadku większości punktów końcowych, jednak różnice między grupami nie były istotne statystycznie [EMA 2011].

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zauważył, że zgodnie z danymi dotyczącymi chorych z ciężkim i w wielu przypadkach znanym przebiegiem choroby, ponowne podanie produktu Ozurdex® powinno być uzasadnione w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka o ciężkim stopniu nasilenia. Zaobserwowano, że skuteczność leczenia deksametazonem może zmniejszać się wraz z upływem czasu (po około 6 miesiącach), w związku z tym konieczne może być ponowne podanie implantu. Produkt leczniczy Ozurdex® jest lekiem kortykosteroidowym, z tego względu należy oczekiwać, że skuteczność leczenia obserwowana po podaniu kolejnego implantu będzie porównywalna do tej, uzyskanej po podaniu pierwszego. Pomimo, że dane dotyczące ponownego podania implantu Ozurdex® u chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka nie są dostępne, to wyniki badań chorych na niedrożność żył siatkówki (RVO), włączonych po 6 miesiącach do drugiego otwartego przedłużenia badania, potwierdzają, że korzyści wynikające z powtórnego zastosowania implantu z deksametazonem są zbliżone do efektów leczenia uzyskanych po zastosowaniu pierwszego implantu. Zważywszy na wspólny mechanizm procesu zapalnego w obu stanach chorobowych, w dokumencie *Assesment report* uznano, że podanie drugiego implantu chorym na ZBN przyniesie efekt zbliżony do tego, obserwowanego u chorych na RVO [EMA 2011].

Ryzyko wynikające ze stosowania implantu Ozurdex®

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex®, stosowanego u chorych na zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej oka, był zgodny z obserwowanym w badaniach z udziałem chorych na RVO. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi oczu były zwiększenie IOP, krwotok spojówkowy, ból oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie błony naczyniowej oka, dyskomfort w oku i zaćma, przy czym wszystkie z wyjątkiem bólu oka i zapalenia błony naczyniowej oka były częściej zgłaszane w grupie, której podano implant zawierający 700 µg deksametazonu w porównaniu z grupą, która otrzymała wstrzyknięcie pozorowane. Porównanie dwóch dawek deksametazonu wykazało, że implant z niższą dawką (350 µg) wykazał nieznacznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż implant z wysoką dawką (700 µg), stwierdzono, że częstość występowania najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w grupie DEX 350 µg była mniejsza niż w grupie DEX 700 µg. Z drugiej strony, w grupie leczonej wyższą dawką zaobserwowano, że zdarzenia niepożądane, które stanowią częste powikłania zapalenia błony naczyniowej oka, tj. obniżona ostrość

wzroku i obrzęk plamki występowały z mniejszą częstością w porównaniu z grupą leczoną niższą dawką lub otrzymującą wstrzyknięcie pozorowane [EMA 2011].

W dokumencie *EMA 2011* wskazano, że istnieje niepewność dotycząca bezpieczeństwa wielokrotnego stosowania implantu Ozurdex®. Komitet CHMP zwrócił uwagę, że dla populacji chorych na zapalenie tylnego odcina błony naczyniowej oka, dostępne są ograniczone dane dotyczące wyników bezpieczeństwa, które obejmują okres obserwacji wynoszący jedynie 6 miesięcy. W dokumencie wskazano, że długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa implantu zawierającego deksametazon zostały oparte na badaniu dla aktualnie zatwierdzonego wskazania, tj. obrzęku plamki w przebiegu RVO, oraz trwających badaniach dotyczących cukrzycowego obrzęku plamki. Komitet CHMP uznał, że profil bezpieczeństwa wielokrotnego stosowania steroidów prawdopodobnie będzie spójny we wszystkich trzech wskazaniach, ponieważ zarówno w ZBN, RVO jak i DME stwierdza się występowanie stanu zapalnego. Co więcej, profil bezpieczeństwa DEX u chorych na ZBN, był, z wyjątkiem zaćmy i krwotoku spojówkowego, zgodny z profilem bezpieczeństwa DEX w badaniu z udziałem chorych na RVO. W związku z powyższym, dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny uznano za istotne dla poparcia pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Ozurdex® u chorych na zapalenie błony naczyniowej oka.

Biorąc pod uwagę fakt, że podanie drugiego implantu może być konieczne u większego odsetka chorych (w przypadku 64% chorych na niezakaźne zapalenie pośredniej części błony naczyniowej oraz 67% chorych na zapalenie tylnej części błony naczyniowej, chorobę sklasyfikowano jako nieaktywną), w dokumencie *EMA 2011* uznano, że dalsze monitorowanie długoterminowego profilu bezpieczeństwa jest kluczowe u chorych wymagających więcej niż 1 implantu. Komitet CHMP wskazał ponadto, na konieczność obserwacji chorych pod względem zdarzeń niepożądanych najczęściej zgłaszanych w czasie pierwszych sześciu miesięcy od podania implantu (np. podwyższone ciśnienie śródgałkowe, zaćma, krwotok spojówkowy) w przypadku wielokrotnego podawania produktu leczniczego Ozurdex® po wprowadzeniu do obrotu. W związku z zaplanowanym długoterminowym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex® podawanego wielokrotnie chorym na RVO, CHMP podkreślił konieczność włączenia podgrupy chorych na ZBN [EMA 2011].

W dokumencie zwrócono uwagę, że obie dawki (350 µg i 700 µg) okazały się bezpieczne i skuteczne, również u chorych o mniejszym nasileniu choroby tj. z wyjściowymi wynikami stopnia zmętnienia ciała szklistego wynoszącymi +1,5 lub +2. Równocześnie podkreślono, że odpowiedź na dawkę 700µg była lepsza pod względem skuteczności w przypadku większości

punktów końcowych i prawie we wszystkich punktach czasowych. Zastosowanie wyższej dawki wiązało się również z wcześniejszym wystąpieniem odpowiedzi i dłuższym czasem działania. Ponadto nie wykazano istotnej różnicy między dwiema dawkami deksametazonu pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak zaćma i podwyższone ciśnienie śródgałkowe, których można byłoby się spodziewać wraz ze wzrostem dawki kortykosteroidów [EMA 2011].

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Ozurdex® u chorych na zapalenie tylnej części błony naczyniowej oka jest pozytywny.

3.22. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozurdex®;
- FDA 2020;
- URPLWMiPB 2018, URPLWMiPB 2019;
- ADRReports 2022;
- WHO UMC 2022.

3.22.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.22.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

W wyniku wstrzyknięcia leku do ciała szklistego, w tym również produktu leczniczego Ozurdex®, może wystąpić wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, zwiększone ciśnienie śródgałkowe (IOP) i odwarstwienie siatkówki. Należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwania. Należy obserwować chorych po wstrzyknięciu leku, w celu wczesnego rozpoczęcia leczenia w przypadku wystąpienia zakażenia lub zwiększonego IOP. Obserwacja może obejmować kontrolę perfuzji tarczy nerwu wzrokowego niezwłocznie po wstrzyknięciu, pomiar IOP w czasie 30 minut po wstrzyknięciu i biomikroskopię od dwóch do siedmiu dni po wstrzyknięciu.

Należy poinformować chorych, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące wystąpienie wewnętrznego zapalenia oka lub któregokolwiek z wymienionych wyżej zdarzeń, np. ból oka, niewyraźne widzenie.

Wszyscy chorzy z rozdarciem tylnej torebki, w tym chorzy z soczewką w tylnej komorze oka (np. po operacji zaćmy) i/lub chorzy z ubytkiem tęczówki łączącym się z komorą ciała szklistego (np. w związku z przebytą irydektomią), z witrektomią w wywiadzie lub bez, są narażeni na migrację implantu do komory przedniej oka. Migracja implantu do komory przedniej oka może spowodować obrzęk rogówki. Utrzymujący się ciężki obrzęk rogówki może doprowadzić do konieczności przeszczepienia rogówki. U wszystkich chorych, z wyjątkiem chorych z przeciwwskazaniami, u których nie należy stosować produktu leczniczego Ozurdex®, produkt ten należy stosować z zachowaniem ostrożności, wyłącznie po przeprowadzeniu uważnej analizy ryzyka i korzyści. Chorych tych należy ściśle obserwować, co umożliwi wczesne rozpoznanie migracji implantu i odpowiednie postępowanie w tym przypadku.

Zastosowanie kortykosteroidów, w tym implantu Ozurdex®, może powodować zaćmę (w tym zaćmę podtorebkową tylną), zwiększenie IOP i jaskrę posteroidową oraz doprowadzić do wtórnych zakażeń oka.

Po pierwszym wstrzyknięciu zachorowalność na zaćmę jest większa u chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej tylnego odcinka oka niż u chorych z niedrożnością gałązki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO). Podczas badań klinicznych dotyczących BRVO lub CRVO wystąpienie zaćmy zgłaszano częściej u chorych z soczewkami fakijnymi, którzy otrzymali drugie wstrzyknięcie. Tylko jeden z 368 chorych wymagał chirurgicznego leczenia zaćmy podczas pierwszego leczenia a trzech z 302 chorych – podczas drugiego. W badaniu dotyczącym nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej tylko jeden z 62 chorych z soczewkami fakijnymi został poddany chirurgicznemu leczeniu zaćmy po jednym wstrzyknięciu.

Częstość występowania wylewu spojówkowego u chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej tylnego odcinka oka wydaje się być większa niż u chorych z DME i BRVO lub CRVO. Może to być związane z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklistego lub ze wspomagającym stosowaniem miejscowych i/lub układowych kortykosteroidowych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W przypadku samoistnego ustąpienia wylewu nie należy stosować żadnego leczenia.

Zgodnie z oczekiwaniami w przypadku leczenia oczu steroidami i wstrzyknięć do ciała szklistego można zaobserwować zwiększenie IOP. Zwiększenie IOP zwykle reaguje na leki zmniejszające IOP. W przypadku większości chorych, u których IOP wzrosło o ≥10 mm Hg w porównaniu do wartości początkowej, wzrost ten nastąpił pomiędzy 45. i 60. dniem po

wstrzyknięciu. Dlatego konieczne jest regularne monitorowanie IOP niezależnie od jego początkowej wartości i wdrożenie odpowiedniego postępowania w przypadku każdego wzrostu ciśnienia po wstrzyknięciu. Chorzy poniżej 45 lat z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością żyły siatkówki lub zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej są bardziej narażeni na wzrost IOP.

Należy zachować ostrożność, stosując kortykosteroidy u chorych z wirusowym zakażeniem oczu (np. opryszczką oczną) w wywiadzie, i nie wolno ich stosować u chorych z aktywną opryszczką oczną.

Bezpieczeństwo i skuteczność podania implantu Ozurdex® jednocześnie do obu oczu nie zostały zbadane. Dlatego nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Ozurdex® u chorych z wtórnym obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością żyły siatkówki ze znacznym niedokrwieniem siatkówki. Dlatego stosowanie implantu Ozurdex® nie jest zalecane.

W badaniach fazy III oceniano ograniczoną liczbę chorych z cukrzycą typu 1. Reakcja tych chorych na produkt Ozurdex® nie odbiegała znacząco od reakcji obserwowanej u biorących udział w tych badaniach chorych z cukrzycą typu 2.

W przypadku niedrożności żył siatkówki leczenie lekiem przeciwzakrzepowym zastosowano u 2% chorych, którzy otrzymali produkt Ozurdex®. Nie zgłoszono u tych chorych żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z krwotokiem. W przypadku DME leczenie przeciwkrzepliwe stosowano u 8% chorych. Częstość występowania krwotocznych zdarzeń niepożądanych u chorych otrzymujących leczenie przeciwkrzepliwe w grupie Ozurdex® i w grupie otrzymującej leczenie pozorowane była podobna (29% wobec 32%). W przypadku chorych nieotrzymujących leczenia przeciwkrzepliwego, 27% chorych leczonych implantem Ozurdex® zgłosiło krwotoczne zdarzenia niepożądane w porównaniu do 20% chorych otrzymujących leczenie pozorowane. Krwotok do ciała szklistego zgłaszano częściej u chorych leczonych produktem leczniczym Ozurdex®, którzy otrzymywali leczenie przeciwkrzepliwe (11%), niż u chorych nieotrzymujących leczenia przeciwkrzepliwego (6%).

Przeciwpłytkowe produkty lecznicze, takie jak klopidogrel, zastosowano na pewnym etapie badań klinicznych u prawie 56% chorych. Wśród chorych otrzymujących jednocześnie lek przeciwpłytkowy, zdarzenia niepożądane związane z krwotokiem zgłaszano u większego

odsetka chorych z wstrzykniętym implantem Ozurdex® (do 29%), niż w grupie otrzymującej leczenie pozorowane (do 23%), niezależnie od wskazania do stosowania i liczby dawek. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym związanym z krwotokiem był wylew spojówkowy (do 24%).

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Ozurdex® u chorych przyjmujących przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe produkty lecznicze.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą być zgłaszane w związku z ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniem kortykosteroidów. Jeśli u chorego występują objawy takie jak zaburzenia ostrości widzenia lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć ocenę w kierunku możliwych przyczyn, które mogą obejmować zaćmę, jaskrę lub rzadkie choroby, takie jak centralna surowicza chorioretinopatia (CSCR), które zgłaszano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Wchłanianie układowe jest minimalne i nie przewiduje się żadnych interakcji.

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały teratogenny wpływ po miejscowym podaniu do oka. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania deksametazonu podanego doszklistkowo u kobiet w okresie ciąży. Długotrwałe ogólnoustrojowe leczenie glikokortykoidami w okresie ciąży zwiększa ryzyko wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu płodu i wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy u noworodka. Dlatego, pomimo przewidywanej bardzo niskiej ekspozycji ogólnoustrojowej na deksametazon po miejscowym podaniu śródgałkowym, produkt leczniczy Ozurdex® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści z leczenia dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Deksametazon przenika do mleka ludzkiego. Nie należy się spodziewać wpływu na organizm dzieci ze względu na drogę podania i uzyskane stężenia układowe. Produkt leczniczy

Ozurdex® nie jest jednak zalecany do stosowania w okresie karmienia piersią bez wyraźnej konieczności.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu deksametazonu na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Implant Ozurdex® może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po podaniu implantu Ozurdex® w postaci wstrzyknięcia do ciała szklistego u chorych może dojść do tymczasowego ograniczenia widzenia. Chorzy ci nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.

3.22.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Zdarzenia niepożądane najczęściej zgłaszane w następstwie leczenia implantem Ozurdex® obejmowały zdarzenia często obserwowane podczas stosowania w leczeniu oczu steroidami lub wstrzyknięciach do ciała szklistego (odpowiednio, zwiększone IOP, powstanie zaćmy i wylew spojówkowy lub do ciała szklistego). Rzadziej zgłaszane, ale poważniejsze zdarzenia niepożądane obejmowały zapalenie wewnętrzne oka, martwicze zapalenie siatkówki, odwarstwienie siatkówki i rozdarcie siatkówki. Nie zidentyfikowano żadnych układowych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem implantu Ozurdex® z wyjątkiem bólu głowy i migreny.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste (≥1/10), częste (≥1/100 do <1/10), niezbyt częste (≥1/1 000 do <1/100) oraz rzadkie (≥1/10 000 do <1/1 000) działania niepożądane, które uznano za związane z leczeniem przy użyciu implantu Ozurdex®, zgłaszane podczas badań klinicznych III fazy (DME, BRVO/CRVO i zapalenie błony naczyniowej) oraz pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych wymieniono w tabeli poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, występujące u chorych leczonych produktem leczniczym Ozurdex® (deksametazon). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 63.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ozurdex®

	Deksametazon	
	Działania niepożądane	**Częstość występowania**
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Często
	Migreny	Rzadko
Zaburzenia w obrębie oka	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe**, zaćma**, wylew spojówkowy*	Bardzo często
	Nadciśnienie oczne, zaćma podtorebkowa, krwotok do ciała szklistego**, zmniejszona ostrość widzenia*, zaburzenia widzenia, odłączenie ciała szklistego*, męty ciała szklistego*, zmętnienie ciała szklistego*, zapalenie powiek, ból oka*, fotopsja*, obrzęk spojówek*, przekrwienie spojówek*	Często
	Martwicze zapalenie siatkówki, wewnętrzne zapalenie oka*, jaskra, odwarstwienie siatkówki*, przetarcie siatkówki*, zmniejszone ciśnienie wewnątrz oka*, zapalenie komory przedniej*, obecność komórek zapalnych i zmętnienie komory przedniej*, nieprawidłowe czucie w oku*, swędzenie powiek, zaczerwienienie twardówki*	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Przemieszczenie implantu* (migracja implantu) z obrzękiem rogówki lub bez, powikłania implantacji powodujące uszkodzenie tkanek oka* (nieprawidłowe umieszczenie implantu)	Rzadko

*działania niepożądane uznane za związane z samym zabiegiem wstrzyknięcia do ciała szklistego (częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych jest proporcjonalna do liczby wstrzykniętych implantów).
**w 24-miesięcznym badaniu obserwacyjnym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w zakresie leczenia obrzęku plamki występującego po niedrożności żył siatkówki oraz nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej tylnego odcinka oka, te zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych, którzy otrzymali >2 wstrzyknięcia w porównaniu do chorych, którzy otrzymali ≤2 wstrzyknięcia; powstanie zaćmy (24,7% wobec 17,7%), progresja zaćmy (32,0% wobec 13,1%), krwotok do ciała szklistego (6,0% wobec 2,0%), zwiększenie IOP (24,0% wobec 16,6%)

3.22.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie błony naczyniowej

Bezpieczeństwo kliniczne podania implantu Ozurdex® u chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającego się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej zostało ocenione w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą ślepej próby bez grupy kontrolnej.

Łącznie 77 chorych zostało losowo przypisanych do grupy otrzymującej implant Ozurdex, a 76 chorych – do grupy otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane. Badanie trwające 26 tygodni ukończyło łącznie 73 chorych (95%) poddanych randomizacji i leczeniu za pomocą implantu Ozurdex®.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w obrębie badanego oka u chorych, którzy otrzymali implant Ozurdex®, był wylew podspojówkowy (30,3%), zwiększone IOP (25,0%) i zaćma (11,8%).

Cukrzycowy obrzęk plamki

Bezpieczeństwo kliniczne implantu Ozurdex® u chorych z cukrzycowym obrzękiem plamki oceniano w dwóch badaniach klinicznych III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane. W obu badaniach łącznie 347 chorych zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej implant Ozurdex®, a 350 chorych do grupy otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane.

Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej na przestrzeni całego badania i dotyczącymi badanego oka u chorych otrzymujących implant Ozurdex® były: zaćma i zwiększone IOP.

W 3-letnich badaniach klinicznych obejmujących chorych na DME, w punkcie początkowym 87% chorych z naturalną soczewką w badanym oku leczonym implantem Ozurdex® miało pewne zmętnienie soczewki / wczesną zaćmę. Częstość występowania wszystkich obserwowanych typów zaćmy (tzn. zaćma korowa, zaćma jądrowa, zaćma cukrzycowa, zaćma podtorebkowa, zaćma soczewkowa) w czasie 3 lat badania u chorych z naturalną soczewką w badanym oku leczonym implantem Ozurdex® wynosiła 68%. 59% chorych z naturalną soczewką w badanym oku wymagało operacyjnego leczenia zaćmy przed wizytą końcową po 3 latach, przy czym większość operacji wykonano w 2. i 3. roku badania.

Niedrożność gałązki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożność żyły środkowej siatkówki (CRVO)

Bezpieczeństwo kliniczne produktu leczniczego Ozurdex® u chorych z obrzękiem plamki spowodowanym BRVO lub CRVO zostało ocenione w dwóch randomizowanych badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane. W dwóch badaniach III fazy uczestniczyło łącznie 427 chorych

przydzielonych losowo do grupy otrzymującej produkt leczniczy Ozurdex® i 426 chorych przydzielonych losowo do grupy kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane.

Łącznie u 47,3% chorych wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych, którzy otrzymali produkt leczniczy OZURDEX®, były zwiększone IOP (24,0%) i wylew spojówkowy (14,7%).

Profil działań niepożądanych analizowany po drugim wstrzyknięciu implantu Ozurdex® u 341 chorych był podobny do profilu po pierwszym wstrzyknięciu. Łącznie u 54% chorych wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Częstość występowania zwiększonego ciśnienia śródgałkowego (24,9%) była zbliżona do obserwowanej po pierwszym wstrzyknięciu i podobnie powróciła do wartości początkowej do dnia 180 fazy prowadzonej metodą otwartej próby. Całkowita częstość występowania zaćmy była wyższa po 1 roku w porównaniu do pierwszych 6 miesięcy.

3.22.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA wydanym w 2020 roku zamieszczono informację, że stosowanie deksametazonu w postaci implantu doszklistkowego u chorych na zapalenie tylnego odcinka oka objawiające się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

Działania związane ze wstrzyknięciem do ciała szklistego

Wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym implantu Ozurdex®, mogą wiązać się z zapaleniem wnętrza gałki ocznej, zapaleniem oka, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz odwarstwieniem siatkówki. Chorych należy regularnie monitorować pod kątem możliwości wystąpienia działań niepożądanych związanych ze wstrzyknięciem do ciała szklistego.

Działania związane ze stosowaniem kortykosteroidów

Stosowanie kortykosteroidów, w tym implantu Ozurdex®, może powodować zaćmę podtorebkową tylną, wzrost ciśnienia śródgałkowego oraz jaskrę. Stosowanie kortykosteroidów może sprzyjać powstawaniu wtórnych infekcji oczu wywołanych przez bakterie, grzyby lub wirusy.

Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów u chorych z opryszczką pospolitą w wywiadzie ze względu na możliwość reaktywacji zakażenia wirusowego.

Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych

Ponieważ badania kliniczne prowadzone są w bardzo zróżnicowanych warunkach, częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych leku nie może być bezpośrednio porównywana z częstością w badaniach klinicznych innego leku i może nie odzwierciedlać częstości obserwowanych w praktyce.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem steroidów oftalmologicznych, w tym implantu Ozurdex® obejmują podwyższone ciśnienie śródgałkowe, które może być związane z uszkodzeniem nerwu wzrokowego, ostrością widzenia i wadami pola widzenia, tworzenie się zaćmy podtorebkowej tylnej, wtórne zakażenie oka wywołane przez patogeny, w tym opryszczkę pospolitą oraz perforację gałki ocznej, w której występuje ścieńczenie rogówki lub twardówki.

Niedrożność żyły siatkówki i zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka

Informacje przedstawione w tabeli poniżej obejmują łączne wyniki trzech 6-miesięcznych randomizowanych badań klinicznych (2 dotyczące niedrożności żyły siatkówki i 1 dotyczące zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej oka).

Tabela 64.
Liczba zarejestrowanych działań niepożądanych występujących u >2% chorych

Działania niepożądane	Ozurdex®		Wstrzyknięcia pozorowane	
	n (%)	N	n (%)	N
Zwiększone IOP	125 (25,2)	497	10 (2,0)	498
Krwotok spojówkowy	108 (21,7)		79 (15,9)	
Ból oka	40 (8,0)		26 (5,2)	
Przekrwienie spojówki	33 (6,6)		27 (5,4)	
Nadciśnienie oczne	23 (4,6)		3 (0,6)	
Zaćma	24 (4,8)		10 (2,0)	
Odwarstwienie ciała szklistego	12 (2,4)		8 (1,6)	
Ból głowy	19 (3,8)		12 (2,4)	

Maksymalna wartość zwiększonego ciśnienia śródgałkowego u chorych z implantem Ozurdex® została osiągnięta po około 8 tygodniach. W początkowym okresie leczenia 3/421

(1%) chorych, którzy otrzymali implant Ozurdex®, wymagało zabiegów chirurgicznych w celu leczenia zwiększonego ciśnienia śródgałkowego.

Po drugim wstrzyknięciu implantu Ozurdex® u chorych, u których konieczne było ponowne podanie, ogólna częstość występowania zaćmy była wyższa po 1 roku.

W 2-letnim badaniu obserwacyjnym wśród chorych, którzy otrzymali >2 wstrzyknięcia, najczęstszym działaniem niepożądanym była zaćma 54% (96 ze 178 oczu z soczewkami fakijnymi na początku badania). Innymi częstymi działaniami niepożądanymi, niezależnie od wyjściowego stanu soczewki, były podwyższone IOP w przypadku 24% oczu (68 z 283 leczonych oczu) i krwotok do ciała szklistego w przypadku 6% oczu (17 z 283 leczonych oczu).

Cukrzycowy obrzęk plamki

W poniższej tabeli przedstawione są dane oparte na połączonych wynikach dwóch 3-letnich randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną placebo, obejmujących chorych z cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej. Wskaźniki przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wynosiły 3% wśród chorych otrzymujących implant Ozurdex® oraz 1% wśród grupy ze wstrzyknięciami pozorowanymi.

Tabela 65.
Działania niepożądane związane z okiem zgłoszone u ≥1% chorych i niezwiązane z okiem zgłoszone u ≥5% chorych

Działania niepożądane		Ozurdex®		Wstrzyknięcia pozorowane	
		n (%)	N	n (%)	N
Związane z okiem	Zaćma[a]	166 (68,3)	243**	49 (21,3)	230**
	Krwotok spojówkowy	73 (22,5)	324	44 (13,4)	328
	Zmniejszona ostrość widzenia	28 (8,6)		13 (4,0)	
	Zapalenie spojówek	19 (5,9)		8 (2,4)	
	Męty w ciele szklistym	16 (4,9)		6 (1,8)	
	Obrzęk spojówek	15 (4,6)		4 (1,2)	
	Suchość oka	15 (4,6)		7 (2,1)	
	Odwarstwienie ciała szklistego	14 (4,3)		8 (2,4)	
	Zmętnienie ciała szklistego	11 (3,4)		3 (0,9)	
	Tętniak siatkówki	10 (3,1)		5 (1,5)	
	Uczucie ciała obcego w oku	7 (2,2)		4 (1,2)	
	Erozja rogówki	7 (2,2)		3 (0,9)	
	Zapalenie rogówki	6 (1,9)		3 (0,9)	

Działania niepożądane		Ozurdex®		Wstrzyknięcia pozorowane	
		n (%)	N	n (%)	N
	Zapalenie komory przedniej oka	6 (1,9)		0 (0,0)	
	Przedarcie siatkówki	5 (1,5)		2 (0,6)	
	Opadanie powieki	5 (1,5)		2 (0,6)	
Niezwiązane z okiem	Nadciśnienie	41 (12,7)		21 (6,4)	
	Zapalenie oskrzeli	15 (4,6)		8 (2,4)	

*obejmuje zaćmę, zaćmę jądrową, zaćmę podtorebkową i soczewkową u chorych z soczewkami fakijnymi na początku badania. Operację zaćmy przeszło 61% chorych z implantem Ozurdex® w porównaniu z 8% chorych z pozorowanym wstrzyknięciem
**243 z 324 chorych przyjmujących implant Ozurdex® posiadało soczewki fakijne na początku badania; 230 z 328 chorych ze wstrzyknięciem pozorowanym posiadało soczewki fakijne na początku badania

Zwiększone ciśnienie śródgałkowe

Wzrost średniego IOP obserwowano w każdym cyklu leczenia, a średnie IOP zazwyczaj powracało do wartości wyjściowej między cyklami leczenia (pod koniec 6-miesięcznego okresu).

Tabela 66.
Podsumowanie działań niepożądanych związanych z podwyższonym IOP

IOP	Ozurdex®		Wstrzyknięcia pozorowane	
	n (%)	N	n (%)	N
Podwyższenie IOP o ≥10 mm Hg od wartości początkowej na dowolnej wizycie	91 (28,1)	324	13 (4,0)	328
IOP ≥30 mm Hg na dowolnej wizycie	50 (15,4)		5 (1,5)	
Zastosowanie jakiegokolwiek leku obniżającego IOP	136 (42,0)		32 (9,9)	
Jakakolwiek interwencja chirurgiczna z powodu podwyższonego IOP*	4 (1,2)		1 (0,3)	

*interwencje chirurgiczne u chorych leczonych DEX obejmowały: trabekulektomię z powodu wzrostu IPO po zastosowaniu steroidów, trabekulektomię z powodu neowaskularyzacji tęczówki, irydotomię laserową i irydektomię chirurgiczną, a u chorych, którzy otrzymali wstrzyknięcie pozorowane – irydotomię laserową

Zaćma i operacja zaćmy

Częstość występowania zaćmy u chorych z fakijnym okiem w badaniu była wyższa w grupie leczonej implantem Ozurdex® (68%) w porównaniu z grupą otrzymującą wstrzyknięcie pozorowane (21%). Mediana czasu zgłaszania zaćmy jako zdarzenia niepożądanego wyniosła około 15 miesięcy w grupie DEX i 12 miesięcy w grupie pozorowanej. Wśród tych chorych

operację zaćmy przeszło 61% chorych leczonych implantem Ozurdex® w porównaniu do 8% chorych po wstrzyknięciu pozorowanym, zazwyczaj między 18. a 39. miesiącem badań.

Wpływ na ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich, kontrolowanych badań dotyczących stosowania implantu Ozurdex® u kobiet w ciąży. Miejscowe podawanie deksametazonu do oka myszom i królikom w okresie organogenezy powodowało rozszczep podniebienia oraz śmierć zarodka i płodu, jak i wady rozwojowe ściany jamy brzusznej/jelit i nerek w dawkach 5 i 4 razy większych niż zalecana dawka podawana do oczu u ludzi. W ogólnej populacji Stanów Zjednoczonych szacowane ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronień w klinicznie rozpoznanych ciążach wynosi odpowiednio od 2 do 4% i od 15 do 20%.

Laktacja

Kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo są obecne w mleku ludzkim i mogą hamować wzrost i zakłócać endogenną produkcję kortykosteroidów lub powodować inne działania niepożądane. Dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem implantu Ozurdex® w okresie laktacji, w tym obecności deksametazonu w mleku ludzkim, wpływu na niemowlęta karmione piersią lub wpływu na produkcję mleka, nie są dostępne. Należy wziąć pod uwagę korzyści rozwojowe i zdrowotne wynikające z karmienia piersią, a także kliniczne zapotrzebowanie matki na implant Ozurdex® oraz wszelkie potencjalne zagrożenia dla dziecka wynikające z jednoczesnego karmienia piersią i stosowania implantu Ozurdex® przez matkę.

Stosowanie u dzieci i osób starszych

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Ozurdex® u dzieci nie zostało ustalone. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie lub skuteczności między chorymi w podeszłym wieku i młodszymi stosującymi produkt leczniczy Ozurdex®.

3.22.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLWMiPB

Na stronie URPLWMiPB odnaleziono dwa dokumenty wydane w 2018 i 2019 roku, dotyczące implantu do ciała szklistego Ozurdex® 700 mikrogramów (deksametazon). Dokumenty dotyczyły wykrycia cząsteczki silikonu podczas kontroli jakości.

W komunikacie z 2018 roku poinformowano o wykryciu podczas rutynowej kontroli przeprowadzonej w ramach procesu wytwarzania, cząsteczek silikonu o średnicy około 300 mikronów we wprowadzonych do obrotu implantach Ozurdex®. Potwierdzono, że cząsteczka silikonu pochodzi z rękawa igły [URPLWMiPB 2018].

Stwierdzono, że wykrytą wadą dotknięte były niektóre serie produktu leczniczego Ozurdex®, które zostały już wprowadzone do obrotu na terenie Unii Europejskiej. W dokumencie zwrócono uwagę, że w większości serii udział wadliwych produktów wynosił od 2 do 4%, ale zgłaszano również przypadki, w których odsetek ten mógł wynosić nawet 22%. Serie produktu leczniczego Ozurdex®, o których wiadomo było, że dotyczył ich ten problem, zostały wycofane z rynku unijnego. Pozostałe serie, w przypadku których dodatkowe testy nie wykazały wady, zostały wycofane z chwilą udostępnienia w każdym kraju nowych zapasów produktu leczniczego Ozurdex® o udowodnionym braku wad [URPLWMiPB 2018].

Autorzy dokumentu podkreślili, że lekarze powinni rozważyć zastosowanie alternatywnych metod leczenia w miarę ich dostępności, do czasu gdy dostępny będzie produkt pozbawiony wad. Podanie produktu leczniczego Ozurdex® jest dopuszczalne jedynie w sytuacji, gdy zastosowanie jakiegokolwiek leku nie jest odpowiednie, biorąc pod uwagę stan zdrowia chorego, a decyzję o jego zastosowaniu powinien podjąć prowadzący okulista, w oparciu o ocenę korzyści wynikających z leczenia implantem Ozurdex®, dodatkowe potencjalne zagrożenia wynikające ze wstrzyknięcia cząsteczki silikonu oraz zagrożenia wynikające z opóźnienia leczenia (w przypadku gdy inne terapie nie są dostępne lub odpowiednie). W przypadku gdy leczenie produktem Ozurdex® jest kontynuowane, konieczne jest regularne monitorowanie stanu zdrowia chorego oraz obserwacja, pod kątem pojawienia się zdarzeń niepożądanych. Wszystkie zdarzenia niepożądane, które zostaną uznane za związane z implantem Ozurdex® należy niezwłocznie zgłaszać [URPLWMiPB 2018].

W opublikowanym dokumencie wskazano, że ryzyko związane ze wstrzyknięciem silikonu wraz z implantem Ozurdex® nie może zostać dokładnie określone z uwagi na brak odpowiednich informacji. Ponadto nie ma możliwości bezpośredniego przełożenia doświadczeń z wstrzykniętymi do oka innymi substancjami zawierającymi silikon na tę sytuację. Równocześnie zwrócono uwagę, że w przypadku niektórych chorych pilna potrzeba zastosowania implantu i korzyści związane z jego wstrzyknięciem może przewyższać ogólne ryzyko, wliczając w to dodatkowe potencjalne ryzyko związane ze wstrzyknięciem cząsteczek silikonu [URPLWMiPB 2018].

Przesłonięcie pola widzenia przez cząsteczkę silikonu

W dokumencie wskazano, że nie oczekuje się, aby cząsteczka silikonu uległa rozpadowi, w związku z czym pozostanie trwale w komorze ciała szklistego, chyba że zostanie usunięta. Cząsteczka ta prawdopodobnie może przemieszczać się w polu widzenia i może zachowywać się w taki sam sposób jak endogenne zmętnienia ciała szklistego (męty) [URPLWMiPB 2018].

Zapalenie wewnątrzgałkowe

U podatnych chorych nie można wykluczyć zapalenia wewnątrzgałkowego i trudno przewidzieć, czy chory zareaguje w ten sposób na cząsteczkę silikonu. Zaleca się monitorowanie chorych otrzymujących produkt leczniczy Ozurdex® w kierunku zapalenia wewnątrzgałkowego podczas rutynowych badań oka przeprowadzanych w regularnych odstępach [URPLWMiPB 2018].

Działania niepożądane ze strony rogówki

U chorych, u których występuje otwór między odcinkiem przednim i tylnym oka (np. po zabiegu kapsulotomii), cząsteczka potencjalnie może przemieścić się do komory przedniej oka. Chodź prawdopodobieństwo jest niskie, nie można wykluczyć takiej możliwości. W związku z tym należy monitorować chorego w kierunku reakcji ze strony rogówki [URPLWMiPB 2018].

W treści komunikatu z 2018 roku zawarto również opis potencjalnych objawów przedmiotowych i podmiotowych, które mogą wystąpić w przypadku podania wadliwego produktu:

- niepoddający się leczeniu lub utrzymujący się stan zapalny u chorych leczonych implantem Ozurdex®, który nie odpowiada zwykłemu przebiegowi choroby zazwyczaj obserwowanemu po podaniu leku do ciała szklistego;
- stale widoczne w polu widzenia gęste męty, obecne przez ponad 12 miesięcy od ostatniego zabiegu z użyciem produktu leczniczego Ozurdex®, których nie przypisuje się podstawowej chorobie oczu;
- jakiekolwiek objawy przedmiotowe wskazujące na reakcje niepożądane ze strony rogówki, powiązane z małym (ok. 300 mikronów) ciałem obcym w komorze przedniej oka, które nie ulega rozpadowi;
- wszelkie przypadki zwiększonego ciśnienia śródgałkowego u chorych, u których w przeszłości, po podaniu produktu leczniczego Ozurdex®, nie występowało zwiększone ciśnienie śródgałkowe;

- zaobserwowanie niebieskiej cząsteczki (ok. 300 mikronów) w ciele szklistym lub komorze przedniej podczas badania [URPLWMiPB 2018, URPLWMiPB 2019].

Jak podano w komunikacie z 2018 roku, analizy bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ozurdex®, przeprowadzane rutynowo przez firmę Allergan, nie wskazują na tendencję w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z obecnością cząsteczki silikonu. Choć w bazie danych EudraVigilance zidentyfikowano kilka zdarzeń niepożądanych dotyczących stanów zapalnych oka, trudno jest je zinterpretować, biorąc pod uwagę możliwość przypisania ich podstawowej chorobie oka. Aktualnie nie ma dowodów wskazujących na powiązanie między występowaniem zapalenia wewnątrzgałkowego i cząsteczką silikonu. Jednak może istnieć zjawisko niedostatecznego zgłaszania takich zdarzeń [URPLWMiPB 2018].

W komunikacie z 2019 roku wykazano, że po przeprowadzeniu przez firmę Allergan szeregu działań zapobiegawczych, na rynek wprowadzono nowe serie produktu leczniczego Ozurdex®. Celem komunikatu było podanie informacji, że na rynek zostały wprowadzone nowe, pozbawione wad serie produktu Ozurdex®, które wyprodukowano z zastosowaniem metod uwzględniających wdrożone działania zapobiegawcze [URPLWMiPB 2019].

3.22.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W *Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ozurdex®, które zostały wskazane w tabeli poniżej. Dane te zbierano do 5 marca 2022 roku. Jak podano na stronie internetowej bazy, zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń w obrębie oka, zgłoszeń związanych z wadliwością produktu oraz urazów, zatruć i powikłań po zabiegach.

Tabela 67.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych implantem Ozurdex®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	464
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3
Zaburzenia układu immunologicznego	6
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5
Zaburzenia psychiczne	15
Zaburzenia układu nerwowego	49
Zaburzenia w obrębie oka	**1 296**
Zaburzenia ucha i błędnika	3
Zaburzenia serca	13
Zaburzenia naczyniowe	27
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	10
Zaburzenia żołądka i jelit	14
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	5
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	7
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	393
Badania diagnostyczne	441
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	**488**
Uwarunkowania społeczne	5
Procedury medyczne i chirurgiczne	28
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. *product issue*)	**558**
Ogółem	2 193

3.22.5. 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 deksametazonu. 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.**

Najczęściej raportowano zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądka i jelit oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych. Należy równocześnie podkreślić, że zdarzenia niepożądane zgłoszone w związku ze stosowaniem deksametazonu, mogą obejmować również inne niż implant doszklistkowy formy podania leku. W związku z tym najczęściej zgłaszane kategorie zaburzeń dla deksametazonu w postaci implantu (dane z bazy ADRReports) nie są spójne z danymi wskazanymi w bazie WHO UMC dla deksametazonu ogółem.

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

Tabela 68.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych deksametazonem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	**14 668**
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5 708
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	10 372
Zaburzenia układu immunologicznego	2 511
Zaburzenia endokrynologiczne	835
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7 462
Zaburzenia psychiczne	6 629
Zaburzenia układu nerwowego	12 277
Zaburzenia w obrębie oka	3 932
Zaburzenia ucha i błędnika	536
Zaburzenia serca	5 192
Zaburzenia naczyniowe	6 746
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	11 697
Zaburzenia żołądka i jelit	**14 644**
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 579
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10 107
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4 985
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3 300
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	385
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	721

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	239
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	**19 878**
Badania diagnostyczne	9 884
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	7 122
Uwarunkowania społeczne	196
Procedury medyczne i chirurgiczne	636
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. *product issue*)	812
Ogółem	88 122

Data wyszukiwania: 10.03.2022 r.

4. Ograniczenia

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

- porównanie skuteczności i bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu do ciała szklistego względem acetonidu triamcynolonu podawanego do ciała szklistego oceniono na podstawie badania *POINT*. Wśród zidentyfikowanych ograniczeń należy wskazać następujące:
  - obecność obrzęku plamki stanowiła kryterium włączenia do badania. W populacji ogólnej u części chorych (22,4%) stwierdzono obustronny obrzęk plamki (43 z 192 chorych), w tym u 15 (23,4%) z 64 chorych w grupie DEX i u 19 (30,2%) z 63 chorych w grupie ITA. Jak wskazano w publikacji chorzy otrzymali przypisaną terapię do odpowiedniego oka, a dodatkowo chorzy z obustronnym obrzękiem plamki otrzymali takie samo leczenie do obu gałek ocznych. Pomimo zapisu w *ChPL Ozurdex®*, mówiącym, że jednoczesne podawanie implantu do obu oczu nie jest zalecane, w badaniu *POINT* chorzy z obustronnym obrzękiem plamki, przydzieleni do grupy DEX otrzymali leczenie do obu oczu. Co więcej, stosowanie implantu DEX do obu oczu było również dozwolone w 4 badaniach obserwacyjnych, opisujących praktykę kliniczną. W niniejszej analizie przyjęto zatem, że istnieje możliwość podania implantu do obojga oczu, przy czym przy zachowaniu założenia, że podanie nie następuje w tym samym czasie. Założenie to, podyktowane jest dużą liczbą badań z rzeczywistej praktyki klinicznej, które wskazują na implantacje do obojga oczu;
  - zgodnie z zapisami *ChPL Ozurdex®*, w przypadku chorych na zapalenie błony naczyniowej, dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych niż 6 miesięcy są bardzo ograniczone, nie ma również informacji, po jakim dokładnie czasie należy zastosować ponowne leczenie. Przyjmuje się, że podobnie jak w cukrzycowym obrzęku plamki, podanie kolejnego implantu powinno nastąpić po około 6 miesiącach. W badaniu *POINT* zgodnie ze schematem dawkowania podanie drugiego implantu DEX nastąpiło w 12 tygodniu do 44 (55,7%) z 79 badanych oczu. W okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie w przypadku 3 oczu zastosowano dodatkowo trzeci implant DEX. W badaniu *POINT* wskazano, że drugie wstrzyknięcie implantu było dozwolone na wizycie w tygodniu 12. lub później, jeśli nie spełniona została definicja poprawy tj. grubość centralna plamki nie uległa redukcji o 20% lub stwierdzono normalną centralną grubość siatkówki ale w oku występują przestrzenie lub stwierdzono pogorszenie się

obrzęku plamki po początkowo obserwowanej poprawie oraz dodatkowo jeśli wartość IOP wynosiła <25 mm HG i chory stosował ≤3 leki obniżające IOP. Należy podkreślić, że podanie kolejnego wstrzyknięcia nie miało wpływu na pierwszorzędowy punkt końcowy, którego ocenę przeprowadzono w 8. tygodniu badania;

- jak wskazano w publikacji, ze względu na różne właściwości farmakokinetyczne terapii, w badaniu dozwolone było podanie drugiego wstrzyknięcia w różnych punktach czasowych (ITA w 8. tygodniu lub później, DEX w 12. tygodniu lub później) oraz zmiana leczenia z PTA na ITA i z ITA na DEX po 8. tygodniu badania. Należy równocześnie podkreślić, że zmianę leczenia odnotowano głównie w ramieniu PTA (41% oczu), które nie stanowiło komparatora dla ocenianej interwencji, natomiast zamiana z ITA na DEX oraz z DEX na ITA nastąpiła odpowiednio w przypadku 7% i 5% oczu. Można zatem przyjąć, że w ramionach uwzględnionych w ramach niniejszej analizy zamiana nie wpłynęła znacząco na wyniki;
- czas trwania badania był stosunkowo krótki (24 tygodnie), co ograniczało możliwość oceny profilu bezpieczeństwa pod kątem zdarzeń niepożądanych występujących po dłuższym okresie narażenia, np. rozwoju zaćmy, progresji zaćmy, rozwoju jaskry, a także oceny częstości nawrotów obrzęku plamki w badanych grupach;
- w związku z przedwczesnym zakończeniem badania, możliwość testowania hipotez wtórnych, w tym hipotezy *superiority* dla DEX względem ITA, została ograniczona.

Mimo ww. ograniczeń należy podkreślić, że badanie *POINT* stanowi jedyne randomizowane badanie kliniczne, które przedstawia wyniki bezpośredniego porównania interwencji badanej (deksametazon w postaci implantu) z aktywnym komparatorem (acetonid triamcynolonu w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego). Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych* z 2016 roku w pierwszej kolejności należy poszukiwać badań, w których bezpośrednio porównywano badaną technologię z wybranym komparatorem (ang. *head to head trials*), natomiast porównanie pośrednie zaleca się przeprowadzić w przypadku gdy takie badania są niedostępne. Mając na uwadze, że porównanie bezpośrednie jest w hierarchii wyżej od porównania pośredniego, pomimo wskazanych ograniczeń wnioski z badania *POINT* stanowią cenne źródło informacji. Warto również zwrócić uwagę, że australijski Komitet Doradczy ds. Świadczeń Farmaceutycznych (PBAC) w rekomendacji wydanej w 2017 roku przedstawił wyniki porównania pośredniego DEX (badanie *HURON*) oraz ITA (badanie *Shin 2015*), gdzie ramię referencyjne stanowiło placebo. Jak podano w dokumencie pośrednie porównanie implantu z deksametazonem i doszklistkowego acetonidu triamcynolonu pod kątem zmniejszenia centralnej grubości siatkówki nie wykazało statystycznie istotnej różnicy

między ramionami. Równocześnie zwrócono uwagę, że wyniki porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością, ponieważ istniała znaczna heterogeniczność między badaniami pod względem populacji i metodyki oraz uzyskano szerokie przedziały ufności. Wnioski płynące z porównania pośredniego są zbieżne z przedstawionymi w badaniu *POINT*;

- porównanie skuteczności i bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu do ciała szklistego względem zabiegu pozorowanego przedstawiono na podstawie badania *HURON*. Wśród zidentyfikowanych ograniczeń należy wskazać następujące:
  - czas trwania badania był stosunkowo krótki (26 tygodni), co uniemożliwiło długoterminową ocenę bezpieczeństwa i skuteczności implantu z deksametazonem;
  - w ramach badania *HURON*, w 6-miesięcznym okresie obserwacji chorzy otrzymali tylko jedno wstrzyknięcie implantu DEX, co ograniczyło możliwość oceny ryzyka wystąpienia zaćmy (zaćma może rozwijać się dłużej niż 6 miesięcy), a także uniemożliwiło długoterminową ocenę skuteczności w przypadku podania kolejnych implantów DEX;
  - leczenie standardowe obejmowało stosowanie wyłącznie leków ratunkowych, w tym podawanie kortykosteroidów systemowo, do ciała szklistego lub okołogałkowo natychmiast po nasileniu się zapalenia wewnątrzgałkowego. Wyniki dotyczące skuteczności u chorych, którzy otrzymali takie leczenie nie były rejestrowane, ponieważ w obu ramionach badania wystąpiło cenzurowanie w momencie, gdy wymagane było podanie terapii ratunkowej. W związku z cenzurowaniem danych w badaniu zastosowano metodę przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji (LOCF). Należy zwrócić uwagę, że ta metoda może być stosowana, gdy brak danych wynika z przyczyn losowych, jednak w tym przypadku brak danych nie jest losowy, ponieważ oczekuje się, że większa liczba chorych po zabiegu pozorowanym otrzyma leki ratunkowe. Równocześnie Komisja PBAC uznała, że w celu oszacowania skuteczności w poszczególnych ramionach badania, zastosowanie LOCF na wszystkich wizytach terapeutycznych po rozpoczęciu leczenia ratunkowego stanowiło rozsądne podejście do rozwiązania tego ograniczenia;
- część danych w analizie odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności co do ich dokładności;
- jednym ze zidentyfikowanych ograniczeń w przypadku badań *Teja 2019* i *Hasanreisoğlu 2019* jest włączenie niewielkiej liczby chorych (odpowiednio 24 i 44 chorych);
- w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania eksperymentalnego, które oceniałoby długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo

deksametazonu w postaci implantu. W związku z tym w analizie przedstawiono wyniki 2 badań obserwacyjnych: retrospektywnego badania *Wallsh 2020*, w którym przedstawiono wyniki chorych leczonych w latach 2009-2019 oraz 2-letniego prospektywnego badania *Tufail 2018*.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo deksametazonu względem acetonidu triamcynolonu w leczeniu dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka.

Podczas przeglądu systematycznego odnaleziono jedno otwarte, wieloośrodkowe badanie randomizowane *POINT*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo deksametazonu w postaci implantu (DEX) i acetonidu triamcynolonu w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego (ITA) lub w postaci wstrzyknięć w okolicy oka (PTA, ramię nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie).

Ponadto w celu przedstawienia kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa implantu Ozurdex®, analizę uzupełniono o wyniki wieloośrodkowego badania randomizowanego *HURON*, porównującego implant DEX (w dawce 700 µg lub 350 µg – dawka niezgodna z ChPL) z procedurą pozorowaną stosowaną razem z leczeniem standardowym (SoC). Wyniki z badania *HURON* stanowiły podstawę do rejestracji implantu zawierającego 700 µg deksametazonu w analizowanym wskazaniu, w związku z czym ich przedstawienie uznano za zasadne.

Ponadto w raporcie przedstawiono dodatkowo wyniki pochodzące z 6 badań jednoramiennych (*Wallsh 2020*, *Teja 2019*, *Hasanreisoğlu 2019*, *Tufail 2018*, *Pohlmann 2018* oraz *Pleyer 2014*).

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. analiza została uzupełniona o wyniki dla populacji szerszej względem wskazania wnioskowanego pierwotnie. Analizę uzupełniono o wyniki metaanalizy przedstawionej w publikacji *Liao 2022* oraz o wyniki skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex® na podstawie publikacji *Saincher 2020*.

Ocena skuteczności DEX vs ITA

Ocenę skuteczności implantu DEX w porównaniu z ITA przeprowadzono na podstawie badania *POINT*. Okres obserwacji w w/w badaniu wynosił 24 tygodnie.

Zmiana centralnej grubości siatkówki (CST), stanowiąca pierwszorzędowy punkt końcowy, została przedstawiona jako wskaźnik zmiany względem wartości początkowej. W 8. tygodniu badania wskaźnik względnej zmiany CST wyniósł w grupie DEX i ITA odpowiednio 0,54 i 0,61, co odpowiada redukcji CST o odpowiednio 46% i 39%. W 24. tygodniu badania wskaźnik względnej zmiany CST wyniósł w grupie DEX i ITA odpowiednio 0,61 i 0,64, co odpowiada

redukcji CST o odpowiednio 39% i 36%. W badaniu *POINT* wykazano, że **deksametazon w postaci implantu nie był gorszy od triamcynolonu podawanego** doszklistkowo w 8. tygodniu terapii (HR: 0,88; 99,87% CI: 0,71; 1,08). W 24. tygodniu udowodniono **że DEX jest nie gorszy niż ITA**, jednak nie udowodniono wyższości DEX (HR:0,94; 99,87% CI: 0,77; 1,16). Ogółem odnotowano istotną statystycznie poprawę wartości CST względem wartości początkowej na wszystkich wizytach kontrolnych we wszystkich grupach terapeutycznych. Grubość siatkówki zmniejszyła się już w 4 tygodniu terapii i utrzymywała do 24. tygodnia.

Zmniejszenie obrzęku plamki o ≥20% względem wartości początkowej stanowiło drugorzędowy punkt końcowy. W 8. tygodniu terapii wskaźnik zmiany w grupie DEX i ITA wyniósł odpowiednio 0,84 i 0,79, natomiast w 24. tygodniu odpowiednio 0,74 i 0,73. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między interwencją badaną a komparatorem.

Osiągnięcie grubości siatkówki <260 µm (normalizacja obrzęku plamki) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy. W 8. tygodniu terapii wskaźnik zmiany w grupie DEX i ITA wyniósł odpowiednio 0,61 i 0,47, natomiast w 24. tygodniu odpowiednio 0,41 i 0,36. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między interwencją badaną a komparatorem.

Zmiana wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku na podstawie standardowych tablic do oceny ostrości wzroku stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. W 8. tygodniu terapii wskaźnik zmiany w grupie DEX i ITA wyniósł odpowiednio 9,53 i 9,70, natomiast w 24. tygodniu odpowiednio 9,21 i 9,60. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między interwencją badaną a komparatorem.

Ocena skuteczności DEX vs SoC

Ocenę skuteczności uzupełniono o wyniki badania HURON, gdzie porównano implantu DEX względem procedury pozorowanej stosowanej łącznie z leczeniem standardowym (SoC). Okres obserwacji w w/w badaniu wynosił 26 tygodni, w tym czasie chorzy otrzymali 1 implant DEX lub 1 wstrzyknięcie pozorowane.

Uzyskanie wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego stanowiło w badaniu *HURON* pierwszorzędowy punkt końcowy. W 8. tygodniu badania brak zmętnienia (wynik 0 w skali zmętnienia ciała szklistego) w ogólnej populacji stwierdzono u 46,8% chorych leczonych implantem zawierającym 700 µg DEX oraz 11,8% chorych, którzy otrzymali wstrzyknięcia pozorowane stosowane z leczeniem standardowym. Również w 26. tygodniu badania odsetek chorych z wynikiem 0 w skali zmętnienia ciała szklistego był wyższy w grupie DEX

w porównaniu do grupy SoC (31,2% vs 14,5%). Różnica między grupami była istotna statystycznie zarówno w 8. jak i 26. tygodniu badania na korzyść grupy badanej.

Odsetek chorych z **poprawą wyniku w skali zmętnienia ciała szklistego o ≥1 punkt** był większy w grupie DEX niż w grupie SoC zarówno w 8. tygodniu (94,8% vs 44,7%), jak i w 26. tygodniu (81,8% vs 51,3%). W 8. i 26. tygodniu badania **poprawę wyniku w skali zmętnienia ciała szklistego o ≥2 punkty** odnotowano u odpowiednio 44,2% i 33,8% chorych leczonych DEX i odpowiednio 13,2% i 14,5% chorych w grupie SoC. Różnice między grupami były istotne statystycznie. **Średni wynik w skali zmętnienia ciała szklistego** był istotnie statystycznie niższy w grupie DEX niż w grupie SoC zarówno w 8. tygodniu jak i 26. tygodniu badania. W 8. tygodniu w grupie SoC częściej niż w grupie DEX raportowano występowanie komórek zapalnych w komorze przedniej (14,3% w DEX vs 38,2% w SoC).

Zmniejszenie centralnej grubości plamki oceniano za pomocą OCT. Średnie zmniejszenie grubości centralnej plamki w 8. tygodniu u chorych leczonych implantem DEX wyniosło -99,4 µm a u chorych w grupie SoC -12,4 µm. Różnica między ramionami była istotna statystycznie. Z kolei w 26. tygodniu badania średnie zmniejszenie grubości centralnej plamki u chorych leczonych implantem DEX wyniosło -50,2 µm, a u chorych w grupie SoC -35,5. Różnica nie była istotna statystycznie.

Najlepsza skorygowana ostrość wzroku została określona na podstawie zmiany wyniku wg tablicy ETDRS o ≥10 liter lub o ≥15 liter (co odpowiada poprawie widzenia o odpowiednio ≥2 linie lub ≥3 linie) względem wartości początkowej. Poprawę o ≥3 linie w 26 tygodniu zgłoszono u ok. 38% chorych w grupie DEX i ok. 13% chorych w grupie SoC. Z kolei poprawę o ≥2 linie w 26 tygodniu zgłoszono u 54,5%% chorych w grupie DEX i 25% chorych w grupie SoC. Różnica między grupami była istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Ocena wg Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych została przeprowadzona w celu określenia wpływu zaburzeń widzenia na jakość życia chorych. W 8. tygodniu ogólny wynik VFQ-25 w grupie DEX wzrósł średnio o 9,6 pkt a w grupie SoC o 4,2 pkt. W 26. tygodniu zaobserwowano średni wzrost wyniku VFQ-25 o 10,1 pkt w grupie badanej i 2,8 pkt w grupie kontrolnej. Dla obu punktów czasowych różnica średniej zmiany wyniku VFQ-25 była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Uzupełniająca analiza skuteczności na podstawie badań obserwacyjnych

W ramach uzupełniającej analizy skuteczności przedstawiono dodatkowo dane z badań jednoramiennych.

Najlepsza skorygowana ostrość wzroku w badaniach jednoramiennych została przedstawiona jako wynik uzyskany na początku badania i w analizowanym okresie obserwacji. Wyniki BCVA dla poszczególnych badań są następujące:

- w badaniu *Wallsh 2020* odnotowano nieistotną statystycznie poprawę wyniku z 0,62 logMAR do 0,61 logMAR (p=0,34) – nie wskazano okresu obserwacji;
- w badaniu *Teja 2019* w 3. miesiącu odnotowano nieistotną statystycznie poprawę wyniku z 0,70 logMAR do 0,67 logMAR (p=0,39);
- w badaniu *Hasanreisoğlu 2019* w 6. miesiącu odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniku z 0,55 logMAR do 0,35 logMAR (p<0,001);
- w badaniu *Pleyer 2014* w 24. tygodniu odnotowano nieistotną statystycznie poprawę wyniku z 0,68 logMAR do 0,62 logMAR (p<0,999);
- w badaniu *Pohlmann 2018* w 6. miesiącu odnotowano nieistotną statystycznie poprawę wyniku z 0,63 logMAR do 0,58 logMAR (p=0,066).

Pomiar centralnej grubości siatkówki / centralnej grubości plamki w badaniach jednoramiennych została przedstawiona jako wynik uzyskany na początku badania i w analizowanym okresie obserwacji. Wyniki dla poszczególnych badań są następujące:

- w badaniu *Wallsh 2020* odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej centralnej grubości plamki z 367,2 µm do 322,0 µm (p<0,05) – nie wskazano okresu obserwacji;
- w badaniu *Teja 2019* w 3. miesiącu odnotowano zmniejszenie średniej centralnej grubości siatkówki z 456 µm do 273 µm (p=0,05);
- w badaniu *Hasanreisoğlu 2019* w 6. miesiącu odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie obrzęku plamki względem wartości wyjściowej u chorych, którzy otrzymali 1 implant DEX z 386 µm do 302 µm (p=0,004) oraz chorych, którzy otrzymali 2 implanty DEX z 384 µm do 314 µm (p=0,008). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany obrzęku plamki u chorych, którym podano 3 implanty DEX – z 333 µm do 317 µm (p=0,180);
- w badaniu Pleyer *2014* w 4. tygodniu obserwacji odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej grubości plamki z 463 µm do 299,5 µm (p<0,001), które utrzymywało się przez cały okres obserwacji, tj. do 24 tygodnia badania;
- w badaniu *Pohlmann 2018* w 6. miesiącu odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej centralnej grubości plamki u chorych, którzy otrzymali 1 implant DEX z 465 µm do 388 µm (p<0,001), u chorych, którzy otrzymali 2 implanty DEX z 460 µm do 408 µm (p=0,004) i u chorych, którzy otrzymali 3 implanty DEX z 476 µm do 398 µm (p=0,001). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany obrzęku plamki u chorych, którym podano 4

implanty DEX – z 478 µm do 467 µm (p=0,861), 5 implantów DEX – z 480 µm do 431 µm (p=0,308) oraz 6 implantów DEX – z 439 µm do 438 µm (p=0,959).

Ocena zmętnienia ciała szklistego została przedstawiona jako odsetek chorych, którzy uzyskali wynik 0 w skali zmętnienia ciała szklistego lub u których stwierdzono poprawę wyniku o 2 jednostki wg ww. skali.

- w badaniu *Hasanreisoğlu 2019* w 6. miesiącu uzyskanie wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego odnotowano u ok. 89% chorych leczonych 1 implantem DEX;
- w badaniu *Pleyer 2014* w 4. tygodniu uzyskanie wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego odnotowano u ok. 61% chorych;
- w badaniu Pohlmann 2018 w 6. miesiącu poprawę wyniku o 2 jednostki lub uzyskanie wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego odnotowano u ok. 34% chorych leczonych 1 implantem DEX i u ok. 42% chorych leczonych 2 implantami DEX.

Uzupełniająca analiza skuteczności na podstawie opracowań wtórnych

Metaanaliza sieciowa przeprowadzona w badaniu *Liao 2022* wykazała, że po 6 miesiącach terapii łączony MD wraz z 95% CI wyniósł w przypadku:

- zmiany BCVA względem BL: -0,46 (-10,00; 9,02) dla porównania ITA vs. DEX;
- zmiany grubości siatkówki względem BL: 10,28 (-55,30; 73,51) dla porównania DEX vs. ITA;

Prawdopodobieństwo, że implant DEX zajmuje pierwsze, drugie, trzecie, czwarte, piąte, szóste i siódme miejsce pod względem skuteczności po 6 miesiącach terapii wyniósł odpowiednio:

- pod względem poprawy BCVA: 15%, 24%, 26%, 20%, 10%, 3% i 1% dla DEX oraz 11%, 27%, 30%, 19%, 9%, 3%, 1% dla ITA.
- pod względem skuteczności w poprawie zamglenia ciała szklistego: 33%, 45%, 16% i 7% dla DEX;
- pod względem zmiany grubości siatkówki: 3%, 10%, 17%, 21%, 25%, 18% i 6% dla DEX oraz 3%, 18%, 30%, 26%, 15%, 6% i 2% dla ITA.

W publikacji *Liao 2022* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między DEX a ITA w żadnym z analizowanych punktów końcowych u chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej. Wyniki metaanalizy są spójne z wynikami przedstawionymi w badaniu *POINT*,

gdzie wykazano, że deksametazon w postaci implantu nie był gorszy od triamcynolonu podawanego doszklistkowo.

Analiza przeprowadzona w badaniu *Saincher 2020* wykazała, że w przypadku 80% badań stwierdzono zmniejszenie CRT o 20-60%. Średnio wartość CRT zmniejszyła się o 42,7% względem wartości wyjściowej, co odpowiada średniemu spadkowi grubości o 198,65 µm. Analiza przeprowadzona w badaniu *Saincher 2020* wykazała, że wartość BCVA wyniosła 0,451 w skali logMAR (BCVA wg tablicy Snellena 20/57). Wzrok poprawił się o 0,382 w skali logMAR we wszystkich badaniach, co stanowiło poprawę o 43,1%.

Ocena bezpieczeństwa DEX vs ITA

W czasie 24 tygodni obserwacji nie wystąpił żaden przypadek zgonu zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej.

Analiza bezpieczeństwa wykazała następującą częstość występowania zdarzeń niepożądanych kolejno w grupie DEX i ITA:

- ciężkie zdarzenia niepożądane: 9,4% vs 7,9%;
- zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane: nie odnotowano w żadnej z grup.

Dla wyszczególnionych powyżej kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W grupie chorych leczonych DEX raportowane SAE obejmowały: zapalenie płuc, zaburzenia naczyniówki, ZBN, krwotok do ciała szklistego, polipy żołądka oraz endoprotezoplastykę barku (po jednym chorym). Dla żadnego z analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Analiza profilu bezpieczeństwa obejmowała również ocenę zmiany ciśnienia śródgałkowego oraz konieczność stosowania leczenia obniżającego ciśnienie. Ciśnienie śródgałkowe utrzymywało się na podobnym poziomie przez cały okres badania. Autorzy wskazali, że nie było istotnych różnic w pod względem konieczności stosowania leków obniżających ciśnienie śródgałkowe pomiędzy grupami leczenia w dowolnym momencie badania.

Ocena bezpieczeństwa DEX vs SoC

Analiza bezpieczeństwa dla 26-tygodniowego okresu obserwacji wykazała następującą częstość występowania zdarzeń niepożądanych kolejno w grupie DEX i SoC:

- ciężkie zdarzenia niepożądane: 9,2% vs 6,7%;
- oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: 59,2 vs 28,0;
- zdarzenia niepożądane inne niż SAE: 80,3% vs 68,0%;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: 3,9% vs 0,0%.

Dla wyszczególnionych powyżej kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami, z wyjątkiem ocznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej.

Ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie DEX obejmowały: odwarstwienie siatkówki (2 chorych), chorobę zapalną miednicy, zespół udarowy móżdżku, udar mózgu, zapalenie wnętrza gałki ocznej i ZBN (po 1 chorym). Dla żadnego z analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Do najczęściej występujących **ocznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TROAE)** w grupie DEX zaliczono krwotok spojówkowy (25,0%), zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (22,4%), dyskomfort w oku (11,8%), zaćmę (10,5%) oraz nadciśnienie oczne (6,6%). Istotnie statystycznie częściej w grupie DEX w porównaniu do leczenia pozorowanego raportowano zwiększone ciśnienie śródgałkowe (22,4% vs 4,0%), zaćmę (10,5% vs 2,7%) oraz nadciśnienie oczne (6,6% vs 0,0%). W przypadku pozostałych odnotowanych TROAE różnica między DEX a zabiegiem pozorowanym nie była istotna statystycznie.

Do najczęściej występujących **zdarzeń niepożądanych** odnotowanych w grupie DEX zaliczono zdarzenia z kategorii zaburzeń w obrębie oka (uwzględniono zarówno oko badane jak i oko niewłączone do badania), obejmujące krwotok spojówkowy (30,3%), ból oka (14,5%), zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego (14,5%), zaćmę (14,2%), dyskomfort w oku (13,2%) i zapalenie błony naczyniowej (13,2%) oraz zdarzenia z kategorii badania diagnostyczne, obejmujące zwiększone ciśnienie śródgałkowe. W przypadku najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych różnica między DEX a zabiegiem pozorowanym nie była istotna statystycznie w większości przypadków z wyjątkiem zwiększonego ciśnienia śródgałkowego, które występowało istotnie statystycznie częściej w grupie DEX w porównaniu z zabiegiem pozorowanym (25,0% vs 6,7%).

Analiza profilu bezpieczeństwa obejmowała również ocenę zmiany ciśnienia śródgałkowego oraz konieczność stosowania terapii ratunkowej. W 26. tygodniu badania odsetek chorych wymagających zastosowania leczenia ratunkowego wynosił 22,4% grupie otrzymującej implant DEX oraz 37,3% w grupie leczenia pozorowanego. Różnica między grupami była

istotna statystycznie. Zarówno w grupie DEX jak i grupie po zabiegu pozorowanym podczas wszystkich wizyt w ramach badania, wartość ciśnienia śródgałkowego 35 mmHg lub wyższą stwierdzono u mniej niż 5% chorych, a wartość 25 mm Hg lub wyższą u mniej niż 10% chorych. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Dodatkowo w ramach badania *HURON* analizowano konieczność stosowania leków obniżających ciśnienie śródgałkowe u chorych leczonych implantem DEX, w 26. tygodniu ok. 82% chorych nie wymagało stosowania leków obniżających IOP, a ok. 13% chorych otrzymywało 1 lek, u pozostałych chorych konieczne było podanie ≥3 leków obniżających ciśnienie śródgałkowe.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa przedstawiono dodatkowo dane z badań jednoramiennych.

Ocenę profilu bezpieczeństwa w badaniach jednoramiennych raportowano jako częstość występowania zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania lub ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ogólny profil bezpieczeństwa w poszczególnych badaniach wygląda następująco:

- w badaniu *Wallsh 2020* najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia w obrębie oka: zapalenie wnętrza gałki ocznej (1,9%), przemieszczenie implantu do przedniej komory oka (1,3%), krwotok do ciała szklistego (0,6%) i progresja zaćmy (83,3% – 25 z 30 chorych z soczewką fakijną na początku badania);
- w badaniu *Teja 2019* najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym było podwyższone IOP (29,2%);
- w badaniu *Tufail 2018* odnotowano:
  - wystąpienie 1 zgonu (0,7%);
  - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania o ciężkim nasileniu takie jak progresja zaćmy (6,0%), powstanie zaćmy (2,0%) i zwiększone IOP (0,5%);
  - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania o dowolnym nasileniu, które obejmowały progresję zaćmy (23,0%), powstanie zaćmy (16,0%), zwiększone IOP (14,2%), krwotok do ciała szklistego (2,0%), nadciśnienie oczne (1,5%), przemieszczenie implantu (1,0%), hipotonię(0,5%), jaskrę (0,5%) oraz zapalenie wnętrza gałki ocznej (niezakaźne) (0,5%);
  - ciężkie zdarzenia niepożądane obejmujące zaburzenia w obrębie oka ogółem (6,1%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (2,6%), zaburzenia metabolizmu i

odżywiania ogółem (1,3%), zaburzenia żołądka i jelit ogółem (1,3%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem (0,7%), zaburzenia układu nerwowego ogółem (0,7%), zaburzenia serca ogółem (0,7%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem (0,7%), zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem (0,7%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem (0,7%);

- w badaniu *Pleyer 2014* najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia w obrębie oka: krwotok do ciała szklistego (1,2%), progresja zaćmy (4,1%) oraz zaćma podtorebkowa o łagodnym nasileniu (14,3%).

Częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych w poszczególnych badaniach wygląda następująco:

- w badaniu *Wallsh 2020* wykonane zabiegi chirurgiczne obejmowały operację zaćmy (76,7%) oraz chirurgię filtracyjną z powodu jaskry (11,7%)
- w badaniu *Tufail 2018* wykonane zabiegi chirurgiczne obejmowały operację zaćmy (25,0%), wszczepienie soczewki wewnątrzgałkowej (implant) (12,0%), implantację urządzenia dostarczającego lek (5,1%), ekstrakcję soczewki (8,0%), kapsulotomię soczewki (2,0%), koagulację laserową siatkówki (2,0%), laserową chirurgię oka (2,0%), witrektomię (2,0%), wstrzyknięcie wewnątrzgałkowe (1,5%), irydotomię (0,5%), operację oka (0,5%) i wewnętrzny peeling ograniczający membranę (0,5%);
- w badaniu *Pohlmann 2018* wykonane zabiegi chirurgiczne obejmowały operację zaćmy (74,7%).

Ocena ciśnienia śródgałkowego w poszczególnych badaniach wygląda następująco:

- w badaniu *Teja 2019* w 6. miesiącu odnotowano zmianę ciśnienia śródgałkowego z 15,70 mm Hg na 13,45 mm Hg;
- w badaniu *Hasanreisoğlu 2019* w 6. miesiącu odnotowano nieistotną statystycznie zmianę ciśnienia śródgałkowego z 14,2 mm Hg na 15,4 mm Hg u chorych leczonych 1 implantem DEX, z 14,6 mm Hg na 14,25 mm Hg u chorych leczonych 2 implantami DEX oraz z 15,6 mm Hg na 16 mm Hg u chorych leczonych 3 implantami DEX;
- w badaniu *Pleyer 2014* w 24. tygodniu odnotowano IOP ≥ 35 mm Hg u 3,6% chorych i IOP ≥ 25 mm Hg u 15,5% chorych.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie opracowań wtórnych

Metaanaliza sieciowa przeprowadzona w badaniu *Liao 2022* wykazała, że po 6 miesiącach terapii łączony RR wraz z 95% CI wyniósł w przypadku:

- częstości występowania zaćmy 0,98 (0,07; 13,97) dla porównania ITA vs. DEX;
- stosowania leków obniżających IOP 1,80 (0,90; 3,63) dla porównania DEX vs. ITA.

Prawdopodobieństwo, że implant DEX zajmuje pierwsze, drugie, trzecie, czwarte i piąte miejsce pod względem korzystnego profilu bezpieczeństwa po 6 miesiącach terapii wyniósł odpowiednio:

- pod względem najmniejszego ryzyka wystąpienia zaćmy: 8%, 14%, 24, 29% i 25% dla DEX oraz 18%, 16%, 15%, 18% i 33% dla ITA.
- pod względem najmniejszego ryzyka wzrostu IOP: 2%, 59%, 31%, 4% i 3% dla DEX oraz 90%, 7%, 2%, 1% i 1% dla ITA.

W publikacji *Liao 2022* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między DEX a ITA w żadnym z analizowanych punktów końcowych u chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej. Wyniki metaanalizy są spójne z wynikami przedstawionymi w badaniu *POINT*, gdzie wykazano, że deksametazon w postaci implantu ma podobny do triamcynolonu podawanego doszklistkowo profil bezpieczeństwa.

Analiza przeprowadzona w badaniu *Saincher 2020* wykazała, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były krwotok podspojówkowy oraz zmętnienie podtorebkowe w części tylnej i zaćma odpowiednio 24 przypadki (5,4%) oraz 47 przypadków (11,0%). Pozostałe zdarzenia niepożądane zgłaszano u mniej niż 3% chorych, obejmowały one dyskomfort w oku, ból w oku, hipotonię, krwotok do ciała szklistego, przemieszczenie implantu do komory przedniej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, odwarstwienie siatkówki, zgromadzenie się płynu pod siatkówką oraz zapalenie wnętrza gałki ocznej. Łącznie podwyższenie IOP o ≥ 25 mmHg w dowolnym momencie badania zgłoszono w ok. 21% przypadków.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports, WHO UMC oraz URPLWMIPB. Należy mieć na uwadze, że przedstawione informacje dotyczą zastosowania produktu leczniczego Ozurdex® niezależnie od wskazania, przez co mogą obejmować one inne wskazania objęte rejestracją.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazie ADRReports, są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia deksametazonem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzeń w obrębie oka, zgłoszeń związanych z wadliwością produktu oraz urazów, zatruć i powikłań po zabiegach. Z kolei w bazie WHO UMC najczęściej raportowano zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądka i jelit oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych, należy jednak podkreślić, że zdarzenia niepożądane zgłoszone w związku ze stosowaniem deksametazonu, mogą obejmować również inne niż implant doszklistkowy formy podania leku (w tym podanie doustne).

Na stronie URPLWMiPB odnaleziono również dwa komunikaty dotyczące wykrycia cząsteczki silikonu we wprowadzonych do obrotu implantach Ozurdex® podczas kontroli jakości. W dokumencie wśród potencjalnych zagrożeń związanych z wstrzyknięciem cząsteczki silikony do ciała szklistego wymieniono przesłonięcie pola widzenia przez cząsteczkę silikonu, zapalenie wewnątrzgałkowe oraz działania niepożądane ze strony rogówki.

W dokumencie FDA również zwrócono uwagę, że stosowanie implantu Ozurdex® może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych związanych ze wstrzyknięciem do ciała szklistego lub ze stosowaniem kortykosteroidów. Wstrzyknięcia do ciała szklistego mogą wiązać się z zapaleniem wnętrza gałki ocznej, zapaleniem oka, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz odwarstwieniem siatkówki. Natomiast stosowanie kortykosteroidów może powodować zaćmę podtorebkową tylną, wzrost ciśnienia śródgałkowego oraz jaskrę, a także może sprzyjać powstawaniu wtórnych infekcji oczu wywołanych przez bakterie, grzyby lub wirusy.

Zgodnie z ChPL zdarzenia niepożądane zgłaszane bardzo często (u ≥1/10 chorych) w następstwie leczenia implantem Ozurdex® obejmowały zdarzenia obserwowane podczas stosowania w leczeniu oczu steroidami lub wstrzyknięciach do ciała szklistego tj.:

- **zwiększone IOP;**
- **powstanie zaćmy;**
- **wylew spojówkowy lub do ciała szklistego.**

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Ozurdex® w postaci podskórnej oceniono jako pozytywny.

Wnioski

Analiza skuteczności wykazała porównywalną skuteczność deksametazonu w postaci implantu podawanego do ciała szklistego w porównaniu z acetonidem triamcynolonu w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego w zakresie kluczowych punktów końcowych tj. zmniejszenia centralnej grubości siatkówki, zmniejszenia obrzęku plamki i poprawy ostrości wzroku.

Analiza profilu bezpieczeństwa deksametazonu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Obserwowane działania niepożądane i sposoby zapobiegania ich wystąpieniu są dobrze znane i opisane w ChPL Ozurdex®. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania deksametazonu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon w postaci implantu) we wnioskowanym wskazaniu.

6. Dyskusja

Analiza przeprowadzona w ramach niniejszego raportu wskazuje na porównywalną skuteczność deksametazonu w postaci implantu względem acetonidu triamcynolonu w podaniu doszklistkowym w zakresie kluczowych punktów końcowych tj. zmiany centralnej grubości siatkówki, poprawy obrzęku plamki o ≥20% względem wartości początkowej, osiągnięcia grubości siatkówki <260 µm (normalizacja obrzęku plamki) oraz poprawy najlepszej skorygowanej ostrości wzroku. Na podstawie przedstawionych danych można ocenić, że profil bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa acetonidu triamcynolonu podawanym doszklistkowo.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań. Wyniki niniejszej analizy zostały oparte na randomizowanym otwartym badaniu *POINT* oraz zostały uzupełnione o wyniki randomizowanego podwójnie zaślepionego badania *HURON*. Badania przeprowadzono w licznej i zróżnicowanej grupie chorych. W badaniu *HURON* ryzyko błędu analizowane zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook dla wszystkich domen oceniono jako niskie, natomiast w badaniu *POINT*, w domenie oceniającej błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji ryzyko oceniono jako wysokie, ze względu na brak zaślepienia, natomiast w przypadku pozostałych domen ryzyko oceniono jako niskie. Ponadto badanie *HURON* uzyskało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad służącej do oceny jakości klinicznych badań eksperymentalnych, a badanie *POINT* oceniono na 3 z 5 możliwych do uzyskania punktów, ponieważ było prowadzone w sposób otwarty. Dodatkowo w analizie uwzględniono 6 badań jednoramiennych, badanie *Tufail 2018* oceniono na 8, badania *Hasanreisoğlu 2019*, *Teja 2019*, *Pohlmann 2018* i *Player 2014* na 6, a badanie *Wallsh 2020* na 5 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów w skali NICE.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne na dużej i różnorodnej populacji chorych. Ponadto stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W ramach przeglądu zidentyfikowano 2 randomizowane badania obejmujące chorych z zapaleniem błony naczyniowej w części pośredniej, części tylnej lub z zapaleniem całej błony naczyniowej oka.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie randomizowane *POINT*, otwarte, wieloośrodkowe, prowadzone w grupach równoległych oceniające skuteczność i bezpieczeństwo implantu zawierającego 700 µg deksametazonu DEX, acetonidu triamcynolonu podanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego (ITA) oraz acetonidu triamcynolonu podanego w okolice oka (PTA). Należy zauważyć, że badanie *POINT* zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy *non-inferiority* w odniesieniu do DEX i ITA (tzn. hipotezy mówiącej, że oceniana technologia nie jest gorsza niż porównywana). W związku z tym, że w badaniu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego, pomimo ograniczeń wynikających z charakterystyki populacji i metodyki badania *POINT*, zrezygnowano z wykonania porównania pośredniego, które jest w hierarchii wiarygodności dowodów niżej niż porównanie bezpośrednie.

Warto zaznaczyć, że Komitet PBAC uznał, acetonid triamcynolonu za odpowiedni komparator. W dokumencie podkreślono, że ponieważ doszklistkowy acetonid triamcynolonu jest często niezarejestrowany lub stosowany poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*), implant deksametazonu ma szansę zastąpić go w praktyce klinicznej. W momencie opublikowania rekomendacji wyniki badania *POINT* nie były dostępne, z tego względu Komitet zdecydował o wykonaniu porównania pośredniego DEX (badanie *HURON*) oraz ITA (badanie *Shin 2015*), gdzie ramię referencyjne stanowiło placebo. Jak podano w dokumencie pośrednie porównanie implantu z deksametazonem i doszklistkowego acetonidu triamcynolonu pod kątem zmniejszenia centralnej grubości siatkówki nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między ramionami. Równocześnie zwrócono uwagę, że wyniki porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością, ponieważ istniała znaczna heterogeniczność między badaniami pod względem populacji i metodyki oraz uzyskano szerokie przedziały ufności [PBAC 2017]. Wnioski płynące z porównania pośredniego są zbieżne z przedstawionymi w badaniu *POINT.*

W celu dokonania kompleksowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa interwencji badanej, niniejszy raport uzupełniono o wyniki podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania *HURON*. Badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo implantu DEX w dawce 700 µg, implantu DEX w dawce 350 µg oraz wstrzyknięcia pozorowanego podawanego razem z leczeniem standardowym (SoC). Ze względu na fakt, że wyniki badania *HURON* były

podstawą rejestracji produktu leczniczego Ozurdex® w analizowanym wskazaniu, przedstawienie ich w niniejszym raporcie uznano za zasadne.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również 1 prospektywne badanie jednoramienne *Pohlmann 2018* oraz 5 jednoramiennych badań obserwacyjnych, obejmujących 2 retrospektywne oceny dokumentacji medycznych (badania *Wallsh 2020* i *Teja 2019*), retrospektywne badanie *Hasanreisoğlu 2019*, gdzie przedstawiono retrospektywną ocenę długoterminowych wyników skuteczności implantu DEX stosowanego u chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej leczonych w jednym ośrodku w Turcji oraz 2 prospektywne badania *Tufail 2018* i *Pleyer 2014*.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono ponadto 8 przeglądów systematycznych (*José-Vieira 2021*, *Saincher 2020*, *Vieira 2020*, *Yu 2020*, *Squires 2017*, *Tan 2016*, *Karim 2013*, *Kiddee 2013*), w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo deksametazonu w postaci implantu do ciała szklistego. Autorzy przeglądów wykazali, że leczenie implantem z deksametazonem jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka, a także obrzęku plamki błony naczyniowej. W przeglądach zwrócono uwagę, że stosowanie deksametazonu prowadzi do poprawy ostrości wzroku (BCVA) i redukuje obrzęk plamki żółtej. Autorzy zwrócili uwagę, że stosowanie implantu DEX wiąże się z ryzykiem wystąpienia podwyższonego ciśnienia śródgałkowego oraz zaćmy. W przypadku przeglądów, w których dokonano porównania deksametazonu z triamcynolonem podawanym doszklistkowo, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między interwencjami pod względem punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa. Wnioski autorów przeglądu są zatem zbieżne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy.

Analiza została ponadto uzupełniona o dane przedstawione w przeglądzie systematycznym *Liao 2022* w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. Ze względu na zmianę treści programu lekowego, poszerzającego wskazanie do obejmującego populację dorosłych chorych z zapaleniem części pośredniej, części tylnej lub całej błony naczyniowej, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom klinicystów postanowiono o przedstawieniu dodatkowych danych klinicznych w ramach *Analizy klinicznej Ozurdex®*. Zdecydowano o opisaniu dodatkowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej interwencji w szerszej populacji na podstawie opracowań wtórnych *Saincher 2020* oraz *Liao 2022*.

Autorzy przeglądu *Liao 2022* wskazali, że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między porównywanymi terapiami. Żadna z terapii nie była istotnie statystycznie lepsza lub istotnie statycznie gorsza od pozostałych terapii. Autorzy przeglądu podkreślili ponadto, że należy przyjąć, że **w przypadku zapalenia części pośredniej, części tylnej lub zapalenie całej błony naczyniowej odpowiedź na leczenie terapiami podawanymi do ciała szklistego jest podobna**. Zwrócono bowiem uwagę, że postępowanie terapeutyczne w przypadku tych trzech anatomicznych kategorii zapalenia błony naczyniowej zwykle jest podobne (terapia systemowa i terapie miejscowe, takie jak implanty kortykosteroidowe). Co więcej w badaniach klinicznych ZBN części pośredniej, tylnej i całej błony jest powszechnie klasyfikowane łącznie jako grupa określona mianem nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka.

Autorzy przeglądu *Saincher 2020* wskazali natomiast, że implant DEX jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka oraz że prowadzi do zmniejszenia obrzęku plamki i wpływa na poprawę ostrości wzroku. Stosowanie implantu DEX wiąże się z ryzykiem wystąpienia podwyższonego ciśnienia śródgałkowego i zaćmy. Wnioski autorów przeglądów omówionych szczegółowo w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. są zatem zbieżne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy.

W czasie przeglądu rejestrów badań klinicznych odnaleziono 3 badania dla implantu z deksametazonem, w tym jedno nieopublikowane badanie zakończone w 2018 roku (w związku z decyzją biznesową – zatrzymanie programu), jedno aktywne badanie, które nie rozpoczęło rekrutacji i jedno badanie będące w fazie rekrutacji. Głównym celem dwóch pierwszych badań jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex® (implanty do ciała szklistego z deksametazonem) w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej. Celem trzeciego jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa metotreksatu, ranibizumabu i implantu z deksametazonem podawanych do ciała szklistego w leczeniu obrzęku plamki utrzymującego się lub nawracającego po wstrzyknięciu kortykosteroidu do ciała szklistego. Planowane zakończenie odnalezionych badaniach przypada na 2025 rok w przypadku badania, które nie rozpoczęło rekrutacji i na 2022 rok w przypadku badania rekrutującego.

Na podstawie analizy stwierdzono także, że skuteczność implantu z deksametazonem jest porównywalna do skuteczności acetonidu triamcynolonu podawanego doszklistkowo. Przedstawione w badaniu *POINT* wyniki wskazują, że implant DEX wykazuje

nie mniejszą niż ITA skuteczność pod względem istotnych punktów końcowych. Potwierdzono, że implant z deksametazonem wykazuje porównywalną skuteczność do ITA, a ponadto autorzy badania zasugerowali, że DEX może być nieco lepszy od ITA po 8 tygodniach terapii. Zwrócono tu uwagę na odmienny mechanizm uwalniania leku. Podczas gdy triamcynolon podawany doszklistkowo ma najsilniejsze działanie tuż po podaniu i następnie jego skuteczność zaczyna słabnąć, to implant z deksametazonem został zaprojektowany tak, że po podaniu uwolniona zostaje wstępna dawka leku, po czym następuje stałe powolne uwalnianie.

Przedstawione w badaniu *HURON* wyniki wskazują, że implant DEX może łagodzić zmętnienie ciała szklistego niezależnie od wyjściowego nasilenia. Chorzy leczeni deksametazonem mieli znacząco niższą średnią grubość centralnej plamki żółtej niż pacjenci w grupie kontrolnej w 8. tygodniu. Co ważne, poprawie stanu zapalnego towarzyszyła znaczna poprawa widzenia mierzona zarówno średnią zmianą BCVA, jak i odsetkiem oczu z poprawą widzenia o 15 liter. Skuteczność implantu DEX w łagodzeniu zmętnienia ciała szklistego i poprawie BCVA utrzymywała się do 26 tygodni.

Na podstawie analizy stwierdzono także, że profil bezpieczeństwa implantu z deksametazonem jest zbieżny z profilem bezpieczeństwa acetonidu triamcynolonu podawanego doszklistkowo. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały z porównywalną częstością wśród chorych leczonych DEX lub ITA o czym dowodzi brak istotnych statystycznie różnic między grupami. Porównywalny profil bezpieczeństwa DEX oraz ITA został podkreślony także w rekomendacji PBAC 2017. Ponadto nie stwierdzono różnic pod względem występowania zwiększonego ciśnienia śródgałkowego, które utrzymywało się na podobnym poziomie przez cały okres badania. Nie zaobserwowano istotnych różnic również pod względem konieczności stosowania leków obniżających ciśnienie śródgałkowe pomiędzy grupami leczenia w dowolnym momencie badania.

W dokumencie *EMA 2011* zwrócono uwagę, że w Unii Europejskiej nie ma innych sterydów dopuszczonych do stosowania do ciała szklistego. Podkreślono, że stosowanie implantu Ozurdex® wiąże się z korzyściami w porównaniu z niezatwierdzonymi doszklistkowymi terapiami sterydowymi. W dokumencie podano, że mimo iż dane z kontrolowanych badań klinicznych nie są dostępne, przegląd występowania zarówno zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego, jak i powstawania zaćmy jest znacznie większy podczas stosowania acetonidu triamcynolonu niż w przypadku implantu z deksametazonem. Można zatem wnioskować, że korzyści w zakresie bezpieczeństwa implantu DEX, wraz z jego wyraźnie

utrzymującą się skutecznością, mają znaczący pozytywny wpływ na stosunek korzyści do ryzyka stosowania steroidów w leczeniu niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka. Uważa się, że produkt leczniczy Ozurdex® stanowi przełom w opiece nad chorymi i oferuje wyraźne korzyści w stosunku do doszklistkowych implantów steroidowych, które są obecnie stosowane poza wskazaniami (*off-label*) [EMA 2011].

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono o porównanie DEX z SoC. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych innych niż SAE oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia nie różniła się znacząco między ramionami. Jedynie oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały znacznie częściej u chorych leczonych DEX niż u chorych którzy otrzymali wstrzyknięcie pozorowane z leczeniem standardowym. Jest to zgodne z informacjami przedstawionymi w *ChPL Ozurdex®*, gdzie wskazano, że zdarzenia niepożądane najczęściej zgłaszane w następstwie leczenia implantem obejmują zdarzenia często obserwowane podczas stosowania steroidów w leczeniu oczu lub wstrzyknięć do ciała szklistego.

Wyniki badań 5 badań obserwacyjnych i 1 eksperymentalnego badania jednoramiennego są w znacznym stopniu zbieżne z wynikami uzyskanymi z randomizowanych badań klinicznych.

Pojedynczy doszklistkowy implant z deksametazonem skutecznie kontrolował zapalenie śródgałkowe i poprawiał ostrość widzenia w oczach z zapaleniem tylnego odcinka oka. Częstość występowania podwyższonego IOP w oczach z implantem była do przewidzenia. Zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami, ten efekt wtórny można było opanować u wszystkich chorych stosujących leki miejscowe [Pleyer 2014].

Doszklistkowe wstrzyknięcie implantu DEX jest skuteczną metodą ograniczenia zapalenia wewnątrzgałkowego, zapewnia dobre wyniki wizualne i anatomiczne w dłuższej perspektywie i zachowuje te efekty przy powtarzanych wstrzyknięciach. Mimo, że pod względem zwiększonego IOP i powstawania zaćmy może wydawać się bezpieczniejsze niż inne doszklistkowe leczenie steroidami, chorzy nadal wymagają ścisłej obserwacji [Hasanreisoğlu 2019].

Wielokrotne, długotrwałe podawanie implantów DEX u chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka, w monoterapii lub w połączeniu z innymi terapiami, prowadziło do poprawy CRT, BCVA i wyniku zmętnienia ciała szklistego. Choroby leżące u podstaw i współistniejąca terapia ogólnoustrojowa wydają się mieć wpływ na ogólne korzyści z leczenia. Ogólnie rzecz biorąc, wyniki badania potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa, który jest

podobny do innych opublikowanych w literaturze danych, bez powikłań lub ogólnoustrojowych działań niepożądanych, które wiążą się trwałym zagrożeniem dla wzroku [Pohlmann 2018].

Stosowanie doszklistkowych implantów DEX u chorych z opornymi na leczenie chorobami siatkówki jest dobrze tolerowane i prowadzi do konsekwentnej poprawy wyników anatomicznych, ale korzystne wyniki anatomiczne niekoniecznie są skorelowane z poprawą funkcji widzenia ze względu na nieprzewidywalne wyniki u chorych w późniejszym stadium choroby. Ogółem chorzy leczeni na wcześniejszym etapie choroby uzyskują lepsze wyniki [Teja 2019].

Implant z deksametazonem wykazał akceptowalny profil bezpieczeństwa w 2-letnim badaniu bezpieczeństwa. Długoterminowy profil bezpieczeństwa DEX stosowany w praktyce klinicznej u chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem tylnej części błony naczyniowej lub obrzękiem plamki spowodowanym RVO był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa DEX. **Powtórne leczenie tego samego oka nie wiązało się z żadnymi nowymi obawami dotyczącymi bezpieczeństwa** [Tufail 2018].

Stosowanie powtarzanych zabiegów wstrzyknięcia implantu DEX przez dłuższy okres obserwacji poprawia zarówno wyniki funkcjonalne, jak i anatomiczne, przy ograniczonym ryzyku wystąpienia istotnych powikłań [Wallsh 2020].

Długookresowa ocena profilu bezpieczeństwa wykazała ponadto, że częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych, takich jak krwotok do ciała szklistego, zapalenie wnętrza gałki ocznej, czy przemieszczenie implantu do komory przedniej jest niewielka (poniżej 1%). Ponadto profil bezpieczeństwa w badaniu *Wallsh 2020* pokrywa się z wcześniej opublikowanym w literaturze, a uzyskane dane wskazują dodatkowo, że utrzymuje się on przez wiele lat podczas stosowania kolejnych implantów z deksametazonem. Należy zwrócić uwagę, że ryzyko progresji zaćmy i podwyższenia ciśnienia śródgałkowego jest znaczące w przypadku leczenia implantem DEX, z drugiej strony chorzy ogólnie dobrze reagują na opcje leczenia medycznego i chirurgicznego tych powikłań, w związku z tym możliwość wystąpienia tych powikłań nie powinna stanowić bezwzględnego przeciwwskazania do tej terapii [Wallsh 2020].

Wyniki długoterminowe przedstawione w badaniu *Wallsh 2020* wskazują, że stosowanie kolejnych implantów DEX w dłuższym okresie obserwacji poprawia zarówno wyniki funkcjonalne, jak i anatomiczne, przy ograniczonym ryzyku wystąpienia istotnych powikłań [Wallsh 2020].

Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *EMA 2011* korzyści obserwowane przy podawaniu doszklistkowego implantu zawierającego deksametazon wśród chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej przewyższają ryzyko specyficzne dla tej drogi podania.

Należy zauważyć, iż dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w postaci implantu do ciała szklistego dostępnych jest 5 pozytywnych rekomendacji wydanych przez NICE, PBAC, HAS, SMC i AWMSG w leczeniu dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej, co świadczy o dużym znaczeniu klinicznym ocenianej technologii. Komitet Doradczy ds. Świadczeń Farmaceutycznych (PBAC) stanowiący niezależny organ powołany przez rząd australijski w dokumencie wydanym w 2017 roku dotyczącym oceny produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) PBAC **zalecił wpisanie na listę refundacyjną produktu leczniczego Ozurdex®** w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka. Do leczenia deksametazonem zakwalifikowano chorych z udokumentowaną najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) wynoszącą 6/12 lub mniej, wtórną do zmętnienia ciała szklistego lub obrzęku plamki oraz chorzy z zaostrzeniem jednostronnym, asymetrycznym lub obustronnym, w przypadku gdy leczenie systemowe lub dalsza intensyfikacja leczenia systemowego nie jest wskazana klinicznie. Należy podkreślić, że leczenie systemowe wskazane przez PBAC obejmuje kortykosteroidy systemowe, terapię immunomodulacyjną pozwalającą na zmniejszenie dawek steroidów i leki biologiczne (głównie inhibitory alfa czynnika martwicy nowotworu). PBAC zwrócił uwagę, że implant z deksametazonem u części chorych zapewnia znaczną poprawę w porównaniu ze standardową opieką. Na podstawie bezpośrednich dowodów przedstawionych we wniosku, PBAC wskazał, że na każdych 100 chorych leczonych implantem z deksametazonem w porównaniu z brakiem leczenia przypadałoby dodatkowych 35 chorych, u których stopień zmętnienia ciała szklistego z mętnego ulega poprawie osiągając wynik 0 tj. brak zmętnienia w czasie 8 tygodni. Ponadto chorzy leczeni implantem z deksametazonem mieliby większą poprawę ostrości wzroku w porównaniu z brakiem leczenia, przy czym przeciętnie chory zyskałby dodatkowe 7,5 litery wg standardowej tablicy okulistycznej. PBAC uznał również, że implant z deksametazonem zaspokaja istniejącą potrzebę kliniczną, ponieważ obecnie nie ma zatwierdzonych ani refundowanych terapii miejscowych w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka. W dokumencie odnotowano znaczącą poprawę w punktacji zmętnienia ciała szklistego, a także znaczącą średnią poprawę w najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w stosunku do wartości wyjściowej u chorych leczonych implantem z deksametazonem w porównaniu z leczeniem pozorowanym. PBAC zaznaczył, że

nie ma znaczących obaw dotyczących bezpieczeństwa, a prawdopodobne zdarzenia niepożądane dotyczące oczu, które mogą wystąpić podczas stosowania implantu z deksametazonem, są możliwe do opanowania i będą podobne do tych, jakie występują w przypadku doszklistkowego stosowania triamcynolonu [PBAC 2017].

Komitet NICE wskazał, że dostępne dowody potwierdzają skuteczność produktu leczniczego Ozurdex®. U chorych leczonych deksametazonem w postaci implantu w ramach badania HURON, wykazano znaczną poprawę wyniku dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. odsetka osób z wynikiem zmętnienia ciała szklistego równym 0. Na podstawie wyników badania randomizowanego uznano, że deksametazon w postaci implantu jest skuteczną opcją terapeutyczną, która wpływa na poprawę wyniku zmętnienia ciała szklistego i ostrość wzroku w chorym oku. W dokumencie NICE zwrócono również uwagę, że najczęściej raportowane działania niepożądane deksametazonu obejmują te zazwyczaj obserwowane podczas leczenia oczu steroidami lub podczas stosowania wstrzyknięć do ciała szklistego. Komitet w wydanej rekomendacji uwzględnił także stanowisko ekspertów klinicznych i chorych, którzy stwierdzili, że opcje leczenia są obecnie ograniczone oraz że istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba wśród chorych na zapalenie tylnej części błony naczyniowej oka. Zastosowanie implantu z deksametazonem pozwala na zredukowanie ilości stosowanych kortykosteroidów, co jest ważne nie tylko dla krótkoterminowej jakości życia chorych, ale także dla uniknięcia jaskry, cukrzycy, udaru mózgu i zawału serca. Komitet uznał, że nowe metody leczenia, które zapobiegną utracie wzroku lub ją opóźnią, zwłaszcza jeśli równocześnie ograniczą znaczące zdarzenia niepożądane wynikające ze stosowanych terapii są przez chorych obecnie bardzo doceniane [NICE 2017].

W dokumencie wydanym przez francuską Agencję Oceny Technologii Medycznych (fr. *Haute Autorité de Santé*) rekomendującym wpisanie deksametazonu w postaci implantu do ciała szklistego na listę refundacyjną, podkreślono pozytywny stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Ozurdex® u chorych na zapalenie tylnej części błony naczyniowej. Ponadto, zwrócono uwagę, że implant z deksametazonem jest terapią zalecaną w pierwszej linii. Agencja HAS podała, że dla produktu leczniczego Ozurdex® nie odnaleziono alternatywnego leczenia. Komitet uznał, że rzeczywista korzyść ze stosowania implantu Ozurdex® w tym wskazaniu jest znaczna. Agencja oceniła także poprawę w rzeczywistej korzyści. Biorąc pod uwagę poprawę obserwowaną po zastosowaniu implantu z

deksametazonem stwierdzono, że zapewnia on umiarkowaną poprawę rzeczywistej korzyści (IAB III[29]) [HAS 2012].

W celu oceny znaczenia roli implantu Ozurdex® w leczeniu zapalenia tylnego odcinka oka objawiającego się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej, istotne jest, aby zwrócić uwagę na obawy dotyczące bezpieczeństwa w przypadku alternatywnych sposobów podawania steroidów. Obecne opcje leczenia zapalenia części pośredniej i tylnej błony naczyniowej oka są związane ze znacznymi ograniczeniami. Miejscowe podanie steroidu do oka nie pozwala na dostarczenie odpowiednich stężeń steroidu do miejsca zmienionego chorobowo. Podawanie sterydów okołogałkowych, które zapewniają jedynie krótkotrwały efekt, stwarza z kolei ryzyko wystąpienia lokalnych powikłań, w tym perforacji gałki ocznej, stopienia spojówki lub rogówki, zeza, wytrzeszczu lub zaniku tłuszczu i zwłóknienia mięśni zewnątrzgałkowych. Bariera krew-siatkówka znacznie zmniejsza zdolność leków stosowanych miejscowo i systemowo do osiągania skutecznych stężeń w tylnych strukturach gałki ocznej. Ponadto stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych często wiąże się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, który wiąże się z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia układowego, hiperglikemii, zatrzymania płynów, osteoporozy, zmian nastroju, psychozy, zwiększonej podatności na infekcje i wrzodów trawiennych. Ponadto oczne działania niepożądane obejmują nadciśnienie oczne, jaskrę, powstawanie zaćmy podtorebkowej tylnej i wtórne zakażenie oka. Osiągnięcie odpowiednich stężeń kortykosteroidów w ciele szklistym i siatkówce w leczeniu zapalenia w tylnej części ciała szklistego najlepiej jest osiągnąć dzięki terapiom miejscowym bez towarzyszących ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Wyniki badań wykazują, że implant z deksametazonem ma korzystny profil bezpieczeństwa i może skutecznie redukować stan zapalny oraz znacząco poprawiać widzenie w oczach z niezakaźnym zapaleniem błony naczyniowej w części pośredniej lub tylnej [Lowder 2011, EMA 2011].

W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Ozudrex® implant do ciała szklistego we wnioskowanym wskazaniu.

[29] Poprawa rzeczywistych korzyści (IAB, ang. *Improvement in Actual Benefit*) zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB

7. Załączniki

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

Tabela 69
Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla deksametazonu w postaci implantu do ciała szklistego w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
National Institutes of Health / EU Clinical Trials Register							
Multicentre Longitudinal Study of the Prescription of Ozurdex® in Patients with Non-infectious Uveitis Affecting the Posterior Segment of the Eye	Clinicaltrials.gov: NCT02951975	Zakończone (decyzja biznesowa, zatrzymanie programu)	Allergan	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa, charakterystyki chorych i lekarzy oraz jakości życia chorych, którym przepisano implant Ozurdex® w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka we Francji.	25 stycznia 2017 r.	19 grudnia 2018 r.
Ozurdex as Monotherapy for Treatment of Non-infectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis	Clinicaltrials.gov: NCT05101928	Aktywne, rekrutacja nierozpoczęta	Ottawa Hospital Research Institute	Eksperymentalne, randomizowane, potrójnie zaślepione, z grupą kontrolną, fazy IV	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex® (implanty do ciała szklistego z deksametazonem) w monoterapii nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej (odcinka pośredniego, tylnego lub całej błony).	1 grudnia, 2021 r.	1 lutego, 2025 r.
Macular Edema Ranibizumab v.	Clinicaltrials.gov: NCT02623426	W trakcie rekrutacji	JHSPH Center for	Eksperymentalne, randomizowane, z	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa	Marzec 2017 r.	Lipiec 2022 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Intravitreal Anti-inflammatory Therapy Trial	EU-CTR: 2017-003243-37		Clinical Trials	pojedynczym zaślepieniem, fazy III	metotreksatu, ranibizumabu i implantu deksametazonu podawanych do ciała szklistego w leczeniu obrzęku plamki utrzymującego się lub nawracającego po wstrzyknięciu kortykosteroidu do ciała szklistego.		

Data ostatniego wyszukiwania: 09.03.2022 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 70.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, tt, kw]	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	("uveitis" OR "uveitides" OR "panuveitis" OR "inflammation of the uvea" OR "uvea inflammation" OR "pars planitis" OR "cyclitis")	1 088	29 640	27 454
#2	("ozurdex" OR "dexamethasone")	13 596	^^87 138	76 363
#3	#1 AND #2	122^	647	604
#4	[embase]/lim	n/d	279	n/d

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (109), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła Cochrane Reviews (13), Clinical Answers (0).
^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn
Data wyszukiwania: 13.01.2022 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 71.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	(Dexamethasone OR Ozurdex)	704
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(Dexamethasone OR Ozurdex)	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(Dexamethasone OR Ozurdex)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Dexamethasone	701
	Ozurdex	21
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Dexamethasone OR Ozurdex) AND uveitis	48

Baza	Strategia	Wynik
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(Dexamethasone OR Ozurdex) AND uveitis	8
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Deksametazon	9
	Ozurdex	4

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania:10.03.2022 r.

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 72.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Liao 2022[30]	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMiT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd niskiej jakości.	Baza The Cochrane Library; Baza Medline; Baza Embase; Baza clinicaltrials.gov FDA.gov. Data przeszukania baz: kwiecień 2021	Celem przeglądu było porównanie efektywności i bezpieczeństwa różnych schematów zaawansowanej terapii doszklistkowej	Do metaanalizy włączono 13 badań RCT obejmujących łącznie 1 806 chorych. Autorzy przeglądu wskazali, że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między porównywanymi terapiami. Żadna z terapii nie była istotnie statystycznie lepsza lub istotnie statycznie gorsza od pozostałych terapii. Metaanaliza par wykazała, że stosowanie implantu DEX 350 µg (RR 2,18, 95% CI 0,68; 1,79), implantu DEX 700 µg (RR 1,97, 95% CI 1,03; 3,78) i implantu FA 0,2 µg/dzień(RR 1,35, 95% CI 1,03; 1,77) po 6 miesiącach wiązało się ze zwiększonym wskaźnikiem osiągnięcia zerowego stopnia zmętnienia ciała szklistego w porównaniu z placebo, różnica względem placebo była istotna statystycznie (p<0,05). Metaanaliza sieci bayesowskiej nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w zmianie grubości siatkówki między 7 terapiami (DEX 700 µg , DEX 350 µg, ITA 4 mg, ITA 2 mg, ranibizumab, acetonid fluocynolonu i placebo) po 6 miesiącach. Metaanaliza sieci bayesowskiej nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zaćmy między 4 terapiami (DEX 700 µg , DEX 350 µg, ITA 4 mg i acetonid fluocynolonu). Metaanaliza par wykazała, że ryzyko wzrostu IOP po 6 miesiącach implantem DEX 700 µg jest istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do ITA 4 mg (RR 1,80 95% CI 1,34; 2,42, p<0,05). Równocześnie metaanaliza

[30] W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. analiza została uzupełniona o wyniki metaanalizy przedstawionej w publikacji *Liao 2022*

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				sieci bayesowskiej dla ryzyka wzrostu IOP nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między DEX 700 µg a ITA 4mg. Autorzy przeglądu podkreślili, że należy przyjąć założenie, że zapalenie części pośredniej, części tylnej lub zapalenie całej błony naczyniowej podobnie odpowiada na leczenie terapiami podawanymi do ciała szklistego. Zwrócono bowiem uwagę, że postępowanie terapeutyczne w przypadku tych trzech anatomicznych kategorii zapalenia błony naczyniowej zwykle jest podobne (terapia systemowa i terapie miejscowe, takie jak implanty kortykosteroidowe). Co więcej w badaniach klinicznych ZBN części pośredniej, tylnej i całej błony jest powszechnie klasyfikowane łącznie jako grupa określona mianem nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka. Szczegółowe wyniki metaanalizy zostały omówione w rozdziałach 3.15 oraz 3.20.
José-Vieira 2021	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMiT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd niskiej jakości.	Baza Pubmed/Medline; Baza ISI Web of Science; Baza Cochrane; Baza Scopus; Rejestr badań Clinical-Trials.gov; Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne włączonych badań. Data przeszukania baz: 19 luty 2021 r.	Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kortykosteroidów w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka i jego powikłań.	Do przeglądu systematycznego włączono łącznie 19 badań obejmujących 1 753 chorych (1 935 oczu). W przeglądzie wykazano, że ogółem podawanie kortykosteroidów do ciała szklistego jest skuteczniejsze niż podawanie w okolicy oka, w poprawie BCVA i torbielowatym obrzęku plamki, ale wiąże się z większą liczbą zdarzeń niepożądanych (zaćma i jaskra). Autorzy podkreślają, że istnieje niewiele badań porównujących miejscowe kortykosteroidy, przy czym większość z nich jest słabej jakości. W związku z tym potrzebne są dalsze dobrze zaprojektowane badania z wystandaryzowanymi wynikami, w celu zebrania bardziej spójnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa miejscowych kortykosteroidów w leczeniu niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka. Do przeglądu włączono badania, w których porównano implant deksametazonu podawany do ciała szklistego z implantem fluocynolonu oraz iniekcją triamcynolonu podawaną doszklistkowo. W obu badaniach wykazano, że różnica między interwencjami nie była istotna statystycznie w przypadku poprawy wyniku BCVA u chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka. Należy jednak podkreślić, że w porównaniu z implantem DEX, stosowanie implantu fluocynolonu wiązało się ze znacznie wyższym ryzykiem interwencji z powodu jaskry i 4,7 razy większym ryzykiem progresji zaćmy. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między DEX a fluocynolonem lub triamcynolonem w przypadku ryzyka podwyższenia IOP.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				W przeglądzie analizowano również wyniki dwóch randomizowanych badań obejmujących łącznie 180 oczu, w których porównywano różne dawki (700 i 350 µg) deksametazonu w postaci implantu w przypadku niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka i obrzęku plamki żółtej. Wszczepienie do ciała szklistego 700 µg deksametazonu wydawało się lepsze niż niższa dawka w przypadku poprawy wyniku BCVA. Jednak poprawa obrzęku plamki nie była spójna między badaniami. Grupa otrzymująca dawkę 350 µg wymagała leczenia ratunkowego częściej niż grupa leczona dawką 700 µg, ale ta różnica nie była statystycznie istotna. W przeglądzie przedstawiono również wyniki dla dwóch retrospektywnych badań oceniających łącznie 145 oczu, w których porównano implant DEX z triamcynolonem w postaci wstrzyknięć pod torebkę Tenona u chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej lub obrzękiem plamki żółtej. W żadnym z badań nie stwierdzono znaczących różnic w CMT podczas porównywania 2 terapii. Chociaż doszklistkowy implant z deksametazonem wykazywał zmniejszone ryzyko nawrotu, wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Średni czas do nawrotu różnił się między badaniami, należy podkreślić, że był krótszy w przypadku wstrzyknięcia acetonidu triamcynolonu pod torebkę Tenona w obu badaniach. Jedno badanie wykazało, że progresja zaćmy jest częściej związana z DEX, podczas gdy drugie wykazało, że jest ona częściej związana z triamcynolonem. Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie ciśnienia śródgałkowego, a inne zdarzenia niepożądane występowały rzadko. Obecne dowody sugerują, że implant z wyższą dawką (0,7 mg) deksametazonu wykazuje większą skuteczność w przypadku poprawy BCVA, ale wiąże się z większym ryzykiem podwyższenia IOP w porównaniu z jego odpowiednikiem w niższej dawce (0,35 mg). Stosowanie implantu z deksametazonem prowadziło do niższej w porównaniu z implantem fluocynolowym i wstrzyknięciem triamcynolonu poprawy BCVA przy równoczesnym mniejszym ryzyku nadciśnienia ocznego.
Saincher 2020	Cook: 4/5 (brak oceny wiarygodności badań	Baza Pubmed/Medline; Baza Embase; Data przeszukania baz: luty 2019 r.	Celem przeglądu było ustalenie, czy deksametazon w postaci implantu (Ozurdex®) jest	Do przeglądu systematycznego włączono łącznie 20 badań. Analizowanymi parametrami w badaniu były: centralna grubość siatkówki (CRT), najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA), zapalenie wewnątrzgałkowe (nacieki komórkowe w komorze przedniej oka, zmętnienie ciała szklistego), liczba

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	klinicznych włączonych do analizy); Klasyfikacja AOTMiT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości.		skuteczny w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka (część pośrednia, tylna oraz całości) jako monoterapia lub leczenie wspomagające terapie immunomodulujące.	chorych z wcześniejszym i równoczesnym leczeniem immunomodulującym, podwyższenie ciśnienia śródgałkowego (IOP) (≥ 25 mmHg) i inne niekorzystne zdarzenia związane ze stosowaniem implantu. W przeglądzie wskazano, że 195 (61,51%) chorych otrzymało wcześniej leczenie obejmujące miejscowe steroidy, wstrzyknięcia okołogałkowe lub inne kortykosteroidy do ciała szklistego przed leczeniem implantem DEX, podczas gdy 232 (64,8%) chorych było leczonych jednocześnie doustnymi kortykosteroidami i/lub ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi z jednoczesnym wszczepieniem implantu DEX. We wszystkich badaniach obserwowano zmniejszenie wartości CRT o 9,9-85,4%, przy czym większość badań (80%) wykazała spadek o 20-60%. Wynik CRT zmniejszył się średnio o 198,65 µm (42,74%). Ostrość wzroku poprawiła się średnio do 0,451 (logMAR) lub 20/57 (wynik wg tablicy Snellena), co stanowi poprawę o 43,11% w stosunku do wartości wyjściowej. Lowder i wsp. odnotowali poprawę średniej ostrości wzroku w swoim badaniu, u chorych otrzymujących implant DEX 0,7 mg stwierdzono poprawę średnio o 10,8 liter. Arcinue i wsp. stwierdzili również poprawę ostrości wzroku u 18,2% chorych leczonych implantem DEX. W przypadku 173 (59%) oczu stwierdzono brak aktywnego stanu zapalnego pod koniec badań, w tym 40 (13,7%) oczu z wcześniej stwierdzonym stanem zapalnym. Ponadto stwierdzono dwa przypadki (0,5%) zapalenia wnętrza gałki ocznej, odwarstwienia siatkówki i obrzęku plamki. Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, migracja komory przedniej i krwotok do ciała szklistego wystąpiły w siedmiu przypadkach (1,6%). Osiem przypadków (1,8%) hipotonii wystąpiło, podczas gdy 9 chorych (2,0%) odczuwało ból oka, a 10 chorych (2,3%) zgłosiło dyskomfort w oku. Podwyższone IOP wystąpiło u 91 chorych (20,6%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zaćma/zmętnienie podtorebkowe tylnej części u 47 (11,03%) chorych oraz krwotok spojówkowy u 24 (5,44%) chorych. Bratton i wsp. udokumentowali migrację implantu DEX do komory przedniej oraz obecność tylnych zmętnień podtorebkowych, z kolei w czterech badaniach (Cao i wsp., Bansal i wsp., Latronico i wsp. oraz Habot-Wilner i wsp.) nie wykazano żadnych zdarzeń niepożądanych. Autorzy przeglądu wskazali, że implant DEX jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka, obrzęku plamki błony naczyniowej i powoduje poprawę ostrości wzroku.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Stosowanie implantu DEX wiąże się z ryzykiem wystąpienia podwyższonego ciśnienia śródgałkowego i zaćmy. W badaniu nie udało się ustalić, czy implant DEX jest bardziej skuteczny jako monoterapia, czy jako terapia wspomagająca systemowe leczenie immunomodulujące.
Vieira 2020	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMiT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości.	Baza Pubmed/Medline; Baza Scopus; Baza ISI Web of Science; Baza Cochrane; Rejestr badań Clinical-Trials.gov; Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne włączonych badań. Data przeszukania baz: sierpień 2019 r.	Celem przeglądu była analiza i porównanie skuteczności i bezpieczeństwa implantów podawanych do ciała szklistego w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka.	W przeglądzie systematycznym uwzględniono osiem badań RCT obejmujących łącznie 1 621 chorych, z których dwa (N = 358 chorych) uwzględniono w metaanalizie sieciowej. Przeprowadzono metaanalizę sieciową, w której porównywano implanty 0,18 mg acetonidu fluocynolonu, implanty zawierające 0,70 mg i 0,35 mg deksametazonu oraz zabieg pozorowany. Po 2 miesiącach implanty z deksametazonem i acetonidem fluocynolonu wykazały znacznie większą redukcję CMT niż w przypadku pozorowanej procedury, ale nie stwierdzono takich różnic po 6 miesiącach. Nie było również znaczących różnic między różnymi implantami po 2 lub 6 miesiącach obserwacji. Stosowanie implantu 0,70 mg deksametazonu (po 1,5 miesiąca) wiązało się z istotnie lepszymi wynikami niż 0,18 mg acetonidu fluocynolonu (po 1 miesiącu) pod względem poprawy stopnia zmętnienia ciała szklistego (RR: 2,96; 95% CI: 1,23; 7,07). Po 6 miesiącach obserwacji, mimo że wszystkie implanty były lepsze od pozorowanej procedury, nie zaobserwowano między nimi statystycznie istotnych różnic w poprawie stopnia zmętnienia ciała szklistego. W przypadku poprawy BCVA o ≥15 punktów jedynie implant zawierający 0,70 mg deksametazonu wiązał się z lepszymi wynikami niż zabieg pozorowany (RR: 2,9; 95% CI: 1,5; 5,5). Nie stwierdzono istotnych różnic między implantem 0,18 mg fluocynolonu acetonidu po 12 miesiącach a implantami z deksametazonem po 6 miesiącach. W przypadku wyników bezpieczeństwa wszczepienie acetonidu fluocynolonu wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zaćmy niż zabieg pozorowany i wszczepienie implantu 0,70 mg deksametazonu w okresie 12 (RR: 0,36; 95% CI; 0,17; 0,79) i 36 miesięcy (RR: 0,37; 95% CI: 0,20; 0,71). Dane dotyczące implantu 0,70 mg deksametazonu uzyskano po 6 miesiącach obserwacji. Nie zaobserwowano istotnych różnic w przypadku ryzyka wystąpienia krwotoku spojówkowego, dyskomfortu i bólu oka między różnymi implantami lub między implantami a zabiegami pozorowanymi.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Wyniki przeglądu sugerują, że implant zawierający 0,70 mg deksametazonu ma wyższą skuteczność w przypadku poprawy zmętnienia ciała szklistego niż implant zawierający 0,18 mg acetonidu fluocynolonu. Jednak aktualne dane porównawcze dotyczące implantów kortykosteroidowych w zapaleniu błony naczyniowej oka są ograniczone. Autorzy podkreślili jednak, że pomimo udowodnionej wyższej skuteczności DEX, potrzebne są kolejne badania w tym kierunku.
Yu 2020	Cook: 4/5 (brak oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy); Klasyfikacja AOTMiT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości.	Baza PubMed; Baza Cochrane; University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD); Dodatkowo przeszukano strony kanadyjskich i głównych międzynarodowych agencji technologii medycznych, a także przeprowadzono ukierunkowane wyszukiwanie internetowe. Data przeszukania baz: dokumenty opublikowane od 1 stycznia 2015 r. do 25 lutego 2020 r.	Celem przeglądu był przegląd skuteczności klinicznej, opłacalności i wytycznych dotyczących deksametazonu w postaci implantu do oka w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka.	Przegląd ten obejmuje trzy badania RCT, jeden raport z oceny ekonomicznej i dwa dokumenty zawierające wytyczne. Wyniki dwóch RCT wskazują, że jedna dawka implantu deksametazonu jest bezpieczną i skuteczną opcją w zapobieganiu powikłań operacji zaćmy w przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka. Jedno badanie RCT sugerowało, że DEX jest lepszy od wstrzyknięcia triamcynolonu w okolice oczu (PTA) w leczeniu obrzęku plamki żółtej błony naczyniowej oka przy minimalnym ryzyku wzrostu ciśnienia śródgałkowego. Jednak wyniki badań RCT należy interpretować z ostrożnością ze względu na pewne ograniczenia. Przedstawiono również wytyczne Amerykańskiej Akademii Okulistycznej (AAO) dotyczące stosowania niekortykosteroidowego ogólnoustrojowego leczenia immunomodulującego w nieinfekcyjnym ZBN. Wytyczne NICE zalecają adalimumab i DEX jako opcje leczenia nieinfekcyjnego ZBN. W wytycznych NICE nie określono zaleceń dotyczących schematu dawkowania DEX (tj. liczby implantów i częstotliwości wstrzyknięć). Wskazano, że konieczne są dalsze badania, aby rozwiązać niepewności dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, opłacalności oraz wytycznych klinicznych dotyczących stosowania różnych schematów dawkowania DEX w leczeniu nieinfekcyjnego ZBN.
Squires 2017	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMiT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd wysokiej jakości.	Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane; Baza *The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*;	Celem przeglądu była ocena skuteczności klinicznej i opłacalności podskórnego podawania adalimumabu oraz deksametazonu w postaci implantu u dorosłych z niezakaźnym	W ramach oceny skuteczności klinicznej do przeglądu systematycznego włączono łącznie 3 badania (4 publikacje). W dwóch badaniach RCT (*VISUAL I*, do którego włączano chorych na aktywne ZBN i *VISUAL II*, do którego włączano chorych na nieaktywne ZBN) porównywano adalimumab z placebo, przy czym w obu ramionach zapewniono również ograniczoną standardową opiekę. W jednym RCT (*HURON*, do którego włączano chorych na aktywne ZBN) porównano pojedynczy implant deksametazonu w dawce

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Baza NHS Economic Evaluation Database; Baza Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL); Baza Conference Proceedings Citation Index; Bazy HTA; Rejestr badań klinicznych WHO International Clinical Trials Registry Platform, Sprawdzono odniesienia do odpowiednich przeglądów systematycznych, badań pierwotnych i zgłoszeń firm w celu zidentyfikowania badań dodatkowych. Podjęto również wyszukiwanie cytatów za pomocą Web of Science Citation Index. Przeprowadzono również wyszukiwania w Toxicology Literature Online w celu zidentyfikowania zapisów zgłaszających zdarzenia niepożądane dla interesujących technologii. Data przeszukania baz: czerwiec 2016 oraz październik 2016 (aktualizacja)	zapaleniem pośredniego i tylnego odcinka błony naczyniowej oka lub całościowego zapalenia błony naczyniowej oka.	0,7 mg z zabiegiem pozorowanym, z ograniczoną standardową opieką również w obu ramionach. Deksametazon przyniósł znaczące korzyści w porównaniu z pozorowaną procedurą w 8. i 26. tygodniu u chorych z zerowym wynikiem zmętnienia ciała szklistego (p<0,014), poprawą średniego wynikiku BCVA (p≤0,002) oraz z ≥5-punktową poprawą wyniku w kwestionariuszu VFQ-25 (p<0,05). Podwyższone ciśnienie śródgałkowe i zaćma występowały częściej w przypadku deksametazonu niż w przypadku pozorowanej procedury. Czas do niepowodzenia leczenia (zmniejszona ostrość wzroku, zapalenie wewnątrzgałkowe, nowe zmiany naczyniowe) był dłuższy w grupie adalimumabu niż w grupie placebo, ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,50 [95% CI 0,36; 0,70; p<0,001] w badaniu *VISUAL I* oraz 0,57 (95% CI 0,39; 0,84; p=0,004) w badaniu *VISUAL II*. Grupa adalimumabu wykazała istotnie większą poprawę wyniku kwestionariusza VFQ-25 niż grupa placebo w badaniu *VISUAL I* (średnia różnica 4,20; p=0,010), ale nie w badaniu *VISUAL II* (średnia różnica 2,12; p=0,16). Niektóre ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane występowały częściej w przypadku adalimumabu niż w przypadku placebo. Autorzy przeglądu podkreślają, że włączone badania kliniczne nie odzwierciedlają w pełni aktualnej praktyki klinicznej. Pomimo odnalezienia dodatkowych badań klinicznych dla istotnych terapii porównawczych, wykonanie metaanalizy było niemożliwe. Ponadto ze względu na heterogeniczność kliniczną, różnice w wynikach i brak wspólnych komparatorów wykonanie NMA dla badań *VISUAL I*, *VISUAL II* i *HURON* nie było wykonalne. Wyniki dwóch badań RCT dotyczące stosowania adalimumabu i jednego RCT dotyczącego pojedynczego implantu z deksametazonem wykazały znaczące korzyści ze stosowania interwencji w porównaniu z placebo lub zabiegiem pozorowanym. Autorzy wskazują na konieczność tworzenia badań porównujących deksametazon i adalimumab z obecnymi terapiami w perspektywie długoterminowej i w ważnych podgrupach chorych oraz na konieczność rozważenia, jak krótkoterminowa poprawa chorego wiąże się z długotrwałym wpływem na jego wzrok.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Tan 2016	Cook: 4/5 (brak oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy); Klasyfikacja AOTMiT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości.	Baza PubMed/Medline; Baza Cochrane; Data przeszukania baz: b/d.	Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych opcji terapii w leczeniu niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka (głównie odcinaka pośredniego, tylnego i całości) oraz przegląd aktualnych form doszklistkowej terapii lekowej w leczeniu ZBN.	Do przeglądu systematycznego włączono łącznie 27 badań. Autorzy publikacji wskazali, że obecnie istnieje kilka kortykosteroidów do ciała szklistego wykorzystywanych w leczeniu niezakaźnego zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej oka. Obecnie istnieją różne metody dostarczania kortykosteroidów do ciała szklistego i siatkówki: doszklistkowy acetonid triamcynolonu (Triesence® i Trivaris®, które są zatwierdzone przez FDA do stosowania wewnątrzgałkowego, oraz pozarejestracyjny Kenalog® 40), a także śródgałkowe implanty: 0,7 mg implant deksametazonu (Ozurdex®), 0,59 mg implant fluocynolonu acetonidu (Retisert®) i 0,019 mg implant fluocynolonu acetonidu (ILUVIEN®). Badania wykazały, że implant z deksametazonem poprawia BCVA i CMT oraz CME, przy równoczesnej mniejszej częstości występowania zaćmy i podwyższonego IOP w porównaniu z implantem fluocynolonu acetonidu u chorych z nieinfekcyjnym ZBN. Autorzy zwrócili uwagę, że ponowne zastosowanie implantu wydaje się działać z taką samą skutecznością przy minimalnych dodatkowych niepożądanych zdarzeniach, a dodatkowo implanty obustronne również wydają się być dobrze tolerowane. Głównym ograniczeniem włączonych badań (z wyjątkiem badania *HURON*) był ich retrospektywy charakter, przy stosunkowo małej liczebności próby. W badaniu *HURON* z kolei nie wykazano zarówno długoterminowego działania implantu deksametazonowego, jak i wpływu powtórnego podania implantu. Zarówno implanty fluocynolonu acetonidu, jak i deksametazonu działają długo i zapobiegają ogólnoustrojowym zdarzeniom niepożądanym doustnych kortykosteroidów, w związku z czym Arcinue i wsp. przeprowadzili badanie retrospektywne, aby porównać bezpieczeństwo i skuteczność tych dwóch interwenci. Głównym wynikiem ocenianym w tym badaniu był odsetek nawrotów zapalenia błony naczyniowej oka po podaniu implantu. Implanty wykazały stosunkowo podobną skuteczność, nie stwierdzono bowiem statystycznie istotnych różnic w zakresie ich wpływu na BCVA i kontrolę stanu zapalnego. Wskaźniki nawrotów były wyższe w grupie fluocynolonu acetonidu, ale różnica nie była istotna statystycznie. Stwierdzono, że może to wynikać z nasilenia zapalenia błony naczyniowej oka w oczach, w których wszczepiono implant fluocynolonu acetonidu. Co więcej, bardziej prawdopodobne było, że chory otrzymał kolejny implant deksametazonu (biorąc pod uwagę jego wyznaczony czas funkcjonowania wynoszący 6

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				miesięcy), co zmniejsza częstość nawrotów. Ponadto, oczy z implantem fluocynolonu acetonidu istotnie statystycznie częściej wymagały stosowania leków lub zabiegów chirurgicznych obniżających IOP, a w przypadku fluocynolonu acetonidu odnotowano 4,7-krotnie większe ryzyko powstania zaćmy. Zastrzyki do ciała szklistego są skuteczną alternatywą dla leków ogólnoustrojowych, ponieważ pozwalają uniknąć ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, jednocześnie zapewniając dawkę terapeutyczną w ciele szklistym. W przeglądzie wskazano, że istnieje wiele różnych terapii, które można stosować do ciała szklistego w leczeniu nieinfekcyjnego ZBN, jednak trudno porównywać leki z powodu braku badań porównawczych. Co więcej, każdy lek wydaje się być korzystny w zwalczaniu pewnych następstw lub powikłań nieinfekcyjnego ZBN. Dlatego stosowanie leku do ciała szklistego powinno być w dużym stopniu dostosowane do każdego chorego indywidualnie, z obliczeniem stosunku ryzyka do korzyści przy podejmowaniu decyzji między różnymi terapiami.
Karim 2013	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMiT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości.	Baza Pubmed/Medline; Baza Embase; Baza Cochrane; Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne włączonych badań. Przeszukano również publikacje z czasopism *Archives of Ophthalmology, Ophthalmology, Retina*, *the British Journal of Ophthalmology* oraz *the New England Journal of Medicine* oraz wytyczne *Australian National Health and Medical Research Council* w celu	Celem przeglądu była ocena skuteczności interwencji w leczeniu obrzęku plamki błony naczyniowej oka.	Skuteczne leczenie obrzęku plamki żółtej błony naczyniowej tradycyjnie polega na podawaniu immunosupresantów i terapii sterydami. Różne drogi dostarczania sterydów zostały opracowane w celu zwiększenia skuteczności i trwałości, a także zmniejszenia ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Autorzy przeglądu zwrócili uwagę, że różnorodność interwencji wskazywanych w literaturze medycznej jest dowodem na to, jak trudno jest leczyć obrzęk plamki naczyniówkowej, zwłaszcza jeśli staje się oporny na leczenie. W przypadku sterydów, stosowane są implanty o przedłużonym uwalnianiu. Autorzy wskazali, że deksametazon jest obiecującą opcją terapeutyczną w leczeniu zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej oka i może stanowić realne rozwiązanie w przypadku obrzęku plamki żółtej błony naczyniowej oka. W przeglądzie wskazano, że chorzy z jaskrą i obrzękiem plamki żółtej nie otrzymali tej interwencji ze względu na ryzyko zwiększonego ciśnienia śródgałkowego, a ponieważ należą do grupy wysokiego ryzyka zostali oni wykluczeni ze wszystkich przeprowadzonych badań. Należy określić ilościowo i udokumentować długoterminowe badania kontrolne z uwzględnieniem działań niepożądanych, aby zapewnić lepsze zrozumienie korzyści i ryzyka dla chorych z obrzękiem plamki żółtej błony naczyniowej oka. Równocześnie zasugerowano, że system dostarczania deksametazonu

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		odnalezienia badań klinicznych i przeglądów. Data przeszukania baz: 1 grudnia 2011 r.[31]		podawanego w postaci implantu ma lepszy profil bezpieczeństwa niż pojedyncze wstrzyknięcie. Odnalezione w ramach przeglądu badania wzmacniają dowody na to, że doszklistkowe implanty deksametazonu mogą stać się realną interwencją w przypadku obrzęku plamki żółtej błony naczyniowej oka, jednak potrzebne są dalsze badania, w szczególności dotyczące obrzęku plamki, o dłuższym czasie trwania i dobrej jakości metodologicznej. Autorzy badania wskazują, że istnieje potrzeba uzyskania większej liczby wyników z randomizowanych kontrolowanych badań z długimi okresami obserwacji, aby można było określić ogólne długoterminowe korzyści ze stosowania różnych terapii. Autorzy wskazują, że obiecującymi interwencjami w tej chorobie są: implanty deksametazonu, leki immunomodulujące i czynniki wzrostu śródbłonka naczyń krwionośnych. Gdy obrzęk plamki staje się oporny na leczenie po wielu zabiegach, można rozważyć wykonanie witrektomii przez część płaską. Patofizjologia choroby jest niejasna, a przebieg choroby nieprzewidywalny. Ponieważ nie ma jasnych wytycznych, interwencje powinny być dostosowane indywidualnie do chorego.
Kiddee 2013	Cook: 4/5 (brak oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy); Klasyfikacja AOTMiT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd	Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane; Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne włączonych badań. Data przeszukania baz: sierpień 2011 r.	Celem przeglądu było opisanie częstości występowania, początku, czasu trwania, stopnia nasilenia, sposobu leczenia i czynników ryzyka podwyższenia ciśnienia śródgałkowego po zastosowaniu sterydów podawanych do ciała szklistego oraz opracowanie zaleceń dotyczących najlepszych	Do przeglądu włączono łączenie 129 badań (w tym 6 dla deksametazonu w postaci implantu) w celu przeprowadzenia syntezy jakościowej i metaanalizy. W badaniu oceniającym deksametazon w postaci implantu doszklistkowego, wzrost IOP w stosunku do wartości wyjściowej o ≥10 mm Hg lub wartość IPO ≥25 mm Hg stwierdzono u 10,9% (95% CI: 6,4; 17,9) i 15,3% (95% CI: 9,2; 24,3) chorych po podaniu do ciała szklistego odpowiednio 0,35 mg i 0,7 mg deksametazonu. Z kolei w badaniu RCT dotyczącym przewlekłego zapalenia błony naczyniowej oka 8,4% z grupy DEX 0,35 mg i 7,1% z grupy DEX 0,7 mg miało nadciśnienie w oku zdefiniowane jako ciśnienie śródgałkowe o wartości ≥25 mm Hg.

[31] W tekście publikacji wskazano, że elektroniczne przeszukanie baz odbyło się w lipcu i październiku 2011 r., przyczyna rozbieżności nie jest znana.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	bardzo niskiej jakości.		praktyk dotyczących nadzoru IOP po podaniu sterydów do ciała szklistego.	Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy stwierdzono, że nadciśnienie oczne pojawiło się u: • 32% (95% CI: 28,2; 36,3) chorych po podaniu 4 mg triamcynolonu (podanie do ciała szklistego); • 66% (95% CI: 50,2; 78,8) chorych po podaniu implantu zawierającego 0,59 mg fluocynolonu; • 79% (95% CI: 72,2; 84,5) chorych po podaniu implantu zawierającego 2,1 mg fluocynolonu; • 11% (95% CI: 6,4; 17,9) chorych po podaniu implantu zawierającego 0,35 mg deksametazonu • 15% (95% CI: 9,2; 24,3) chorych po podaniu implantu zawierającego 0,7 mg deksametazonu. Czynniki ryzyka wystąpienia nadciśnienia ocznego obejmowały obecną w wywiadzie jaskrę, wyższe wyjściowe ciśnienie śródgałkowe (IOP), młodszy wiek, nadciśnienie oczne po poprzednim wstrzyknięciu, zapalenie błony naczyniowej oka, wyższą dawkę sterydów i zastosowanie implantu fluocynolonu. Większość przypadków nadciśnienia ocznego można kontrolować poprzez odpowiednie leczenie, jednak do 45% chorych po wszczepieniu fluocynolonu wymaga operacji. Autorzy sugerują zastosowanie protokołu monitorowania nadciśnienia ocznego po wstrzyknięciu/implantacji do ciała szklistego sterydów, który obejmuje sprawdzanie IOP w czasie 30 minut po wstrzyknięciu, następnie 1 tydzień po podaniu triamcynolonu do ciała szklistego i 2 tygodnie po wszczepieniu implantu, a następnie co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc i co miesiąc do maksymalnie 6 miesięcy po wszczepieniu do ciała szklistego triamcynolonu i deksametazonu oraz 9 miesięcy po wszczepieniu fluocynolonu.

7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 73.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja								
		Liao 2022	*José-Vieira 2021*	*Saincher 2020*	*Vieira 2020*	*Yu 2020*	*Squires 2017*	*Tan 2016*	*Karim 2013*	*Kiddee 2013*
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja								
		Liao 2022	*José-Vieira 2021*	*Saincher 2020*	*Vieira 2020*	*Yu 2020*	*Squires 2017*	*Tan 2016*	*Karim 2013*	*Kiddee 2013*
4.	**Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?**	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	**Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?**	TAK	TAK	Nie można odpowiedzieć	TAK	Nie można odpowiedzieć	TAK	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	TAK
6.	**Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?**	TAK	TAK	Nie można odpowiedzieć	TAK	Nie można odpowiedzieć	TAK	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	TAK
7.	**Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?**	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
8.	**Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?**	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja								
		Liao 2022	*José-Vieira 2021*	*Saincher 2020*	*Vieira 2020*	*Yu 2020*	*Squires 2017*	*Tan 2016*	*Karim 2013*	*Kiddee 2013*
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. *risk of bias*) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	TAK	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja								
		Liao 2022	*José-Vieira 2021*	*Saincher 2020*	*Vieira 2020*	*Yu 2020*	*Squires 2017*	*Tan 2016*	*Karim 2013*	*Kiddee 2013*
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	TAK	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	NIE	NIE
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja								
		Liao 2022	*José-Vieira 2021*	*Saincher 2020*	*Vieira 2020*	*Yu 2020*	*Squires 2017*	*Tan 2016*	*Karim 2013*	*Kiddee 2013*
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. *publication bias*) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	NIE	Nie ma zastosowania	NIE	TAK	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	NIE	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Wysoka	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. Badanie *POINT*

POINT [Thorne 2019, NCT02374060, Thorne 2019 protocol]
METODYKA
Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, w grupach równoległych, fazy IV. W analizie uwzględniono wyniki dla grupy chorych, którzy otrzymali implant ciała szklistego zawierający 0,70 mg deksametazonu (DEX) lub acetonid triamcynolonu w dawce 4 mg podawany w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego (ITA). W analizie nie uwzględniono trzeciego ramienia tj. 40 mg acetonidu triamcynolonu podawanego w postaci wstrzyknięć w okolicy oka (PTA), ze względu na sposób podania. **Opis metody randomizacji:** tak, chorzy zostali losowo przydzieleni do terapii acetonidem triamcynolonu w postaci wstrzyknięć w okolicy oka (PTA), acetonidem triamcynolonu w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego (ITA) lub DEX w postaci implantu do ciała szklistego do kwalifikującego się oka. Chorzy z obrzękiem plamki w obu oczach zostali przydzieleni do otrzymywania tego samego leczenia w obu oczach. Randomizację w stosunku 1:1:1 przeprowadzono przy użyciu permutowanych bloków o różnej wielkości i stratyfikowano według obecności lub braku jednoczesnego ogólnoustrojowego leczenia zapalenia błony naczyniowej oka (np. doustne kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne). Tabele randomizacji zostały przygotowane przez ośrodek koordynujący, a przydziały ujawniono za pośrednictwem portalu internetowego po włączeniu chorych do badania i zebraniu wszystkich danych wyjściowych; **Zaślepienie:** brak; **Opis metody zaślepienia:** chorzy, klinicyści i koordynatorzy nie byli zaślepieni na przydział leczenia. W publikacji podano natomiast informację, że badacze, którzy oceniali ostrość wzroku i członkowie z ośrodka czytelnictwa (ang. Reading Center) zostali zaślepieni na przydział leczenia oraz zostali przeszkoleni i certyfikowani do przeprowadzania tych ocen; **Opis utraty chorych z badania:** spośród 192 zrandomizowanych chorych (235 oczu) z badania utracono łącznie: ⊕ w 8. tyg. 7 (3,6%) chorych (8 z 235 oczu), w tym: ⊕ 3 (4,7%) z 64 chorych (3 z 79 oczu) z grupy DEX, w tym: 2 (3,1%) chorych z powodu nieobecności na wizycie kontrolnej oraz 1 (1,6%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji; ⊕ 4 (6,3%) z 63 chorych (5 z 82 oczu) z grupy ITA, w tym 3 (4,8%) z powodu nieobecności na wizycie kontrolnej oraz 1 (1,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji; ⊕ żadnego z 65 chorych (0 z 74 oczu) z grupy PTA; ⊕ w 24. tyg. 6 (3,1%) chorych (7 z 235 oczu), w tym: ⊕ 3 (4,7%) chorych z 64 chorych (3 z 79 oczu) z grupy DEX, w tym: 2 (3,1%) z powodu nieobecności na wizycie kontrolnej oraz 1 (1,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji; ⊕ 1 (1,6%) z 63 chorych (1 z 82 oczu) z grupy ITA z powodu utraty z okresu obserwacji; ⊕ 2 (3,1%) z 65 chorych (2 z 74 oczu) z grupy PTA z powodu nieobecności na wizycie kontrolnej. **Skala Jadad:** 3/5 (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia); **Wyniki dla populacji ITT:** tak, w protokole badania wskazano, że pierwotna analiza opierała się na populacji zgodnej z przydzielonym leczeniem, wszystkie zrandomizowane osoby zostały włączone do analizy (ang. *intention-to-treat*). Analiza obejmowała wszystkie dostępne dane dla wszystkich oczu, które zostały zidentyfikowane jako kwalifikujące się w momencie randomizacji, niezależnie od faktycznie otrzymanego leczenia; **Klasyfikacja AOTMiT:** IIA; **Sponsor:** JHSPH Center for Clinical Trials[32];

[32] Informacje przedstawione na stronie clinicaltrials.gov (badanie NCT02374060)

POINT [Thorne 2019, NCT02374060, Thorne 2019 protocol]
Liczba ośrodków: w publikacji podano jedynie informację, że badanie było wieloośrodkowe, na stronie clinicaltrials.gov wskazano, że w badaniu uczestniczyło 26 ośrodków (Australia, Kanada, Stany Zjednoczone. Wielka Brytania)[32]; **Okres obserwacji:** 24 tyg.; **Analiza statystyczna:** analizy obejmowały wszystkie dostępne dane dla wszystkich oczu, które zostały zidentyfikowane jako kwalifikujące się w momencie randomizacji, niezależnie od faktycznie otrzymanego leczenia. Analizy podłużne wyników ciągłych przeprowadzono przy użyciu modelu nasyconego średnich efektów losowych. Kowariancja niestrukturalna została użyta do określenia korelacji podłużnej wewnątrz oka, a losowy punkt przecięcia został użyty do uwzględnienia korelacji między oczami u chorych z chorobą obu oczu. Ze względu na skośność danych, grubość siatkówki (pierwszorzędowy punkt końcowy) mierzono w skali logarytmicznej zatem interpretacja parametrów jest na względnej skali (PropBL dla pomiarów w trakcie leczenia i stosunek PropBL dla porównania terapii). Procentową redukcję obliczono na podstawie wzoru: *1-PropBL×100*. Odsetek oczu z ≥20-procentową poprawą grubości siatkówki, ustąpieniem obrzęku plamki i w przypadku których stosowano leki obniżające IOP modelowano przy użyciu uogólnionych równań estymujących. Metodę szacowania (estymacji) wyników poprzez wielokrotne losowanie ze zwracaniem z próby (ang. *booststrap*) wykorzystano do uwzględnienia korelacji między oczami tego samego chorego. Do oceny czasu od randomizacji do zdarzeń ocznych wykorzystano modele proporcjonalnego hazardu Coxa z losowym punktem przecięcia w celu uwzględnienia korelacji między oczami. Komitet Analiz Statystycznych Grupy Badawczej MUST przeprowadził wszystkie analizy dla badania POINT. Dla wszystkich modeli obliczono konserwatywne szacunki błędu standardowego (ang. *robust standard errors*). Próg błędu typu I dla hipotez pierwotnych wynosił 0,00132, próg ustalony dla analizy pośredniej po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego dla porównań par. Wszystkie inne wartości CI i *p-value* były zgłaszane przy użyciu dwustronnego wskaźnika błędu typu I wynoszącego 0,05 i nie były korygowane dla wielokrotnych porównań. Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą SAS; **Podejście do testowania hipotezy:** *noninferiority* (dla porównania DEX vs ITA)[33].
POPULACJA
Kryteria włączenia: • wiek ≥18 r.ż.; • nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (odcinka przedniego, części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony); • obrzęk plamki, zdefiniowany jako grubość siatkówki w polu centralnym (CST) większa niż zakres normalny (zdefiniowany jako populacyjna średnia normatywna CST ±2 SD) dla OCT (optyczna koherentna tomografia), tj >300 mm dla aparatury Zeiss Cirrus/Topcon3DOCT lub >320 mm dla aparatury Heidelberg Spectralis, bez względu na obecność przestrzeni torbielowatych; • dozwolone było stosowanie w stałych dawkach doustnych kortykosteroidów (≤10 mg prednizonu na dobę) oraz leków immunosupresyjnych, w stosownych przypadkach, przez mniej niż 4 tygodnie; • wynik BCVA wynoszący 5/200 lub lepszy; • wyjściow ciśnienie śródgałkowe >5 mm Hg i ≤21 mm Hg (dopuszczalne jest obecne stosowanie 3 lub mniej leków obniżających ciśnienie śródgałkowe i/lub wcześniejsza operacja jaskry – należy pamiętać, że leki skojarzone, np. Cosopt, liczą się jako 2 leki obniżające IOP); • wyjściowy angiogram fluoresceinowy, który umożliwia ocenę stopnia przecieku w centralnym podpolu; • rozszerzenie źrenicy wystarczające, aby umożliwić badanie OCT. **Kryteria wykluczenia:** • zakaźne zapalenie wnętrza gałki ocznej lub zakaźne zapalenie błony naczyniowej w wywiadzie; • zakaźne zapalenie twardówki lub aktywne niezakaźne zapalenie twardówki w czasie ostatnich 12 miesięcy w wywiadzie (niezakaźne zapalenia twardówki w wywiadzie nie stanowiło kryterium wykluczenia, jeśli ostatni epizod ustąpił co najmniej 12 miesięcy przed rejestracją); • zapalenie rogówki w wywiadzie (z wyjątkiem zapalenia rogówki z powodu suchego oka); • centralna retinopatia surowicza w wywiadzie; • stosowanie doustnego acetazolamidu lub innego ogólnoustrojowego inhibitora anhydrazy węglanowej na początku badania; • stosowanie doustnych kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych w niestabilnych dawkach, przez okres co najmniej 4 tygodni; • znana alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik badanych leków;

[33] W badaniu hipotezę *superiority* testowano dla porównania ITA vs PTA oraz DEX vs PTA, natomiast *noninferiority* dla porównania DEX vs ITA

POINT [Thorne 2019, NCT02374060, Thorne 2019 protocol]				
⊕ jaskra o ciężkim nasileniu zdefiniowana jako uszkodzenie nerwu wzrokowego w wywiadzie; ⊕ brak możliwości wykonania oceny dna oka lub wykonania OCT; ⊕ obecność błony epiretinalnej stwierdzona klinicznie lub przez OCT, która w oceny okulisty prowadzącego badanie może ograniczyć poprawę obrzęku plamki; ⊕ rozdarta lub pęknięta tylna torebka soczewki; ⊕ obecność oleju silikonowego; ⊕ wstrzyknięcie kortykosteroidu w okolice oka lub do ciała szklistego w czasie ostatnich 8 tygodni; ⊕ wstrzyknięcie do ciała szklistego implantu deksametazonu w czasie ostatnich 12 tygodni; ⊕ wszczepienie implantu fluocynolonu acetonidu (Retisert) w czasie ostatnich 3 lat; ⊕ ciąża, karmienie piersią lub pozytywny wynik testu ciążowego oraz niechęć do stosowania odpowiedniej metody kontroli urodzeń (abstynencja, połączenie barierowe i środek plemnikobójczy lub hormonalna) na czas trwania badania u kobiet w wieku rozrodczym.				
Dane demograficzne				
Parametr		**Grupa badana (DEX 0,70 mg)**	**Grupa kontrolna (ITA)**	**PTA**
Liczba chorych		**64**	**63**	**65**
Wiek, medina (zakres) [lata]		55 (19; 85)	56 (18; 86)	55 (22; 87)
Mężczyźni, n (%)		24 (37,5)	23 (36,5)	26 (40,0)
Rasa, n (%)	**Biała**	39 (60,9)	37 (58,7)	46 (70,8)
	Hiszpańska	5 (7,8)	3 (4,8)	1 (1,5)
	Czarna	17 (26,6)	19 (30,2)	11 (16,9)
	Inna	3 (4,7)	4 (6,3)	7 (10,8)
Palenie papierosów, n (%)	**Obecni palacze**	9 (14,1)	13 (20,6)	9 (13,8)
	Byli palacze	20 (31,3)	13 (20,6)	15 (23,1)
	Nigdy niepalący	35 (54,7)	37 (58,7)	41 (63,1)
Obustronne zapalenie błony naczyniowej oka, n (%)		47 (73,4)	51 (81,0)	49 (75,4)
Obustronny obrzęk plamki, n (%)		15 (23,4)	19 (30,2)	9 (13,8)
Leki ogólnoustrojowe[34], n (%)		23 (35,9)	23 (36,5)	24 (36,9)
Pierwotna diagnoza zapalania błony naczyniowej oka[35], n (%)	**Część przednia**	10 (15,6)	8 (12,7)	11 (16,9)
	Część przednia/pośrednia	14 (21,9)	7 (11,1)	13 (20,0)
	Część pośrednia	15 (23,4)	14 (22,2)	17 (26,2)
	Część tylna	9 (14,1)	15 (23,8)	13 (20,0)
	Całość	16 (25,0)	19 (30,2)	11 (16,9)
Jakakolwiek choroba ogólnoustrojowa związana z zapaleniem błony naczyniowej oka, n (%)		12 (18,8)	15 (23,8)	14 (21,5)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]		4,5 (0,0; 30,2)	3,5 (0,0; 36,1)	3,5 (0,0, 24,4)
Liczba oczu (kwalifikujące się oczy)		**79**	**82**	**74**
Wynik IOP, mediana (zakres) [mmHg]		13 (6; 20)	14 (7; 21)	14 (6; 22)

[34] dane nie potwierdzają leczenia systemowego u 2 chorych
[35] kategorie przedstawiają lokalizację pierwotnego rozpoznania i wzajemnie się wykluczają

POINT [Thorne 2019, NCT02374060, Thorne 2019 protocol]				
Stosunek średnicy zagłębienia do średnicy tarczy nerwu wzrokowego (CDR), mediana (zakres)		0,3 (0,0; 0,8)	0,3 (0,0; 0,8)	0,2 (0,0; 0,8)
Ostrość widzenia (litery standardowe), mediana (zakres)		64 (23; 86)	63 (13; 88)	68 (25; 91)
Odpowiednik tablicy Snellena		20/53	20/55	20/44
Ostrość widzenia gorsza niż 20/40, n (%)		50 (63,3)	60 (73,2)	43 (58,1)
Aktywne zapalenie błony naczyniowej oka, n (%)		57 (72,2)	68 (82,9)	48 (64,9)
Oczy fakijne lub pseudofakijne, n (%)		46 (58,2)	47 (57,3)	36 (48,6)
Jaskra, n (%)		8 (10,1)	11 (13,4)	5 (6,8)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Terapia podawana w okolicy oka	37 (46,8)	31 (37,8)	36 (48,6)
	Terapia podawana w postaci wstrzyknięcia do ciała szklistego	24 (30,4)	22 (26,8)	22 (29,7)
	Produkt leczniczy Ozurdex®	13 (16,5)	11 (13,4)	8 (10,8)
	Produkt leczniczy Retisert®	6 (7,6)	4 (4,9)	6 (8,1)
	Leki obniżające ciśnienie śródgałkowe	19 (24,1)	16 (19,5)	16 (21,6)
	Zabieg obniżający ciśnienie śródgałkowe	12 (15,2)	5 (6,1)	9 (12,2)
Grubość siatkówki w środkowym podpolu, mediana (zakres)		449 (243; 1300)	485 (236; 824)	438 (278; 922)
Przestrzenie torbielowate, n (%)		77 (97,5)	76 (92,7*)	70 (94,6)
Płyn podsiatkówkowy, (%)		28 (35,4)	41 (50,0**)	29 (39,2)
Ocena stopnia przecieku w centralnym podpolu na podstawie angiografii fluoresceinowej, n (%)	Brak (bez ML)	3 (3,8)	2 (2,4***)	2 (2,7)
	Częściowe (0 < ML < 0,44 DA)	11 (13,9)	16 (19,5)	14 (18,9)
	Kompletne (0,44 DA)	62 (78,5^)	62 (75,6^^)	57 (77,0^^^)
INTERWENCJA				
Chorzy otrzymywali zastrzyk wg przydzielonego leczenia do każdego kwalifikującego się oka w dniu randomizacji lub tak szybko, jak to możliwe lecz nie później niż po 10 dniach. Wstrzyknięcia wykonywano przy użyciu standardowych technik, a ponowne leczenie było dozwolone podczas 8-tygodniowej wizyty w ramieniu ITA oraz podczas 12-tygodniowej wizyty w ramieniu DEX, pod warunkiem spełnienia kryteriów ponownego leczenia. Kryteria obejmowały niespełnienie definicji poprawy obrzęku plamki (spadek CST o ≥20% w OCT), pogorszenie obrzęku plamki po początkowej poprawie lub obecność przestrzeni torbielowatych w centralnym podpolu o średnicy 1 mm w oku z normalny CST. Ponowne leczenie było dozwolone w przypadku oka z ciśnieniem śródgałkowym <25 mm Hg i otrzymywaniu ≤3 leków obniżających ciśnienie śródgałkowe. W przypadku chorych, których oczy wykazały pogorszenie obrzęku plamki lub poprawę CST o mniej niż 20%, możliwa była zmiana leczenia po 12 tygodniach w ramieniu ITA oraz po 20 tygodniach w ramieniu DEX. Harmonogramy ponownego leczenia dla każdego z ramion leczenia zostały wybrane tak, aby obejmowały optymalną skuteczność każdego leczenia, która miała nastąpić później w przypadku DEX.				

POINT [Thorne 2019, NCT02374060, Thorne 2019 protocol]
Interwencja badana: Implant deksametazonu 0,7 mg podawany w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego. **Interwencja kontrolna:** Acetonid triamcynolonu 4 mg podawany w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego (ITA). Acetonid triamcynolonu 40 mg podawany w postaci wstrzyknięć w okolicy oczu (PTA; nie uwzględniono w analizie). Wstrzyknięcie w okolicy oka wykonane zostało zależnie od preferencji okulisty wykonującego wstrzyknięcie tj. w okolice dna oczodołu (ang. *periorbital floor approach*) lub pod część tylną torebki Tenona (ang. *posterior sub-Tenon's approach*). **Leczenie wspomagające:** Chorzy mogli przyjmować leki ogólnoustrojowe do leczenia zapalenia błony naczyniowej oka. Chorzy musieli przyjmować stałe dawki doustnych kortykosteroidów (<10 mg prednizonu na dobę) i leki immunosupresyjne, jeśli to możliwe, przez co najmniej 4 tygodnie. Ponadto dozwolone było stosowanie ≤3 leków obniżających ciśnienie śródgałkowe.
PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: ⊕ ocena wskaźnika zmiany grubości siatkówki w polu centralnym; ⊕ ocena obrzęku plamki; ⊕ ocena BCVA; ⊕ ocena ciśnienia śródgałkowego; ⊕ profil bezpieczeństwa. **Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:** ⊕ wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla ramienia PTA i dla wyników porównań z PTA.

*w publikacji podano wartość 95%
**w publikacji podano wartość 50%
***w publikacji podano wartość 3%
^w publikacji podano wartość 82%
^^w publikacji podano wartość 78%
^^^w publikacji podano wartość 78%

7.6.2. Badanie *HURON*

HURON [Lowder 2011, Lightman 2013, NCT00333814]
METODYKA
Badanie randomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe, w grupach równoległych z pozorowaną grupą kontrolną, fazy II/III. W analizie uwzględniono jedynie wyniki dla grupy chorych, którzy otrzymali implant ciała szklistego zawierający 0,70 mg deksametazonu (DEX) lub wstrzyknięcie pozorowane. W analizie nie uwzględniono trzeciego ramienia – grupy leczonej implantem zawierającym 350 µg desametazonu, ze względu na niezgodność dawki z zapisami ChPL. **Opis metody randomizacji:** tak, w momencie włączenia do badania chorzy zostali losowo przydzieleni do pozorowanej procedury lub leczenia za pomocą implantu DEX 0,7 mg lub 0,35 mg w stosunku 1:1:1. Randomizacja była przeprowadzana centralnie (przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych/sieciowych) przez sponsora badania i stratyfikowana według początkowego zmętnienia ciała szklistego (wyniki +1,5 lub +2 vs wynik +3 lub +4); **Zaślepienie:** podwójne; **Opis metody zaślepienia:** badacz wykonujący wszczepienie implantu i inne procedury leczenia, był odpowiedzialny za ogólne bezpieczeństwo uczestników badania, ale zachował poufność wszystkich informacji dotyczących badanego leku i nie gromadził informacji na temat skuteczności. Chorzy byli zaślepieni w odniesieniu do stosowanego leczenia, a kluczowe wyniki dotyczące skuteczności były zbierane i oceniane przez innych badaczy, którzy również byli zaślepieni na przydział leczenia; **Opis utraty chorych z badania:** spośród 229 chorych, którzy poddani zostali randomizacji z badania utracono łącznie 12 (5,2%) chorych, w tym:

HURON [Lowder 2011, Lightman 2013, NCT00333814]
⊕ 4 (5,2%) z 77 chorych z grupy DEX 0,70 mg, w tym: 2 (2,6%) chorych w ≤8 tyg. z powodu zdarzeń niepożądanych i z innych przyczyn oraz 2 (2,6%) chorych w >8 tyg. również z powodu zdarzeń niepożądanych i z innych przyczyn; ⊕ 3 (3,9%) z 76 chorych z grupy DEX 0,35 mg, w tym: 2 (2,6%) chorych w ≤8 tyg. z powodu innych przyczyn oraz 1 (1,3%) chorego w >8 tyg. z powodu braku skuteczności leczenia; ⊕ 5 (6,6%) z 76 chorych z grupy SoC, w tym: 2 (2,6%) chorych w ≤8 tyg. z powodu utraty z okresu obserwacji i z innych przyczyn oraz 3 (3,9%) chorych w >8 tyg. również powodu utraty z okresu obserwacji (2 (2,6%) chorych) i z innych przyczyn (1 (1,3%) chory); **Skala Jadad:** 5/5; **Wyniki dla populacji ITT:** tak, pierwszorzędową analizę skuteczności przeprowadzono uwzględniając wszystkich chorych zrandomizowanych do badania zgodnie z przypisanym leczeniem; **Klasyfikacja AOTMiT:** IIA; **Sponsor:** Allergan; **Liczba ośrodków:** w publikacji wskazano jedynie, że badanie jest wieloośrodkowe; **Okres obserwacji:** 26 tyg.; **Analiza statystyczna:** pierwotną analizę skuteczności przeprowadzono za pomocą testu X^2 Pearsona. Do kontroli ogólnego wskaźnika błędu typu I na poziomie 5% dla porównań między grupami implantów DEX i grupą pozorowaną zastosowano procedurę selekcji informacji (ang. *gate-keeping*). Ponadto skonstruowano 2-stronne 95% przedziały ufności dla różnicy między grupami w odsetku chorych z wynikiem zmętnienia ciała szklistego równym 0 przy użyciu normalnego przybliżenia zmiennych binarnych. Interakcję terapia-badacz oceniano za pomocą testu Breslow-Day na poziomie istotności 0,10. Każdy badacz z mniej niż 2 chorymi włączonymi do jakiejkolwiek grupy leczenia został wykluczony z tej analizy. Test X^2 Pearsona wykorzystano do analizy odsetka chorych z poprawą o 2 jednostki w skali zmętnienia ciała szklistego. Porównania grup leczonych dla czasu do zmętnienia ciała szklistego równego 0 analizowano za pomocą testu log-rank. Zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku zmętnienia ciała szklistego analizowano przy użyciu jednoczynnikowej analizy modelu wariancji z ustalonym efektem leczenia. Porównania między grupami przeprowadzono w parach, stosując kontrasty z analizy modelu wariancji; **Podejście do testowania hipotezy***: superiority.*
POPULACJA
Kryteria włączenia: ⊕ wiek ≥18 r.ż.; ⊕ rozpoznanie niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka (części pośredniej lub tylnej); ⊕ wynik zamglenia ciała szklistego co najmniej +1,5 (skala 0-4); ⊕ wynik BCVA od 10 do 75 liter (20/630 do 20/32). **Kryteria wykluczenia:** ⊕ aktywna choroba lub zakażenie oczu; ⊕ zapalenie błony naczyniowej oka nieodpowiadające na wcześniejsze leczenie kortykosteroidami; ⊕ stosowanie leków obniżających ciśnienie śródgałkowe w czasie ostatniego miesiąca; ⊕ jaskra, nadciśnienie oczne lub klinicznie istotne podwyższenie ciśnienia śródgałkowego w odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami w wywiadzie; ⊕ wynik IOP powyżej 21 mm Hg na początku badania; ⊕ wynik BCVA mniej niż 34 litery w oku nieleczonym; ⊕ niekontrolowana choroba ogólnoustrojowa; ⊕ uczestnictwo we wcześniejszym badaniu klinicznym implantu DEX; ⊕ stosowanie implantu do ciała szklistego zawierającego acetonid fluocynolonu w badanym oku; ⊕ otrzymywanie w okolice oczu wstrzyknięcia kortykosteroidów do badanego oka ≤8 tyg. przed wizytą leczniczą w dniu 0.; ⊕ jakiegokolwiek wstrzyknięcia leku do ciała szklistego badanego oka w wywiadzie, ≤26 tygodni przed wizytą rozpoczynającą terapię, chyba że był to acetonid triamcynolonu w dawce 4 mg lub mniej wstrzyknięty ≥26 tygodni przed wizytą rozpoczynającą terapię w dniu 0.; ⊕ przewidywanie rozpoczęcia lub zmiany obecnych dawek ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych w czasie pierwszych 8 tygodni badania.

Dane demograficzne			
Parametr	**Grupa badana (DEX 0,70 mg)**	**Grupa kontrolna SoC**	**DEX 0,35 mg**
Liczba chorych	**77**	**76**	**76**

HURON [Lowder 2011, Lightman 2013, NCT00333814]				
Mężczyźni, n (%)		31 (40,3)	25 (32,9)	28 (36,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]		44 (14,8)	44 (15,0)	46 (13,6)
Rasa, n (%)	**Biała**	47 (61,0)	46 (60,5)	46 (60,5)
	Czarna	8 (10,4)	9 (11,8)	10 (13,2)
	Azjatycka	18 (23,4)	15 (19,7)	12 (15,8)
	Hiszpańska	2 (2,6)	2 (2,6)	1 (1,3)
	Inna	2 (2,6)	4 (5,3)	7 (9,2)
Kolor tęczówki, n (%)	**Ciemna**	33 (42,9)	32 (42,1)	27 (35,5)
	Jasna	44 (57,1)	44 (57,9)	49 (64,5)
Rozpoznanie zapalenia błony naczyniowej oka, n (%)	**Część pośrednia**	63 (81,8)	58 (76,3)	64 (84,2)
	Część tylna	14 (18,2)	18 (23,7)	12 (15,8)
Wyjściowa ostrość wzroku, średnia (SD) [litery]		58 (15,2)	63 (15,2)	57 (17,2)
Wyjściowe nasilenie zmętnienia ciała szklistego, n (%)	**Wynik +1.5 lub +2**	65 (84,4)	66 (86,8)	60 (78,9)
	Wynik +3 lub +4	12 (15,6)	10 (13,2)	16 (21,1)
Wyjściowa ocena zamglenia ciała szklistego, średnia (SD)		2,06 (0,55)	2,01 (0,54)	2,12 (0,50)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [mies.]		50,5 (54,2)	61,2 (62,5)	43,9 (48,9)
Obecność soczewek fakijnych, n (%)		62 (80,5)	55 (72,4)	51 (67,1)
Zaćma w oczach z soczewkami fakijnymi, n (%)		20 (32,3)/N=62	27 (49,1)/N=55	32 (42,1)
Centralna grubość plamki, średnia (SD) [µm]		344,0 (141,6)/N=39	324,6 (145,5)/N=43	338,9 (162,4)/N=48
Leczenie przeciwzapalne lub immunosupresyjne, n (%)		20 (26,0)	18 (23,7)	22 (28,9)
Wynik w skali VFQ-25, średnia (SD)	**Ogólny wynik**	63,7 (20,74)/N=73	71,3 (18,98)/N=73	64,9 (16,47)/N=73
	Widzenie bliskie	61,1 (25,84)/N=73	66,1 (26,44)/N=73	56,6 (22,18)/N=73
	Widzenie dalsze	66,0 (25,37)/N=73	69,7 (25,30)/N=73	62,0 (22,77)/N=73
	Ogólne zdrowie	52,1 (23,85)/N=73	53,1 (26,33)/N=73	54,8 (20,69)/N=73
	Ogólne widzenie	54,2 (19,00)/N=73	59,2 (16,81)/N=73	54,8 (14,92)/N=73
	Prowadzenie samochodu	67,2 (22,70)/N=37	71,0 (20,87)/N=47	76,6 (16,27)/N=39
	Widzenie obwodowe	65,1 (28,18)/N=73	71,9 (28,55)/N=73	65,4 (25,56)/N=73
	Widzenie barwne	81,5 (25,69)/N=73	89,0 (20,83)/N=73	88,4 (19,13)/N=73
	Bóle gałki ocznej	65,2 (23,03)/N=73	72,1 (25,47)/N=73	65,6 (23,73)/N=73
	Trudności w pełnieniu dotychczasowej roli	54,5 (28,97)/N=73	63,5 (25,83)/N=73	52,1 (29,09)/N=73

HURON [*Lowder 2011, Lightman 2013, NCT00333814*]				
	Samodzielność	68,2 (32,23)/N=73	80,5 (26,25)/N=73	71,3 (28,87)/N=73
	Funkcjonowanie społeczne	75,0 (25,35)/N=73	84,2 (21,15)/N=73	80,0 (22,02)/N=73
	Zdrowie psychiczne związane ze wzrokiem	46,9 (28,05)/N=73	58,4 (25,07)/N=73	50,2 (24,61)/N=73

INTERWENCJA

Tylko jedno oko zostało wyznaczone jako oko do badania. Jeżeli zarówno oko lewe jak i oko prawe kwalifikowało się do badania, prawe oko wyznaczano jako oko badane.

Interwencja badana: implant deksametazonu w dawce 0,70 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego;

Przed każdym zabiegiem badane oko było znieczulane środkami znieczulającymi miejscowo i podspojówkowo oraz przygotowywane zgodnie ze standardową praktyką kliniczną dla oczu poddawanych wstrzyknięciu do ciała szklistego. Implant DEX został wprowadzony do ciała szklistego przez część płaską ciała rzęskowego (*pars plana*) za pomocą dostosowanego, jednorazowego aplikatora o rozmiarze 22 G.

Implant deksametazonu w dawce 0,35 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego (interwencji nie uwzględniono w analizie).

Interwencja kontrolna: wstrzyknięcie pozorowane.

Procedura pozorowana przebiegała zgodnie z tym samym protokołem jak dla interwencji badanej, ale wykorzystywano bezigłowy aplikator.

Leczenie wspomagające: Wszystkich chorych leczono miejscowym antybiotykiem okulistycznym 4 razy dziennie, rozpoczynając 3 dni przed dniem badania (dzień 0.) i kontynuując przez 3 dni po zabiegu.

Chorzy mogli stosować następujące leki w określonych warunkach:

- miejscowe kortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, jeśli dawki były stabilne przez co najmniej 2 tygodnie przed badaniem przesiewowym i utrzymywały się na stabilnym poziomie przez cały dzień leczenia w dniu 0.;
- kortykosteroidy ogólnoustrojowe, jeśli dawki doustne prednizonu wynosiły 20 mg/d lub mniej (lub odpowiednik innych kortykosteroidów), były stabilne przez co najmniej 1 miesiąc przed badaniem przesiewowym, pozostawały stabilne przez cały dzień leczenia w dniu 0., i oczekiwano, że pozostaną stabilne do 8. tygodnia;
- ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna i metotreksat), jeśli dawki były stabilne przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym, pozostały stabilne do dnia leczenia w dniu 0 i oczekiwano, że będą stabilne do 8 tygodnia.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ocena zmętnienia ciała szklistego;
- ocena obrzęku plamki;
- ocena BCVA;
- ocena wg kwestionariusza VFQ-25;
- ocena ciśnienia śródgałkowego;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ocena skuteczności i bezpieczeństwa w grupie chorych, którym podano implant z deksametazonem w dawce 350 µg;
- dane przedstawione łącznie dla wszystkich chorych włączonych do badania.

7.6.3. Badanie *Wallsh 2020*

Wallsh 2020 [Wallsh 2020]
METODYKA

Wallsh 2020 [Wallsh 2020]
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, przeprowadzone na podstawie dokumentacji medycznej chorych leczonych implantem z deksametazonem z 10-letniego okresu tj. od 2009 (data zatwierdzenia leku przez FDA) do 2019 roku. W ramach analizy uwzględniono jedynie wyniki dla chorych na zapalenie błony naczyniowej oka. **Przydział chorych do grupy:** wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali doszklistkowy implant z deksametazonem; **Skala NICE:** 5/8 (badanie prowadzono w jednym ośrodku, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak sprecyzowanych kryteriów wykluczenia); **Opis utraty chorych z badania:** b/d; **Klasyfikacja AOTMiT:** n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono jednoramiennego badania obserwacyjnego; **Sponsor:** b/d; **Liczba ośrodków**: 1; **Okres obserwacji:** średni czas trwania leczenia w populacji ogółem wynosił 63,9±4,6 tygodnia, dodatkowo podano że dla chorych na ZBN średni czas trwania leczenia wynosił 565,4±52,5 dni. Ogółem w badaniu przedstawiono dane chorych zebrane w okresie od 2009 do 2019 r.; **Analiza statystyczna:** analizę statystyczną przeprowadzono porównując wyniki uzyskane podczas wizyty początkowej z wynikami uzyskanymi podczas wizyty końcowej przy użyciu testu t-Studenta z powtarzalnymi pomiarami oraz analizy podzbiorów grup CRVO, BRVO, DME i ZBN. Poziom istotności statystycznej p<0,05; **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d.
POPULACJA
Kryteria włączenia: ⊕ otrzymanie implantu z deksametazonem w uwzględnionym w badaniu okresie tj. między 2009 a 2019 r.; ⊕ rozpoznane co najmniej jednej z następujących chorób oczu: zapalenie tylnej części błony naczyniowej oka, CRVO, BRVO i/lub DME; ⊕ brak uprzedniego leczenia; ⊕ wcześniejsze leczenie obejmujące terapię laserową, wstrzyknięcie sterydów do ciała szklistego lub w okolice oka, bądź wstrzyknięcie czynnika anty-VEGF do ciała szklistego; ⊕ w przypadku wcześniejszego leczenia, stwierdzony brak odpowiedzi, niewystarczająca odpowiedź lub chęć ograniczenia liczby wstrzyknięć i/lub ograniczenia obciążenia związanego z uprzednio stosowanym leczeniem; ⊕ potwierdzony brak odpowiedzi i niewystarczająca odpowiedźna poprzednie leczenie, określona za pomocą różnych technik, w tym stwierdzony znamienny obrzęk plamki w OCT; ⊕ właściwie kontrolowane ciśnienie śródgałkowe w przypadku oczu ze współistniejącą jaskrą. **Kryteria wykluczenia:** ⊕ b/d.

Dane demograficzne

Parametr		ZBN	BRVO	CRVO	DME
Liczba chorych		128	79	58	43
Liczba leczonych oczu		154	90	59	62
Wiek, średnia (SEM[36]) [lata]		67,4 (1,2)	69,5 (1,0)	70,1 (2,0)	68,3 (1,6)
Mężczyźni, n (%)		65 (50,8)	46 (58,2)	36 (62,1)	23 (53,5)
Rodzaj soczewki, n (%)	Fakijna	30 (19,5)	36 (40,0)	34 (57,6)	18 (29,0)
	Psudofakijna	124 (80,5)	54 (60,0)	25 (42,4)	44 (71,0)
Wcześniej leczone oczy[37], n (%)		118 (76,6)	77 (85,6)*	54 (91,5)	57 (91,9)*

[36] Błąd standardowy średniej
[37] Leczenie obejmuje: anty-VEGF do ciała szklistego, wstrzyknięcia sterydów, fotokoagulację ogniskową i panretinalną

Wallsh 2020 [Wallsh 2020]					
Wcześniej stosowana terapia, n (%)	Anty-VEGF do ciała szklistego	89 (57,8)*	74 (82,2)	53 (89,8)	57 (91,9)*
	Kenalog® podawany pod torebkę Tenona	50 (32,5)*	3 (3,3)	2 (3,4)	4 (6,5)*
	Steroid podawany doszklistkowo	45 (29,2)	15 (16,7)*	9 (15,3)*	19 (30,6)*
	Fotokoagulacja ogniskowa	14 (9,1)*	28 (31,1)	11 (18,6)	31 (50,0)
	Fotokoagulacja panretinalna	14 (9,1)*	26 (28,9)*	14 (23,7)	31 (50,0)
Równoczesne stosowanie anty-VEGF, n (%)		54 (35,1)	45 (50,0)	33 (55,9)	32 (51,6)
Czas leczenia, średnia (SEM) [dni]		565,4 (52,5)	300,1 (49,1)	442,7 (78,4)	247,4 (35,3)
Liczba wstrzyknięć DEX ogółem		744	247	206	153

Parametr		Zapalenie błony naczyniowej oka
Liczba leczonych oczu		154
Etiologia, n (%)	Idiopatyczna	135 (87,7)*
	ZBN typu *birdshot*[38]	7 (4,5)
	Barwnikowe zapalenie siatkówki	7 (4,5)
	ZBN związane z obecnością HLA-B27[39]	2 (1,3)*
	Zespół Vogt-Koyanagi-Harada	2 (1,3)*
	Łuszczyca	1 (0,6)
Jednoczesna doustna terapia sterydami, n (%)	Tak	8 (5,2)*
	Nie	146 (94,8)
Jednoczesna terapia immunomodulacyjna, n (%)	Tak	12 (7,8)*
	Nie	142 (92,2)
Wstrzyknięcia do ciała szklistego lub w okolice oczu podczas okresu obserwacji[40] n (%)	Tak	58 (61,1)*/N=95
	Nie	37 (38,9)/N=95
Długość okresu obserwacji[41], średnia (SEM) [lata]		4,6 (0,3)/N=39

[38] podtyp zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej
[39] *ang. Human leukocyte antigen B27* – ludzki antygen leukocytarny B27
[40] Dotyczy oczu z ponad rocznym okresem obserwacji po zakończeniu leczenia DEX
[41] Dotyczy oczu bez dodatkowych wstrzyknięć

Wallsh 2020 [Wallsh 2020]	
BCVA po zakończeniu leczenia DEX[41], średnia (SEM)	0,47 (0,08)/N=39
BCVA przy ostatniej obserwacji[41], średnia (SEM)	0,59 (0,11)/N=39
INTERWENCJA	
Przed rozpoczęciem leczenia implantem DEX chorym wykonano pełne badanie wzroku wraz z oceną najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), ocenę pod kątem występowania zaćmy i – w razie wskazań – obrazowanie za pomocą OCT i/lub angiografii fluoresceinowej. **Interwencja badana:** implant z deksametazonem podawany doszklistkowo. Po podaniu implantu DEX, wizyty kontrolne były ustalane przez lekarza prowadzącego w odstępach czasu wynoszących od czterech do sześciu tygodni. Podobnie, określenie dalszego leczenia DEX zostało dokonane przez lekarza prowadzącego na podstawie licznych ocen, w tym odpowiedzi BCVA i OCT na poprzednie leczenie DEX. **Leczenie wspomagające:** dozwolone było stosowanie leków stosowanych w leczeniu jaskry, doustnych sterydów i anty-VEGF. W przypadku gdy chory otrzymywał kilka leków stosowanych w leczeniu jaskry w skojarzeniu, były one liczone na podstawie całkowitej liczby klas farmaceutycznych (np. połączenie kropli dorzolamidu z tymololem byłoby liczone jako dwa oddzielne leki).	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • ocena BCVA; • ocena centralnej grubości plamki; • ocena IOP; • zabiegi chirurgiczne; • profil bezpieczeństwa. **Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:** • wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla populacji ogółem; • wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla chorych na BRVO, CRVO i DME; • wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w subpopulacjach.	

7.6.4. Badanie *Hasanreisoğlu 2019*

***Hasanreisoğlu 2019* [Hasanreisoğlu 2019]**		
METODYKA		
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, długookresowe, prowadzone w jednym ośrodku. **Przydział chorych do grupy:** wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali doszklistkowy implant zawierający 0,7 mg deksametazonu; **Skala NICE:** 6/8 (badanie prowadzono w jednym ośrodku, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno); **Opis utraty chorych z badania:** b/d; **Klasyfikacja AOTMiT:** n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono jednoramiennego badania obserwacyjnego; **Sponsor:** autorzy wskazali, że badanie nie było finansowane; **Liczba ośrodków**: 1 ośrodek w Turcji; **Okres obserwacji:** średnia okresu obserwacji wynosiła 20±11,65 miesięcy (zakres: 12; 64 mies.); **Analiza statystyczna:** do analizy statystycznej użyto oprogramowania SPSS (wersja 22.0). W celu określenia czy dane mają rozkład normalny zastosowano test Kołmogorowa-Smirnowa. W przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym (wartości BCVA, centralnej grubości dołka oraz IOP po pierwszym wstrzyknięciu implantu DEX) zastosowano test t dla prób zależnych w celu oceny zmiany wartości BCVA, centralnej grubości dołka oraz IOP w analizowanym punkcie czasowym względem wartości początkowej. W przypadku zmiennych, które nie wykazywały rozkładu normalnego (wartości BCVA, centralnej grubości dołka oraz IOP po drugim i trzecim wstrzyknięciu implantu DEX), do porównania wartości wykorzystano test Wilcoxona dla par obserwacji. Różnice między zmiennymi przy wartości p<0,05 uznano za istotne statystycznie; **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: ⊕ wiek powyżej 18 r.ż.; ⊕ stosowanie implantu doszklistkowego z deksametazonem (leczenie otrzymane między lipcem 2015 r., a grudniem 2017 r.); ⊕ rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka; ⊕ stwierdzony torbielowaty obrzęk plamki i/lub oporne na leczenie zmętnienie ciała szklistego i zapalenie śródgałkowe takie jak zapalenie tylnej części twardówki; ⊕ nowo rozpoczęta terapia systemowa lub brak konieczności zmiany dotychczasowej terapii systemowej lub rzadkie występowanie ostrych epizodów choroby. **Kryteria wykluczenia:** ⊕ okres obserwacji <1 roku.		
Dane demograficzne		
Parametr		**ZBN**
Liczba chorych		**44**
Wiek, średnia (zakres) [lata]		49,93 (22; 75)
Mężczyźni, n (%)		15 (34,1)
Rozpoznanie, n (%)	**Choroba idiopatyczna**	19 (43,2)
	Choroba Behçeta	13 (29,5)
	Sarkoidoza	2 (4,5)
	Zapalenie tylnej części twardówki	2 (4,5)
	Zespół Vogt-Koyanagi-Harada	2 (4,5)
	Zapalenie współczulne błony naczyniowej oka	1 (2,3)
	Stwardnienie rozsiane	1 (2,3)

Hasanreisoğlu 2019 [Hasanreisoğlu 2019]			
	Nieustępujące plackowate zapalenie siatkówki i naczyniówki		1 (2,3)
	Pełzające zapalenie naczyniówki		1 (2,3)
	Zespół idiopatycznego zapalenia naczyń siatkówki, tętniaków i zapalenia nerwu wzrokowego i siatkówki		2 (4,5)
Stosowanie terapii systemowej, n (%)	Przed wstrzyknięciem implantu	Brak terapii systemowej	16 (36,4)
		Sterydy	5 (11,4)
		Przynajmniej 1 immunomodulator	12 (27,3)
		Sterydy i przynajmniej 1 immunomodulator	11 (25,0)
	Pod koniec okresu obserwacji	Brak terapii systemowej	19 (43,2)
		Sterydy	1 (2,3)
		Przynajmniej 1 immunomodulator	17 (38,6)
		Sterydy i przynajmniej 1 immunomodulator	7 (15,9)
Liczba oczu			62
Liczba zaaplikowanych implantów DEX, n (%)	1		40 (64,5)
	2		19 (30,6)
	3		3 (4,8)
Anatomiczna klasyfikacja zapalenia błony naczyniowej oka, n (%)	ZBN części pośredniej		16 (25,8)
	ZBN części tylnej		33 (53,2)
	Zapalenie całej błony naczyniowej oka		11 (17,7)
	Zapalenie tylnej części twardówki		2 (3,2)
Wskazanie do terapii implantem DEX, n (%)	Torbielowaty obrzęk plamki i oporne na leczenie zmętnienie ciała szklistego		26 (41,9)
	Torbielowaty obrzęk plamki		18 (29,0)
	Oporne na leczenie zmętnienie ciała szklistego		5 (8,1)
	Zapalenie naczyniówki		3 (4,8)
	Zapalenie naczyń		2 (3,2)
	Przedoperacyjna kontrola stanu zapalnego		2 (3,2)
	Zapalenie tylnej części twardówki		2 (3,2)
	Torbielowaty obrzęk plamki i zapalenie całej błony naczyniowej oka		2 (3,2)
	Oporne na leczenie zmętnienie ciała szklistego i zapalenie naczyniówki		2 (3,2)
BCVA, średnia (SD) [LogMAR]	1 implant DEX		0,55 (0,46)
	2 implanty DEX		0,51 (0,42)/N=22
	3 implanty DEX		0,40 (0,36)/N=3

Hasanreisoğlu 2019 [Hasanreisoğlu 2019]		
Ocena zmętnienia ciała szklistego, n (%)	0	29 (46,8)
	1	9 (14,5)
	2	16 (25,8)
	3	8 (12,9)
Grubość siatkówki w polu centralnym, średnia (SD) [µm]	1 implant DEX	386 (145)
	2 implanty DEX	384 (148)/N=22
	3 implanty DEX	333 (93)/N=3
IOP, średnia (SD) [mmHg]	1 implant DEX	14,2 (2,5)
	2 implanty DEX	14,6 (2,5)/N=22
	3 implanty DEX	15,6 (2)/N=3
INTERWENCJA		
Interwencja badana: implant doszklistkowy z deksametazonem w dawce 0,7 mg. Wszyscy chorzy otrzymali przynajmniej 1 wstrzyknięcie implantu z deksametazonem. 22 (35,5%) z 62 oczu otrzymało przynajmniej 2 wstrzyknięcia implantu DEX, natomiast 3 (4,8%) z 62 oczu otrzymało 3 wstrzyknięcia implantu DEX. **Leczenie wspomagające:** chorzy mogli stosować nowo rozpoczęte leczenie systemowe lub kontynuować stosowane leczenie systemowe, jeśli nie wymagało ono zmiany. Leczenie systemowe w badaniu obejmowało leki sterydowe i leki immunomodulujące (co najmniej jeden), stosowane osobno lub w skojarzeniu. Leki immunomodulujące stosowane bez sterydów obejmowały: cyklosporynę, azatioprynę, interferon alfa 2a, leflunomid, infliksymab, adalimumab, cyklosporynę + azatioprynę, azatioprynę + kolchicynę, cyklosporynę + azatioprynę + kolchicynę oraz infliksymab + leflunomid. Leki immunomodulujące stosowane w skojarzeniu ze sterydami obejmowały: prednizolon + cyklosporynę + azatioprynę, prednizolon + cyklosporynę, prednizolon + azatioprynę, prednizolon + azatioprynę + kolchicynę, prednizolon + kolchicynę, prednizolon + mykofenolan mofetylu, prednizolon + leflunomid.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • ocena BCVA; • ocena centralnej grubości siatkówki; • ocena zmętnienia ciała szklistego; • ocena IOP. **Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:** • stosowane leczenie systemowe pod koniec okresu obserwacji – w badaniu stosowanie leczenia systemowego było dozwolone przez cały czas trwania badania.		

7.6.5. Badanie *Teja 2019*

Teja 2019 [Teja 2019]
METODYKA
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, przeprowadzone na podstawie dokumentacji medycznej chorych leczonych implantem z deksametazonem. **Przydział chorych do grupy:** wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali doszklistkowy implant DEX. Do kart chorych przypisano unikalne numery identyfikacyjne, a wszelkie informacje identyfikujące chorego pozostały anonimowe przed analizą; **Skala NICE**: 6/8 (brak informacji czy badanie prowadzono w więcej niż jednym ośrodku, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno); **Opis utraty chorych z badania:** b/d; podano jedynie, że spośród 144 kart chorych, początkowo spełniających kryteria włączenia, po retrospektywnej ocenie do analizy włączono ostatecznie 100 oczu, z badania wykluczono 62 oczu z powodu zbyt krótkiego czasu obserwacji lub ze względu na niewłaściwe wskazanie; **Klasyfikacja AOTMiT:** n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono jednoramiennego badania obserwacyjnego; **Sponsor:** b/d; **Liczba ośrodków**: b/d, w publikacji nie wskazano czy badanie prowadzono w więcej niż jednym ośrodku. Podano jedynie, że ośrodkiem uczestniczącym w badaniu był Wydziału Okulistyki i Nauk Wizualnych Uniwersytetu Kolumbii Brytyjskiej w Vancouver, oraz że przeszukano bazy danych chorych z dwóch praktyk lekarskich; **Okres obserwacji:** 6 miesięcy; **Analiza statystyczna:** do analizy statystycznej użyto programu R (wersja 3.4.4) i ggplot (wersja 2.2.1). W celu porównania wartości uzyskanych w 1., 2., 3., 4. i 6. miesiącu po podaniu implantu DEX z wartościami wyjściowymi zastosowano test Wilcoxona dla par obserwacji. Pomimo pominięcia jakiejkolwiek wizyty, dane chorego nie były wykluczane z badania, pod warunkiem spełnienia kryteriów 6-miesięcznej obserwacji. Dane chorych zostały włączone do analizy po otrzymaniu leczenia do momentu ponownego wdrożenia terapii, a następnie były wyłączane z dalszej analizy. Do pomiaru czasu przeżycia określonego jako czas do ponownego leczenia anty-VEGF zastosowano krzywą Kaplana-Meiera. Za wyniki istotne statystycznie uznano wartości $p<0,05$; **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d.
POPULACJA
Kryteria włączenia: ⊕ zastosowanie co najmniej jednego implantu DEX zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem; ⊕ przynajmniej 6-miesięczny okres obserwacji po podaniu implantu DEX; ⊕ oporność na poprzednie terapie, tj. oporny na leczenie anty-VEGF obrzęk plamki; **Kryteria wykluczenia:** ⊕ niewystarczająca liczba chorych w grupach obejmujących chorych leczonych zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem m.in. wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, retinopatia popromienna; ⊕ niewystarczająca ilość danych z okresu obserwacji zawartych w karcie chorego; ⊕ niezastosowanie leczenia implantem DEX, mimo przepisania terapii, z powodu braku ubezpieczenia zdrowotnego; ⊕ okres obserwacji poniżej 6 miesięcy.

Dane demograficzne

Parametr		ZBN części tylnej	RVO	DME	Pooperacyjny zespół Irvine`a-Gassa
Liczba chorych		24	28	30	18
Wiek, średnia (SD) [lata]		54,9 (18,7)	71,7 (12,8)	66,2 (8,5)	74,6 (10,0)
Mężczyźni, n (%)		8 (33,3)	16 (57,1)	23 (76,7)	9 (50,0)
Ostrość widzenia	LogMAR, średnia (SD)	0,7 (0,34)	1,18 (0,83)	0,52 (0,37)	0,90 (0,63)

Teja 2019 [Teja 2019]					
	Średnia ekwiwalentu tablicy Snellena	20/100	20/303[42]	20/66[43]	20/159[44]

[42] W tekście publikacji wskazano, że wartość wg ekwiwalentu tablicy Snellena wynosiła 20/320, przyczyna rozbieżności nie jest znana
[43] W tekście publikacji wskazano, że wartość wg ekwiwalentu tablicy Snellena wynosiła 20/63, przyczyna rozbieżności nie jest znana
[44] W tekście publikacji wskazano, że wartość wg ekwiwalentu tablicy Snellena wynosiła 20/160, przyczyna rozbieżności nie jest znana

Teja 2019 [Teja 2019]					
Grubość środkowej części siatkówki, średnia (SD) [µm]		456 (163)	483 (143)	495 (168)	492 (174)
Czas trwania choroby do pierwszego podania DEX, średnia (SD) [lata]		3,5 (4,4)	3,2 (3,5)	2,8 (2,7)	1,8 (2,3)
Średnia liczba wcześniejszych terapii, (%)	Aflibercept	0,33 (7,0)	1,19 (6,6)	0,29 (13,6)	0 (0,0)
	Bewacyzumab	0,46 (9,8)	10,03 (55,3)	8,68 (52,3)	0,11 (4,5)
	Ranibizumab	0,75 (16,0)	4,98 (27,5)	3,52 (21,2)	0 (0,0)
	Triamcynolon	1,29 (2,7)	1,29 (7,1)	0,19 (1,1)	1,22 (49,2)
	Kenalog	1,79 (38,1)	0,39 (2,2)	0,03 (0,2)	0,94 (38,5)
	Laser	0,08 (1,7)	0,25 (1,4)	3,89 (23,4)	0,17 (7,0)
Rodzaj soczewki, n (%)	Brak soczewki	1 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Fakijna	11 (45,8)	12 (42,9)	10 (33,3)	0 (0,0)
	Pseudofakijna	13 (54,2)	16 (57,1)	20 (66,7)	18 (100,0)
IOP, średnia (SD) [mmHg]		15,7 (4,2)	15,6 (4,1)	15,4 (3,3)	14,6 (5,6)

INTERWENCJA

Interwencja badana: doszklistkowy implant z deksametazonem w dawce 0,7 mg.

Leczenie wspomagające: w badaniu dozwolone było stosowanie leków obniżających IOP oraz leków przeciwjaskrowych.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ocena BCVA;
- ocena centralnej grubości siatkówki;
- ocena IOP;
- ocena profilu bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla populacji ogółem;
- wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla chorych na RVO, DME i pooperacyjny zespół Irvine`a-Gassa.

7.6.6. Badanie *Pohlmann 2018*

Pohlmann 2018 [Pohlmann 2018]
METODYKA
Badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoośrodkowe, otwarte, jednoramienne **Opis metody randomizacji:** n/d; **Zaślepienie:** n/d; **Opis metody zaślepienia:** n/d; **Opis utraty chorych z badania:** b/d; **Skala NICE:** 6/8 (badanie prowadzono w jednym ośrodku, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno); **Wyniki dla populacji ITT:** n/d; **Klasyfikacja AOTMiT:** IID;

Pohlmann 2018 [Pohlmann 2018]		
Sponsor: badanie nie było finansowane; **Liczba ośrodków:** 1; **Okres obserwacji:** średni okres obserwacji w badaniu wynosił 22±14,2 miesiąca (zakres: 6; 44 mies.); **Analiza statystyczna:** do wyznaczenia rozkładu normalnego zastosowano test Shapiro-Wilka, test Kołmogorowa-Smirnowa oraz metody graficzne z wykorzystaniem histogramów. Przy rozkładzie normalnym zastosowano test t dla prób zależnych, w przeciwnym razie w celu porównania median przeprowadzono test Wilcoxona dla par obserwacji. Do porównania proporcji zmniejszenia zmętnienia ciała szklistego i poprawy BCVA zastosowano test chi-kwadrat. Nie dokonano żadnego podstawienia brakujących danych. Brakujące dane zostały wykluczone parami we wszystkich testach. Wartość p≤0,05 uznawano za istotną statystycznie. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SPSS (wersja 24), ryciny utworzono przy użyciu programu GraphPad Prism (wersja 7.0); **Podejście do testowania hipotezy**: n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: ⊕ rozpoznane nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka z klinicznie znamiennym torbielowatym obrzękiem plamki i/lub zmętnieniem ciała szklistego; ⊕ otrzymanie doszklistkowego implantu DEX między lutym 2010 r. a marcem 2015 r.; ⊕ rozpoznana retinochoroidopatia typu *birdshot*; ⊕ wcześniejsze leczenie doszklistowe innymi kortykosteroidami stosowanymi poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*) lub lekami anty-VEGF było dozwolone pod warunkiem, że zostało przeprowadzone 3 miesiące przed zastosowaniem implantu DEX; **Kryteria wykluczenia:** ⊕ rozpoznana ostra tylna wieloogniskowa epiteliopatia barwnikowa; ⊕ rozpoznany zespół licznych znikających białych punktów.		
Dane demograficzne		
Parametr		**DEX**
Liczba chorych		**76**
Mężczyźni, n (%)		24 (31,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]		57 (14)
Stosowanie terapii systemowej, n (%)	**Brak**	27 (35,5)
	Tylko sterydy	25 (32,9)
	Antymetabolity (mykofenolan mofetylu, metotreksat)	17 (22,4)
	Inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna A)	11 (14,5)
	Czynniki biologiczne (anty-TNF alfa, anty-CD20)	4 (5,3)
Liczba oczu		**109**
Liczba podanych implantów DEX	**Liczba ogółem**	298
	Średnia (SD)	2,7 (1,7)
Podanie kolejnego implantu DEX, n (%)	**1 implant DEX**	109 (100,0)
	2 implant DEX	78 (71,6)
	3 implant DEX	48 (44,0)
	4 implant DEX	31 (28,4)
	5 implant DEX	17 (15,6)
	6 implant DEX	12 (11,0)

Pohlmann 2018 [Pohlmann 2018]		
	7 implant DEX	3 (2,8)*
Czas do kolejnego podania implantu DEX, średnia (SD) [mies.]	2 implant DEX	10,3 (5,4)
	3 implant DEX	8,6 (5,4)
	4 implant DEX	9,2 (5,2)
	5 implant DEX	6,8 (1,7)
	6 implant DEX	6,4 (1,9)
Klasyfikacja anatomiczna ZBN, n oczu (%)	Zapalenie pośredniej części błony naczyniowej oka	54 (49,5)
	Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej oka	46 (42,2)
	Zapalenie błony naczyniowej i struktur wewnętrznych oka	9 (8,3)
Etiologia, n (%)	Idiopatyczna	56 (51,4)
	Sarkoidoza	21 (19,3)
	Chorioretinopatia ptasia	12 (11,0)
	Choroby układowe[45]	20 (18,3)
Wcześniej stosowana terapia, n (%)	Triamcynolon doszklistkowo	38 (34,9)
	Anty-VEGF doszklistkowo	6 (5,5)
BCVA początkowe, średnia (SD) [logMAR]		0,63 (0,4)
CRT początkowa, średnia (SD) [µm]		465 (142)
Ocena zmętnienia ciała szklistego na początku badania, n (%)	od 0,5+ do 2+	68 (62,4)**
	od 3+ do 4+	6 (5,5)***
IOP początkowe, średnia (SD) [mmHg]		14 (3,8)
Rodzaj soczewki, n (%)	Fakijna	53 (48,6)
	Pseudofakijna	56 (51,4)
Uprzednie leczenie, n (%)	ITA	38 (34,9)
	Anty-VEGF	6 (5,5)
Parametr		ZBN części tylnej
Liczba chorych		31
Liczba oczu		46
Liczba podanych implantów DEX, średnia (SD)		2,6 (1,6)
	1 implant DEX	46 (100,0)

[45] choroba Leśniowskiego-Crohna, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, dodatni ludzki antygen B27, stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zespół Vogta-Koyanagi-Harady

Pohlmann 2018 [Pohlmann 2018]		
Podanie kolejnego implantu DEX, n (%)	2 implant DEX	31 (67,4)
	3 implant DEX	18 (39,1)
	4 implant DEX	12 (26,1)
	5 implant DEX	6 (13,0)
	6 implant DEX	4 (8,7)
	7 implant DEX	1 (2,2)
Czas do kolejnego podania implantu DEX, średnia (SD) [mies.]	2 implant DEX	12,1 (9,6)
	3 implant DEX	8,7 (6,8)
	4 implant DEX	8,4 (4,4)
	5 implant DEX	5,4 (1,9)
	6 implant DEX	7,0 (2,8)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: implant doszklistkowy z deksametazonem w dawce 0,7 mg (Ozurdex®) **Leczenie wspomagające:** w badaniu dozwolone było stosowanie kortykosteroidów systemowych (prednizolonu), antymetabolitów (mykofenolanu mofetylu, metotreksatu), cyklosopyny A oraz leków biologicznych (inhibitora TNF-alfa, anty-CD20)		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • ocena BCVA; • ocena centralnej grubości siatkówki; • ocena zmętnienia ciała szklistego; • ocena IOP; • ocena profilu bezpieczeństwa. **Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:** • wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w subpopulacjach.		

*w publikacji podano odsetek 6%, przyczyna rozbieżności nie jest znana
**w publikacji podano odsetek 63%, przyczyna rozbieżności nie jest znana
***w publikacji podano odsetek 5%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.6.7. Badanie *Tufail 2018*

Tufail 2018 **[Tufail 2018]**
METODYKA
Badanie obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne, długookresowe Badanie dotyczyło oceny długookresowego bezpieczeństwa stosowania implantu doszklistkowego z deksametazonem u chorych na nieinfekcyjne ZBN części tylnej lub RVO. W analizie uwzględniono jedynie dane dla chorych na nieinfekcyjne ZBN części tylnej. **Przydział chorych do grupy:** wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali implant DEX; **Skala NICE:** 8/8; **Opis utraty chorych z badania:** spośród 853 chorych włączonych do badania, łącznie utracono 211 (24,7%) chorych, w tym: ⊕ w grupie chorych na nieinfekcyjne ZBN części tylnej spośród 151 chorych łącznie utracono 42 (27,8%), w tym 26 (17,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (2,6%) z powodu dobrowolnej rezygnacji z udziału w badaniu, 2 (1,3%) z powodu braku skuteczności terapii, 2 (1,3%) z powodu udziału w innym badaniu klinicznym, 1 (0,7%) z powodu wystąpienia zgonu oraz 7 (4,6%) z powodów innych niż wymienione; ⊕ w grupie chorych na RVO spośród 652 chorych łącznie utracono 169 (25,9%), w tym 57 (8,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 32 (4,9%) z powodu braku skuteczności terapii, 21 (3,2%) z powodu dobrowolnej rezygnacji z udziału w badaniu, 16 (2,5%) z powodu wystąpienia zgonu, 9 (1,4%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (0,3%) z powodu udziału w innym badaniu klinicznym oraz 32 (4,9%) z powodów innych niż wymienione. **Klasyfikacja AOTMiT:** n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono jednoramiennego badania obserwacyjnego; **Sponsor:** Allergan plc (Dublin, Irlandia); **Liczba ośrodków**: 102 ośrodki (Francja, Niemcy, Hiszpania i Wielka Brytania); **Okres obserwacji:** 2 lata; **Analiza statystyczna:** w analizie uwzględniono wszystkich chorych, którzy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. Wszystkie analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania, zdefiniowanej jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedno wstrzyknięcie implantu DEX podczas badania. Leczone oczy (jedno lub oba), zdefiniowano jako oczy, do których wstrzyknięto co najmniej jeden implant DEX. Dane zebrano i podsumowano przy użyciu statystyk opisowych. SAE i AESI przedstawiono zgodnie z nomenklaturą MedDRA według klasyfikacji układów i narządów. W analizach wykorzystano zaobserwowane dane. Nie zastosowano imputacji brakujących wartości, z wyjątkiem szacowania okresu leczenia i czasu rozpoczęcia się/zakończenia zdarzeń niepożądanych, gdy dostępne były częściowe dane; **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d.
POPULACJA
Kryteria włączenia: ⊕ wiek ≥18 r.ż.; ⊕ rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia tylnej części błony naczyniowej oka lub obrzęku plamki spowodowanego RVO (BRVO lub CRVO); ⊕ stosowanie implantu zawierającego deksametazon w ramach ukończonego badania klinicznego; **Kryteria wykluczenia:** ⊕ udział w innym badaniu klinicznym.

Dane demograficzne

Parametr		Nieinfekcyjne ZBN części tylnej	RVO	Populacja ogółem
Liczba chorych		**151**	**652**	**803**
Wiek, średnia (SD) [lata		54,9 (15,4)	71 (11,3)	68 (13,7)
Mężczyźni, n (%)		56 (37,1)	356 (54,6)	412 (51,3)
Rasa, n (%)	**Biała**	114 (75,5)	581 (89,1)	695 (86,6)
	Azjatycka	7 (4,6)	24 (3,7)	31 (3,9)

Tufail 2018 [Tufail 2018]				
	Czarna	3 (2,0)	7 (1,1)	10 (1,2)
	Inna	3 (2,0)	1 (0,2)	4 (0,5)
	Nieznana	24 (15,9)	39 (6,0)	63 (7,8)
Kraj, n (%)	Francja	7 (4,6)	44 (6,7)	51 (6,4)
	Niemcy	74 (49,0)	68 (10,4)	142 (17,7)
	Hiszpania	12 (7,9)	99 (15,2)	111 (13,8)
	Wielka Brytania	58 (38,4)	441 (67,6)	499 (62,1)
Liczba wstrzyknięć implantów DEX na osobo-rok	Ogółem	1,7	1,4	b/d
	Francja	b/d	b/d	1,9
	Niemcy	b/d	b/d	1,7
	Hiszpania	b/d	b/d	1,5
	Wielka Brytania	b/d	b/d	1,4
Wcześniejsze stosowanie DEX, n (%)	Tak	38 (25,2)	182 (27,9)	220 (27,4)
	Nie	113 (74,8)	470 (72,1)	583 (72,6)
Palenie papierosów, n (%)	Nigdy	65 (43,0)	322 (49,4)	387 (48,2)
	Zaprzestano	34 (22,5)	243 (37,3)	277 (34,5)
	Okazjonalnie	5 (3,3)	9 (1,4)	14 (1,7)
	Codziennie	28 (18,5)	42 (6,4)	70 (8,7)
	Brak danych	19 (12,6)	36 (5,5)	55 (6,8)
Kolor tęczówki, n (%)	Niebieski	56 (37,1)	266 (40,8)	322 (40,1)
	Brązowy	40 (26,5)	220 (33,7)	260 (32,4)
	Zielony	19 (12,6)	63 (9,7)	82 (10,2)
	Piwny	10 (6,6)	68 (10,4)	78 (9,7)
	Inny	26 (17,2)	35 (5,4)	61 (7,6)
Choroby w wywiadzie, n (%)	Nadciśnienie	41 (27,2)	402 (61,7)	443 (55,2)
	Hiperlipidemia	26 (17,2)	260 (39,9)	286 (35,6)
	Cukrzyca	7 (4,6)	134 (20,6)	141 (17,6)
	Otyłość	12 (7,9)	59 (9,0)	71 (8,8)
	Zawał mięśnia sercowego	3 (2,0)	48 (7,4)	51 (6,4)
	Udar	5 (3,3)	37 (5,7)	42 (5,2)
	Migrena	4 (2,6)	34 (5,2)	38 (4,7)
	Zaburzenia tkanki łącznej	5 (3,3)	21 (3,2)	26 (3,2)
	Sarkoidoza	16 (10,6)	4 (0,6)	20 (2,5)
	Zapalenie naczyń	8 (5,3)	3 (0,5)	11 (1,4)
	Inne	80 (53,0)	388 (59,5)	468 (58,3)
	Zaćma	80 (53,0)	261 (40,0)	341 (42,5)

Tufail 2018 [Tufail 2018]				
Choroby oczu inne niż nieinfekcyjne ZBN części tylnej lub RVO w wywiadzie, n (%)	Jaskra	12 (7,9)	40 (6,1)	52 (6,5)
	Nadciśnienie oczne	14 (9,3)	37 (5,7)	51 (6,4)
	Niedrożność gałęzi siatkówki	1 (0,7)	46 (7,1)	47 (5,9)
	Retinopatia cukrzycowa	1 (0,7)	36 (5,5)	37 (4,6)
	Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem	2 (1,3)	34 (5,2)	36 (4,5)
	Niedrożność tętnicy środkowej siatkówki	2 (1,3)	23 (3,5)	25 (3,1)
	Zapalenie błony naczyniowej oka	12 (7,9)	2 (0,3)	14 (1,7)
	Uraz oka	1 (0,7)	5 (0,8)	6 (0,7)
	Inne[46]	39 (25,8)	120 (18,4)	159 (19,8)
Liczba oczu		197	675	872
Rozpoznanie n (%)	RVO	0 (0,0)	675 (100,0)	675 (77,4)
	BRVO	0 (0,0)	385 (57,0)	385 (44,2)
	Niedokrwienne BRVO	0 (0,0)	68 (10,1)	68 (7,8)
	CRVO	0 (0,0)	257 (38,1)	257 (29,5)
	Niedokrwienne CRVO	0 (0,0)	55 (8,1)	55 (6,3)
	Nieokreślony rodzaj RVO	0 (0,0)	33 (4,9)	33 (3,8)
	Nieinfekcyjne ZBN części tylnej	197 (100,0)	0 (0,0)	197 (22,6)
Wcześniej stosowane leczenie, n (%)	DEX	33 (16,8)	181 (26,8)	214 (24,5)
	Anty-VEGF	5 (2,5)	52 (7,7)	57 (6,5)
	Fotokoagulacja laserowa	1 (0,5)	47 (7,0)	48 (5,5)
	Inne kortykosteroidy do ciała szklistego	10 (5,1)	11 (1,6)	21 (2,4)
	Terapia fotodynamiczna	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Inne	9 (4,6)	5 (0,7)	14 (1,6)
Rodzaj soczewki, n (%)	Fakijna	100 (50,8)	451 (66,8)	551 (63,2)
	Pseudofakijna	80 (40,6)	161 (23,9)	241 (27,6)

[46] Nieokreślone podczas elektronicznego zbierania danych

Tufail 2018 [Tufail 2018]				
	Tylnokomorowa soczewka śródgałkowa	78 (39,6)	156 (23,1)	234 (26,8)
	Przedniokomorowa soczewka śródgałkowa	2 (1,0)	5 (0,7)	7 (0,8)
	Brak soczewki	4 (2,0)	15 (2,2)	19 (2,2)
	Brak danych	13 (6,6)	48 (7,1)	61 (7,0)
INTERWENCJA				
Interwencja badana: doszklistkowy implant zawierający 0,7 mg DEX. Średnia liczba wstrzykniętych implantów DEX (±SD) na chorego wynosiła 2,3±1,4 (mediana 2,0; zakres 1; 10); średnia liczba wstrzykniętych implantów DEX na oko leczone wynosiła 2,2±1,3 (mediana 2,0; zakres 1; 7). Liczba wstrzyknięć na osobo-rok w badaniu wynosiła 1,5. Mediana czasu między kolejnymi wstrzyknięciami do oczu ponownie leczonych, wyniosła 27,1 tygodni (zakres 7,1; 111,6 tyg.). Mediana odstępu między wstrzyknięciami w przypadku oczu z nieinfekcyjnym ZBN części tylnej wyniosła 31,1 tygodnia. Protokół badania nie zalecał ani nie nakazywał żadnych konkretnych terapii ani częstotliwości podawania implantów DEX, sponsor badania nie zapewnił badanego leku. **Leczenie wspomagające:** w badaniu dozwolone było równoczesne stosowanie implantu DEX i leczenia wspomagającego, w tym kortykosteroidów systemowych, miejscowych leków obniżających IOP (np. tymololu i latanoprostu).				
PUNKTY KOŃCOWE				
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • ocena IOP; • ocena profilu bezpieczeństwa. **Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:** • wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla populacji ogółem; • wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla chorych na RVO • wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w subpopulacjach tj. chorzy wcześniej leczeni DEX, chorzy nieleczeni uprzednio DEX, chorzy, którzy otrzymali >2 implanty DEX do badanego oka i chorzy, którzy otrzymali ≤2 implanty DEX do badanego oka – wymienione grupy obejmowały zarówno chorych na ZBN jak i RVO; • wyniki bezpieczeństwa przedstawione w jako osobo-rok.				

7.6.8. Badanie *Pleyer 2014*

Pleyer 2014 [Pleyer 2014]
METODYKA
Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, nieporównawcze opisujące serię danych 84 chorych na ZBN części pośredniej lub tylnej. **Przydział chorych do grup:** wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali jeden implant z deksametazonem; **Skala NICE:** 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak podanych kryteriów wykluczenia chorych); **Opis utraty chorych z badania:** b/d; **Klasyfikacja AOTMiT:** n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono jednoramiennego badania obserwacyjnego; **Sponsor:** b/d; **Liczba ośrodków**: 2 (Niemcy); **Okres obserwacji:** 24 tygodnie; **Analiza statystyczna:** do analizy statystycznej użyto oprogramowania SPSS (wersja 19.0). Za wyniki istotne statystycznie uznano wartości p≤0,05. Początkowe dane demograficzne i kliniczne chorych z dwóch ośrodków porównano za pomocą testu chi-kwadrat Pearsona lub testu t-Studenta. Do oceny skuteczności leczenia i obliczenia różnic między grupami (zapalenie pośredniej vs. tylnej części błony naczyniowej oka), opracowano ogólny model liniowy, wykorzystując dwuczynnikową analizę ANOVA z powtarzanymi pomiarami. Przeprowadzono również test sferyczności Maulche'ya i przy istotności danych wykonano poprawkę Greenhouse'a-Geissera dla stopni swobody. Do dostosowania wielokrotnych porównań wykorzystano korektę Bonferroniego; **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d.
POPULACJA
Kryteria włączenia: ⊛ wiek ≥18 r.ż.; ⊛ rozpoznane nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej lub tylnej); ⊛ stosowanie implantu doszklistowego z deksametazonem; ⊛ rozpoznanie zmętnienia ciała szklistego i/lub obrzęku plamki żółtej. **Kryteria wykluczenia:** ⊛ b/d.

Dane demograficzne

Parametr		Uniwersytet Medyczny w Berlinie	Uniwersytet Ludwika i Maksymiliana w Monachium	Chorzy ogółem
Liczba chorych		55	29	84
Wiek, średnia (SD) [lata]		57,3 (13,3)	44,6 (21,3)	52,9 (17,5)
Mężczyźni, n (%)		17 (30,9)	13 (44,8)	30 (35,7)
Rozpoznanie, n (%)	Zapalenie pośredniej części błony naczyniowej oka	29 (52,7)	14 (48,3)	43 (51,2)
	Zapalenie tylnej części błony naczyniowej oka	26 (47,3)	15 (51,7)	41 (48,8)
Ocena zmętnienia ciała szklistego, średnia (SD)		0,83 (0,54)	1 (0,63)	0,89 (0,57)
OCT, średnia (SD) [µm]		467,5 (157,6)	454,6 (185,1)	462,8 (164,8)
BCVA, średnia (SD) [logMAR]		0,62 (0,35)	0,79 (0,62)	0,68 (0,47)
Końcowa ostrość widzenia, średnia (SD) [logMAR]		0,62 (0,45)	0,62 (0,63)	0,62 (0,52)
IOP, średnia (SD) [mmHg]		13,7 (3,6)	13,5 (3,3)	13,9 (3,7)

Pleyer 2014 [Pleyer 2014]			
Soczewka fakijna[47], n (%)	21 (38,2)*	15 (51,7)	36 (42,9)*
INTERWENCJA			
Interwencja badana: implant z deksametazonem w dawce 700 µg podawany doszklistkowo zgodnie z zaleceniami producenta za pomocą aplikatora 22G. **Leczenie wspomagające**: w okresie obserwacji chorzy mogli stosować lub kontynuować przyjmowanie leków obniżających IOP. W badaniu dozwolone było stosowanie systemowych leków immunomodulujących z kortykosteroidami lub bez nich.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • ocena BCVA; • ocena centralnej grubości plamki; • ocena zmętnienia ciała szklistego; • ocena IOP; • profil bezpieczeństwa. **Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:** • w badaniu uwzględniono wszystkie klinicznie istotne punkty końcowe.			

*odsetki znacznie różnią się od wskazanych przez autorów publikacji, nieznana jest przyczyna rozbieżności

[47] pozostałe oczy przed leczeniem miały soczewki pseudofakijne

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 74.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badania pierwotne			
Abdulla 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono wyniki jedynie dla 8 chorych.	Abdulla D., Taylor S., *OZURDEX® (dexamethasone intravitreal implant) vs ILUVIEN® (fluocinolone acetonide intravitreal implant) 0.19 mg in non-infectious posterior uveitis (NIPU),* Investigative Ophthalmology & Visual Science 2021; 62(8): 3289
Adan 2013	Niewłaściwa populacja	Opis serii przypadków, do którego włączono 13 chorych z torbielowatym obrzękiem plamki. Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono ≥20 chorych lub oczu z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Adán A., Pelegrín L., Rey A. i in., *Dexamethasone intravitreal implant for treatment of uveitic persistent cystoid macular edema in vitrectomized patients,* Retina 2013; 33(7): 1435-1440
Alba-Linero 2019	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 63 chorych. ZBN części tylnej stanowiło 36.7% przypadków (29 z 79 oczu). W publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla tej podgrupy. Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono populację, w której ≥40% stanowili chorzy z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej oka.	Alba-Linero C., Sala-Puigdollers A., Romero B. i in., *Long-term intravitreal dexamethasone implant outcomes in uveitis,* Ocular Immunology and Inflammation 2020; 28(2): 228-237
Arcinue 2013	Niewłaściwa metodyka	Badanie porównujące 2 serie przypadków, w którym do grupy leczonej Ozurdexem® włączono jedynie 9 chorych.	Arcinue C. A., Cerón O. M., Foster C. S., *A comparison between the fluocinolone acetonide (Retisert) and dexamethasone (Ozurdex) intravitreal implants in uveitis,* Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 2013, 29(5): 501-507
Bacquet 2015	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym DEX wstrzyknięto podspojówkowo.	Bacquet J. L., Fel A., Butel N. i in., *Cataract surgery in adult patients with uveitis*, Investigative, Ophthalmology & Visual Science 2015, 56(7): 679
Bahadorani 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym nie wskazano jaki odsetek populacji ogólnej stanowią chorzy na ZBN.	Bahadorani S., Jansen M., Tie W. i in., *Repeated Ozurdex injections do not increase the frequency of ocular hypertension beyond 30 mmHg,* Investigative Ophthalmology & Visual Science 2017; 58(8): 1068
Bahadorani 2018	Niewłaściwa metodyka	W publikacji badano wpływ produktu leczniczego Ozurdex® na	Bahadorani S., Krambeer C., Wannamaker K. i in., *The effects of*

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		nadciśnienie oczne. Głównymi wskazaniami do leczenia były ZBN, cukrzycowy obrzęk plamki i niedrożność żył siatkówki, jednak nie przedstawiono informacji jaki odsetek populacji ogólnej stanowili chorzy na ZBN oraz czy wśród nich byli chorzy z zapaleniem odcinka tylnego błony naczyniowej.	*repeated Ozurdex injections on ocular hypertension,* Clinical Ophthalmology 2018; 12: 639-642
Bansal 2015	Niewłaściwa metodyka	Do badania włączono chorych na niezakaźne ZBN części pośredniej lub tylnej, jednak nie podano informacji jaki odsetek populacji ogólnej stanowili chorzy na zapalenie tylnej części błony naczyniowej.	Bansal P., Agarwal A., Gupta V. i in., *Spectral domain optical coherence tomography changes following intravitreal dexamethasone implant, Ozurdex® in patients with uveitic cystoid macular edema*, Indian Journal of Ophthalmology 2015; 63(5): 416-422
Berkenstock 2020	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 20 chorych (28 oczu). ZBN części tylnej stanowiło 35,7% przypadków (10 oczu), jednak nie przedstawiono osobnych wyników dla tej podgrupy chorych. Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono ≥20 chorych lub oczu z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Berkenstock M. K., Mir T. A., Khan, I. R. i in., *Effectiveness of the Dexamethasone Implant in Lieu of Oral Corticosteroids in Intermediate and Posterior Uveitis Requiring Immunosuppression,* Ocular Immunology and Inflammation 2020; 1-9
Bernard 2016	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku francuskim.	Bernard Y., Bonnin N., Farguette F., Chiambaretta F., *Tolerability and short-term efficacy of the Ozurdex® dexamethasone intravitreal implant for treatment of uveitic cystoid macular edema: A retrospective study of 52 injections performed at the Clermont-Ferrand teaching hospital,* Journal Français d'Ophtalmologie 2016; 39(1): 1-4
Breitbach 2016	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku niemieckim.	Breitbach M., Rack D., Dietzel M., i in., *Intravitreales Dexamethason-Implantat zur Behandlung des therapierefraktären zystoiden Makulaödems bei nicht infektiöser Uveitis,* Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2016; 233(05): 601-605
Butel 2013	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym porównano 2 protokoły (standardowy vs uproszczony) postępowania w przypadku operacji zaćmy z powodu przewlekłego ZBN.	Butel N., Fardeau C., Le Hoang P. i Bodaghi B., *Cataract and uveitis: Comparison of two different anti inflammatory protocols for the prevention of post-operative complications,* Acta Ophthalmologica 2013; 91: S252
Cao 2014	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 27 chorych. ZBN części tylnej lub zapalenie całej błony naczyniowej stwierdzono łącznie u 9 chorych (33,3%).	Cao J. H., Mulvahill M., Zhang L. i in., *Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of persistent uveitic macular edema in the absence of*

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono ≥20 chorych lub oczu z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	*active inflammation,* Ophthalmology 2014; 121(10): 1871-1876
Chalam 2003	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono chorych z proliferacyjną retinopatią cukrzycową i pomarszczeniem plamki (ang. *macular pucker*). Chorym podano fosforan deksametazonu w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego.	Chalam K. V., Malkani S., Shah V. A., *Intravitreal dexamethasone effectively reduces postoperative inflammation after vitreoretinal surgery,* Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina 2003; 34(3): 188-192
Chen 2021	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku chińskim.	Chen Q.-S., Liang S.-Y., Zhao X. i in., Efficacy and safety of Dexamethasone intravitreal implant in noninfectious refractory uveitis, Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci) 2021; 21(6): 1096-1100
DeSouza 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym nie podano informacji o odsetku chorych stosujących DEX lub interwencję kontrolną.	DeSouza P., Nidamarthi D., Moshiri A. i in., *Effect of intravitreal steroid injection or implant on visual and imaging outcomes in patients with non-infectious uveitis,* Investigative Ophthalmology & Visual Science 2021; 62(8): 732-732
Errera 2019	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 75 chorych (97 oczu). Idiopatyczne ZBN części tylnej stanowiło 23,7% przypadków (23 z 97 oczu). Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono populację, w której ≥40% stanowili chorzy z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej oka.	Errera M. H., Westcott M., Benesty J. i in., *A comparison of the dexamethasone implant (Ozurdex®) and inferior fornix-based sub-tenon triamcinolone acetonide for treatment of inflammatory ocular diseases,* Ocular Immunology and Inflammation 2019; 27(2): 319-329.
Fabiani 2017	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 22 chorych z przewlekłym niezakaźnym jednostronnym obrzękiem plamki błony naczyniowej oka, u których nie stwierdzono odpowiedzi na uprzednio zastosowane leczenie, w tym ogólnoustrojowe kortykosteroidy i/lub DMARDs[48] i/lub leki biologiczne hamujące TNF-a i/lub IL-1. ZBN stwierdzono u 16 chorych, w tym ZBN części tylnej u 13 chorych.	Fabiani C., Vitale A., Emmi G. i in., *Systemic steroid sparing effect of intravitreal dexamethasone implant in chronic noninfectious uveitic macular edema,* Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 33(7): 549-555
Fonollosa 2016	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono chorych na zakaźne ZBN.	Fonollosa A., Llorenç V., Artaraz J. i in., *Safety and efficacy of intravitreal dexamethasone implants in the management of macular edema secondary to infectious*

[48] Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			uveitis, Retina 2016; 36(9): 1778-1785
Frère 2015	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania *Frère 2017*, do którego włączono 14 chorych na ZBN.	Frère A., Janssens X., Makhoul D. i in., Effect of dexamethasone intravitreal implant in the treatment of noninfectious uveitis, Acta Ophthalmologica 2015; 93: S255
Frère 2017	Niewłaściwa populacja	Retrospektywny opis serii przypadków, do którego włączono 14 chorych, w tym 9 z ZBN części tylnej. Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono ≥20 chorych lub oczu z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Frère A., Caspers L., Makhoul D., i in., *Single dexamethasone intravitreal implant in the treatment of noninfectious uveitis,* Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 2017; 33(4): 290-297
Gajate 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, do badania *Tufail 2018*. Nie przedstawiono dodatkowych wyników względem opublikowanych w pełnym tekście.	Gajate N. M., Tufail A., Lightman S. i in., *Post-marketing surveillance study of the safety of dexamethasone intravitreal implant (DEX) in patients with retinal vein occlusion (RVO) or noninfectious posterior segment uveitis (NIPSU),* Acta Ophthalmologica 2017; 95: s259
Gómez 2014	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono dane dla 67 chorych. ZBN stwierdzono u 24 chorych (32%), jednak nie przedstawiono wyników dla tej podgrupy i nie wskazano jaki odsetek stanowią chorzy z zapaleniem części tylnej.	Gómez B. J., Fonollosa A., Artaraz i in., *Effects of Ozurdex on intraocular pressure: a real-life clinical practice study,* Investigative Ophthalmology & Visual Science 2014; 55(13): 1781
Gupta 2013	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 20 chorych na ZBN z kataraktą, zapalenie tylnej części błony naczyniowej stwierdzono jedynie u 5 chorych.	Gupta A., Ram J., Gupta A., Gupta V, *Intraoperative dexamethasone implant in uveitis patients with cataract undergoing phacoemulsification,* Ocular Immunology and Inflammation 2013; 21(6): 462-467
Gupta 2018	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 20 chorych na ZBN z kataraktą. Nie wskazano jaki odsetek stanowią chorzy z zapaleniem części tylnej.	Gupta G., Ram J., Gupta V. i in., *Efficacy of intravitreal dexamethasone implant in patients of uveitis undergoing cataract surgery,* Ocular Immunology and Inflammation 2013; 27(8): 1330-1338
Heiligenhaus 2014	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono wyniki dla chorych na ZBN z torbielowatym obrzękiem plamki, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie kortykosteroidami i/lub immunosupresentami i acetazolamidem podawanym systemowo.	Heiligenhaus A., Breitbach M., Rack D. i in., *Efficacy of the dexamethasone implant Ozurdex® for the re-treatment of refractive cystoid macular edema in non-infectious uveitis,* Investigative Ophthalmology & Visual Science 2014; 55(13): 5807

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Jaffe 2000	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku	Jaffe G. J., Pearson A. P., Ashton P., *Dexamethasone sustained drug delivery implant for the treatment of severe uveitis,* Retina 2000; 20(4): 402-403
Jimenez-Gomez 2015	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku hiszpańskim	Jiménez-Gómez B., Gonzalez-Montpetit M., Calduch A. F. i in., *Effects of ozurdex on intraocular pressure. A real life clinical practice study,* Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología 2015; 90(9): 421-425
Kang 2021	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 37 chorych (52 oczu) na niezakaźne ZBN z opornym na leczenie obrzękiem plamki. Nie wskazano jaki odsetek stanowią chorzy z zapaleniem części tylnej.	Kang E. Y. C., Garg S. J., Chen H. i in., *Intravitreal Dexamethasone Implants for Refractory Macular Edema in Eyes with Noninfectious Uveitis,* Journal of Clinical Medicine 2021; 10(17): 3762
Kapoor 2017	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 12 chorych, przy czym zapalenie części tylnej błony naczyniowej stwierdzono tylko u 1 chorego.	Kapoor K. G. i Colchao J. B., *Safety of consecutive same-day bilateral intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex),* Retinal Cases and Brief Reports 2017; 14(2): 200-202
Kirkland 2020	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 14 chorych, przy czym zapalenie części tylnej błony naczyniowej stwierdzono tylko u 5 chorych.	Kirkland K. A., Uwaydat S. H., Siddiqui M. Z. i in., *Outcome of Intravitreal Dexamethasone Implant Use in Uveitic Eyes Undergoing Pars Plana Vitrectomy Surgery,* Ocular Immunology and Inflammation 2020; 6: 1126-1131
Kong 2019	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 13 chorych z hipotonią	Kong X., Psaras C., Stewart J. M., *Dexamethasone intravitreal implant injection in eyes with comorbid hypotony,* Ophthalmology Retina 2019; 3(11): 993-997
Kretz 2013	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku niemieckim	Kretz F. T. A., Mackensen F., Auffarth G. U., *Seclusio pupillae, cataracta complicata in chronic, recurrent panuveitis: combined surgery with synechiolyses, pupilloplastic, cataract surgery and intravitreal dexamethasone implants,* Klin Monatsbl Augenheilkd 2013; 230: 168-169
Lam 2015	Niewłaściwa populacja	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej, obejmujące 101 chorych. ZBN stwierdzono u 20 chorych. Nie wskazano czy włączono chorych z zapaleniem części tylnej.	Lam W. C., Albiani D. A., Yoganathan P. i in., *Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: the CHROME study,* Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ) 2015; 9: 1255-1268
Larochelle 2016	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 14 chorych, przy czym zapalenie części tylnej lub zapalenie całej błony naczyniowej stwierdzono tylko u 5 chorych.	Larochelle M.B., Smith J. i Dacey M.S., *Dexamethasone Intravitreal Implant in the Treatment of Uveitic Macular Edema in the Peri-operative*

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Cataract Setting: A Case Series, American Journal of Ophthalmology 2016; 166: 149-153
Lopez Sangros 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania, w którym chorzy na ZBN stanowili ok 3% populacji ogólnej.	Lopez Sangros I., Marco Monzon S., Honrubia Grijalbo A i in., *Effects of dexamethasone implant on macular morphology and visual function in patients with different diseases,* Acta Ophthalmologica 2017; 95: s259
Makhlouf 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej tj. chorych z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Makhlouf R., Levy J., Taher R. i in., *The incidence of increased intraocular pressure and glaucoma incisional surgery following treatment with dexamethasone intravitreal implant in a private practice setting,* Investigative Ophthalmology & Visual Science 2018; 59(9): 396
Malcles 2016	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono chorych leczonych DEX z powodu niedrożności żyły siatkówki (34%), cukrzycowego obrzęku plamki (30%), pooperacyjnego obrzęku plamki (17%), zapalenia błony naczyniowej oka (14%) i innych przyczyn (5%). Nie wskazano jaki odsetek stanowili chorzy z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej, nie wyszczególniono wyników dla tej populacji.	Malclès A., Dot C., Voirin N. i in., *Safety of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex): the SAFODEX study, Incidence and risk factors of ocular hypertension,* Retina 2016; 37(7): 1352-1359
Mathis 2021	Niewłaściwa populacja	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej obejmujące 115 chorych. ZBN części tylnej zgłoszono u 36 chorych (23,7%). Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono populację, w której ≥40% stanowili chorzy z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej oka.	Mathis T., Cerquaglia A., Weber M. i in., *Uveitis treated with Dexamethasone implant,* Retina 2021; 41(3): 620-629
McCartney 2019	Niewłaściwa populacja	Opis serii przypadków obejmujący 17 chorych. ZBN części tylnej stwierdzono jedynie w 2 na 20 ocenianych oczu.	McCartney M., McCluskey P., Zagora S., *Intravitreal dexamethasone implants for non-infectious uveitis,* Clinical & Experimental Ophthalmology 2019; 47(9): 1156-1163
McHarg 2022	Niewłaściwa metodyka	Badanie ankietowe, którego celem było opisanie lokalnej praktyki klinicznej odnośnie stosowania kortykosteroidów w zapaleniu błony naczyniowej oka.	McHarg M., Young L., Kesav N., i in., *Practice patterns regarding regional corticosteroid treatment in noninfectious Uveitis: a survey study,* Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection 2022; 12(3)
Miserocchi 2012	Niewłaściwa populacja	Opis serii przypadków obejmujący 12 chorych. ZBN części tylnej stwierdzono u 9 chorych. Zgodnie z	Miserocchi E., Modorati G., Pastore M. R., Bandello F., *Dexamethasone intravitreal implant: an effective*

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono ≥20 chorych lub oczu z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	*adjunctive treatment for recalcitrant noninfectious uveitis,* Ophthalmologica 2012; 228(4): 229-233
Moll-Udina 2020	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 53 chorych (53 oczu) z obrzękiem plamki. ZBN części tylnej stwierdzono w 18 przypadkach (34%). Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono ≥20 chorych lub oczu z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Moll-Udina A., Figueras-Roca M., Oliveres J. i in., *Uveitic macular edema response to intravitreal dexamethasone implant is independent of optical coherence tomography findings,* International Ophthalmology 2020; 41(3): 787-796
Mora 2016	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali deksametazon sodu w postaci kropli do oczu lub deksametazon podawany doustnie z lansoprazolem	Mora P., Gonzales S., Ghirardini S. i in., *Perioperative prophylaxis to prevent recurrence following cataract surgery in uveitic patients: a two-centre, prospective, randomized trial,* Acta Ophthalmologica 2016; 94(6): e390-e394
Myung 2010	Niewłaściwa metodyka	Opis serii przypadków, do którego włączono 4 chorych.	Myung J. S., Aaker G. D., Kiss S., *Treatment of noninfectious posterior uveitis with dexamethasone intravitreal implant,* Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ) 2010; 4: 1423 -1426
Naik 2013	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania *HURON*, w której porównano wyniki dotyczące funkcjonowania związanego ze wzrokiem oraz wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych na niezakaźne ZBN części pośredniej lub tylnej z wynikami ogólnej populacji USA i referencyjnej grupy z prawidłowym widzeniem. W publikacji nie przedstawiono wyników dla grup zależnie od przypisanego leczenia, w związku z czym niemożliwe było porównanie między grupą otrzymującą DEX w dawce 700 µg a grupą która otrzymała wstrzyknięcie pozorowane (wyniki dla grup terapeutycznych przedstawiono łącznie).	Naik R. K., Rentz A. M., Foster C. S. i in., *Normative Comparison of Patient-Reported Outcomes in Patients With Noninfectious Uveitis*, JAMA Ophthalmol. 2013; 131(2):219-225
Nobre-Cardoso 2016	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 31 chorych. ZBN części tylnej stwierdzono u 8 chorych (25,8%).	Nobre-Cardoso J., Champion E., Darugar A. i in., *Treatment of non-infectious uveitic macular edema with the intravitreal dexamethasone implant,* Ocular Immunology and Inflammation 2016; 25(4): 447-454

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Ozal 2019	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 46 chorych. Obrzęk plamki z powodu ZBN stwierdzono u 6 chorych (13%).	Ozal S. A., Kupeli A., Ozal, E., Gurlu V., *Optical biometry-based axial length alterations after intravitreal dexamethasone implant,* Arquivos Brasileiros de Oftalmologia 2019; 82: 195-199
Palla 2015	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 15 chorych z niezakaźnym zapaleniem pośredniego odcinka błony naczyniowej oka. Populację docelową stanowią natomiast chorzy z zapaleniem części tylnej.	Palla S., Biswas J., Nagesha C. K., *Efficacy of Ozurdex implant in treatment of noninfectious intermediate uveitis,* Indian journal of ophthalmology 2015; 63(10): 767-770
Pang 2018	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 62 chorych. Niezakaźne zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej oka z obrzękiem plamki stwierdzono u 11 chorych. Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono ≥20 chorych lub oczu z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Pang J. P., Son G., Yoon Y. H. i in., *Combined vitrectomy with intravitreal dexamethasone implant for refractory macular edema secondary to diabetic retinopathy, retinal vein occlusion, and noninfectious posterior uveitis,* Retina 2018; 40(1): 56-65
Papangkorn 2018	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono chorych z niezakaźnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka. Populację docelową stanowią natomiast chorzy z zapaleniem części tylnej.	Papangkorn K., Truett K. R., Vitale A. T. i in., *Novel dexamethasone sodium phosphate treatment (DSP-Visulex) for noninfectious anterior uveitis: a randomized phase I/II clinical trial,* Current Eye Research 2018; 44(2): 185-193
Pelegrin 2014	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej, tj. chorych z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Pelegrin L., Mesquida M., Llorens V. i in., *Long-term evaluation of non-infectious uveitic macular edema treated with Ozurdex,* Investigative Ophthalmology & Visual Science 2014; 55(13): 5299
Pelegrin 2015	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 32 chorych (42 oczu) z obrzękiem plamki. ZBN części tylnej stwierdzono w przypadku 11 oczu(26,2%). Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono ≥20 chorych lub oczu z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Pelegrín L., De La Maza M. S., Molins B. i in., *Long-term evaluation of dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes with macular edema secondary to non-infectious uveitis,* Eye 2015; 29(7): 943-950
Pohlmann 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej tj. chorych z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Pohlmann D., Terheyden J. H., Berger M. i in., *OCT-based automated vitreous inflammation score: a promising biomarker in dexamethasone implant treated uveitis patients,* Investigative Ophthalmology & Visual Science 2020; 61(7): 3245-3245
Rajesh 2019	Niewłaściwa populacja	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej obejmujące 2736 chorych.	Rajesh B., Zarranz-Ventura J., Fung A. T. i in., *Safety of 6000 intravitreal*

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		ZBN stwierdzono w 149 przypadkach. Nie wskazano czy włączono chorych z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej oraz nie wyszczególniono wyników dla tej populacji.	*dexamethasone implants,* British Journal of Ophthalmology 2019; 104(1): 39-46
Ratra 2018	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono 34 chorych na oporny na leczenie obrzęk plamki w przebiegu ZBN. Nie podano informacji jaki odsetek stanowią chorzy z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Ratra D., Barh A., Banerjee M. i in., *Safety and efficacy of intravitreal dexamethasone implant for refractory uveitic macular edema in adults and children,* Ocular Immunology and Inflammation 2018; 26(7): 1034-1040
Rezkallah 2021	Niewłaściwa metodyka.	Do badania włączono 410 chorych (494 oczu). Chorzy na ZBN stanowili 11,3% populacji ogólnej. Nie wskazano czy włączono populację chorych z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej oraz nie wyszczególniono wyników dla tej populacji.	Rezkallah A., Mathis T., Abukhashabah A. i in., *Long-term incidence and risk factors of ocular hypertension following dexamethasone-implant injections: the safodex-2 study,* Retina 2021; 41(7): 1438-1445
Rishi 2012	Niewłaściwa populacja	Opis serii przypadków obejmujący chorych z cukrzycowym obrzękiem plamki.	Rishi P., Rishi E., Kuniyal L. i Mathur G., *Short-term results of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX®) in treatment of recalcitrant diabetic macular edema: A case series,* Oman Journal of Ophthalmology 2012; 5(2): 79
Rossetto 2015	Niewłaściwa populacja	Opis serii przypadków obejmujący chorych niezakaźnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka.	Rossetto J. D., Nascimento H., Fernandes D. D. P. G. i in., *Treatment of cystoid macular edema secondary to chronic non-infectious intermediate uveitis with an intraocular dexamethasone implant,* Arquivos Brasileiros de Oftalmologia 2015; 78: 190-193
Ryder 2015	Niewłaściwa metodyka	Do badania włączono 11 chorych, w tym 7 z ZBN części tylnej. Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono ≥20 chorych lub oczu z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Ryder S. J., Iannetta D., Bhaleeya S. D., Kiss S., *Efficacy and tolerability of bilateral sustained-release dexamethasone intravitreal implants for the treatment of noninfectious posterior uveitis and macular edema secondary to retinal vein occlusion,* Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ) 2015; 9: 1109-1116
Sala-Puigdollers 2015	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej tj. chorych z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Sala-Puigdollers A., Zarranz-Ventura J., Matas J. i in., *Intraocular pressure changes after repeat intravitreal dexamethasone implant injections in retinal vein occlusions, uveitis and diabetic macular edema,* Investigative Ophthalmology & Visual Science 2015; 56(7): 2673
Shrestha 2013	Niewłaściwa interwencja	Do badania włączono 116 chorych. Interwencja obejmowała podawanie sterydów i środków cyklopleglicznych (atropina 1% lub tropikamid 1% 1-3	Shrestha S., Thapa M. i Shah D.N., *Pattern of intraocular pressure fluctuation in uveitic eyes treated with corticosteroids,* Ocular

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		razy dziennie). Stosowane sterydy obejmowały prednizolon podawany miejscowo lub doustnie, deksametazon podawany w okolice oka i triamcinolon podawany do ciała szklistego.	Immunology and Inflammation 2013; 22(2): 110-115
Sudhalkar 2020	Niewłaściwa metodyka	Do badania włączono 43 chorych. ZBN części tylnej stwierdzono u 16 chorych. Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono ≥20 chorych lub oczu z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Sudhalkar A., Vasavada A., Bhojwani D. i in., *Intravitreal dexamethasone implant as an alternative to systemic steroids as prophylaxis for uveitic cataract surgery: a randomized trial,* Eye 2020; 34(3): 491-498
Terheyden 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej tj. chorych z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Terheyden J. H., Berger M., Ometto G. i in., *OCT-assessed vitreous inflammation in uveitis patients treated with intravitreal dexamethasone implants,* Investigative Ophthalmology & Visual Science 2020; 61(7): 3246-3246
Tomkins-Netzer 2014	Niewłaściwa metodyka	Do badania włączono 27 chorych (38 oczu). ZBN części tylnej lub zapalenie całej błony naczyniowej stwierdzono łącznie w przypadku 29 oczu. W badaniu nie podano informacji jaki odsetek stanowią chorzy z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej oraz nie przedstawiono wyników dla tej populacji.	Tomkins-Netzer O., Taylor S. R., Bar A. i in., *Treatment with repeat dexamethasone implants results in long-term disease control in eyes with noninfectious uveitis,* Ophthalmology 2014; 121(8): 1649-1654
Tsai 2015	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej tj. chorych z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Tsai F., Freeman W. R., *Decanted triamcinolone for macular edema in non-vitrectomized and vitrectomized eyes,* Investigative Ophthalmology & Visual Science 2015; 56(7): 376
Tsang 2017	Niewłaściwa metodyka	Do badania włączono 15 chorych z pośrednim lub tylnym zapaleniem błony naczyniowej oka. ZBN części tylnej stwierdzono u 6 chorych (9 oczu). Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono ≥20 chorych lub oczu z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Tsang, A. C., Virgili G., Abtahi M., Gottlieb C. C., *Intravitreal dexamethasone implant for the treatment of macular edema in chronic non-infectious uveitis,* Ocular Immunology and Inflammation 2017; 25(5): 690-697
Welsh 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej tj. chorych z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Welsh C., Saleh S., Gottlieb C., *Treatment of noninfectious intermediate uveitis with dexamethasone (Ozurdex) intravitreal implant,* Investigative Ophthalmology & Visual Science 2018; 59(9): 416

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Williams 2009	Niewłaściwa metodyka	Do badania włączono 41 chorych na ZBN lub zespół Irvine-Gassa. ZBN stwierdzono u 14 chorych. Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono ≥20 chorych lub oczu z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Williams G. A., Haller J. A., Kuppermann B. D. i in., *Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome,* American Journal of Ophthalmology 2009; 147(6): 1048-1054
Yap 2015	Niewłaściwa metodyka	Opis 4 przypadków chorych na niezakaźne zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej oka.	Yap Y. C., Papathomas T., Kamal A., *Results of intravitreal dexamethasone implant 0.7 mg (Ozurdex®) in non-infectious posterior uveitis,* International Journal of Ophthalmology 2015; 8(4): 835
Zarraz-Ventura 2014	Niewłaściwa metodyka	Do badania włączono 63 chorych (82 oczu). ZBN części tylnej stwierdzono w przypadku 19 oczu (23,1%). Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączono ≥20 chorych lub oczu z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Zarranz-Ventura J., Carreño E., Johnston R. L. i in., *Multicenter study of intravitreal dexamethasone implant in noninfectious uveitis: indications, outcomes, and reinjection frequency,* American Journal of Ophthalmology 2014; 158(6): 1136-1145
Zarraz-Ventura 2016	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej tj. chorych z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej.	Zarranz-Ventura J., Sala-Puigdollers A., Villoria D. V. i in., *Dexamethasone implant (Ozurdex©) intraocular pressure outcomes in the real-world,* Investigative Ophthalmology & Visual Science 2016; 57(12): 4153
Zarraz-Ventura 2019	Niewłaściwa metodyka	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej obejmujące 429 chorych. ZBN stwierdzono u 56 (13%) chorych. Nie wskazano czy włączono chorych z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej oraz nie wyszczególniono wyników dla tej populacji.	Zarranz-Ventura J., Sala-Puigdollers A., Velazquez-Villoria D. i in., *Long-term probability of intraocular pressure elevation with the intravitreal dexamethasone implant in the real-world,* PLoS One 2019; 14(1): e0209997
Zeng 2022	Niewłaściwa metodyka	Do badania włączono 77 chorych (91 oczu). ZBN części tylnej stwierdzono w przypadku 16 oczu (17,58%). Zgodnie z kryteriami populacji w analizie uwzględniono opisy serii przypadków i badania retrospektywne, do których włączano populację obejmującą ≥40% chorych z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej oka. 8 czerwca 2022 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. W ww. piśmie wskazano, że analizy muszą	Zeng S., Yang L., Bai F. i in., *Intravitreal dexamethasone implant for noninfectious uveitis in Chinese patients,* International Ophthalmology 2022; 1-7

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		uwzględniać populację z zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym nie tylko część tylną wnioskowaną pierwotnie, ale także część pośrednią oraz całą błonę naczyniową, oraz że analizę należy uzupełnić o badania obejmujące tę populację, m.in. o badanie *Zeng 2022*. Należy zaznaczyć, że pierwotny przegląd systematyczny nie został zmodyfikowany, bowiem włączone do *Analizy klinicznej* główne randomizowane badanie *POINT* oraz uzupełniające randomizowane badanie *HURON* nie ulegają zmianie, gdyż obejmują chorych z zapaleniem części pośredniej, części tylnej lub zapaleniem całej błony naczyniowej. W ramach aktualizacji analizę uzupełniono o wyniki 2 opracowań wtórnych. Należy podkreślić, że badanie *Zeng 2022* dotyczyło wyłącznie populacji chińskiej, a ponieważ różnice w czynnikach społeczno-ekonomicznych, środowiskowych, genetycznych oraz standardach życia sprawiają, że wzorce kliniczne i cechy są zróżnicowane w różnych populacjach[49] zapewnienie reprezentatywności próby w odniesieniu do populacji polskiej jest niemożliwe. Równocześnie warto zaznaczyć, że wnioski przedstawione przez autorów są tożsame z wnioskami badań uwzględnionych w niniejszej analizie.	
Zheng 2016	Niewłaściwa metodyka	Do badania włączono 14 chorych. ZBN części tylnej stwierdzono w przypadku 5 oczu.	Zheng A., Chin E. K., Almeida D. i in., *Combined vitrectomy and intravitreal dexamethasone (Ozurdex) sustained-release implant,* Retina (Philadelphia, Pa.) 2022; 36(11): 2087
Badania wtórne			
Barar 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Barar J., Aghanejad A., Fathi M., Omidi Y., *Advanced drug delivery and targeting technologies for the ocular diseases,* BioImpacts 2016; 6(1): 49-67
Bhat 2014	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Bhat P. V., Goldstein D. A., *Review of the latest local treatments for*

[49] Hsu Y.R., Huang J.C., Tao Y. i in., *Noninfectious uveitis in the Asia-Pacific region*, Eye (Lond). 2019; 33(1):66-77

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			uveitis, Expert Review of Ophthalmology 2014; 9(5): 401-412
Bhat 2014a	Niewłaściwa metodyk	Przegląd niesystematyczny	Bhat P. V., Goldstein D. A., *Dexamethasone intravitreal implant (allergan) for the treatment of noninfectious uveitis,* Expert Opinion on Orphan Drugs 2014; 2(3): 301-310
Bonfiglio 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Bonfiglio V., Reibaldi M., Fallico i in., *Widening use of dexamethasone implant for the treatment of macular edema,* Drug design, development and therapy 2017; 11: 2359-2372
Brady 2013	Niewłaściwa metodyka	Protokół do przeglądu	Brady C. J., Villanti A. C., Law H. i in., *Corticosteroid implants for chronic non-infectious uveitis,* Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; 4: 1465-1858
Brady 2016	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono żadnego badania oceniającego implanty z deksametazonem. Do przeglądu włączono badania obejmujące populację pediatryczną i dorosłych, którzy otrzymywali implant zawierający fluocynolonu acetonidu vs terapię standardową.	Brady C. J., Villanti A. C., Law H. i in., *Corticosteroid implants for chronic non-infectious uveitis,* Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; 12;2(2):CD010469
Comyn 2013	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Comyn O., Lightman S. L., Hykin P. G., *Corticosteroid intravitreal implants vs. ranibizumab for the treatment of vitreoretinal disease,* Current Opinion in Ophthalmology 2013; 24(3): 248-254
de Smet 2010	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	De Smet M. D., Julian K., *The role of steroids in the management of uveitic macular edema,* European Journal of Ophthalmology 2010; 21(Supplement 6): 51-55
Gómez Gómez 2018	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono żadnego badania oceniającego implanty z deksametazonem. Do przeglądu włączono badania obejmujące populację stosującą deksametazon w podaniu dożylnym.	Gómez-Gómez A., Loza E., Rosario i in., *Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis, panuveitis and macular edema: a systematic literature review,* In Seminars in Arthritis and Rheumatism 2018; 50 (6): 1299-1306)
Grzybowski 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Grzybowski A., Brockmann T., Kanclerz P., Pleyer U., *Dexamethasone intraocular suspension: a long-acting therapeutic for treating inflammation associated with cataract surgery,* Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 2019; 35(10): 525-534

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Hemmati 2010	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Hemmati H. D., Dunn J. P., *Biologic therapy for uveitis,* Expert Review of Ophthalmology 2010; 5(2): 225-239
Hsu 2007	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Hsu J., *Drug delivery methods for posterior segment disease*, Current Opinion in Ophthalmology 2007; 18(3): 235-239
Hunter 2011	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Hunter R. S., Lobo A. M., *Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious uveitis,* Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ) 2011; 5: 1613-1621
Karti 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Karti O., Saatci A. O., *Intravitreal dexamethasone implant in the treatment of non-infectious uveitic macular edema,* Medical Hypothesis, Discovery and Innovation in Ophthalmology 2018; 7(4): 169-175
Knickelbein 2015	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Knickelbein J. E., Jaworski L., Hasan J. i in., *Therapeutic options for the treatment of non-infectious uveitis,* Expert Review of Ophthalmology 2015; 10(4): 359-373
Koronis 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Koronis S., Stavrakas P., Balidis M. i in., *Update in treatment of uveitic macular edema,* Drug design, development and therapy 2019; 13: 667-680
Lee 2015	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Lee D. J., *Intraocular implants for the treatment of autoimmune uveitis,* Journal of Functional Biomaterials 2015; 6(3): 650-666
London 2011	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	London N. J., Chiang A., Haller J. A.,*The dexamethasone drug delivery system: indications and evidence,* Advances in therapy *2011; 28*(5): 351-366
Massa 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Massa H., Georgoudis P., Panos G. D., *Dexamethasone intravitreal implant (OZURDEX®) for macular edema secondary to noninfectious uveitis: a review of the literature,* Therapeutic Delivery 2019; 10(6): 343-351
Metzinger 2013	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Metzinger J. L., Foster C. S., *Emerging therapies for the treatment of uveitis: clinical trial observations,* Clinical Investigation 2013; 3(10): 951-966
Mikhali 2013	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Mikhail M., Sallam A., *Novel intraocular therapy in non-infectious uveitis of the posterior segment of the eye,* Medical Hypothesis,

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Discovery and Innovation in Ophthalmology 2013; 2(4): 113
Moshirfar 2013	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Moshirfar M., Somani A. N., Motlagh M. N., Ronquillo Y. C., *Management of cataract in the setting of uveitis: a review of the current literature,* Current Opinion in Ophthalmology 2013; 31(1): 3-9
Ong 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Ong D. N., Lim L. L.,*The efficacy of intravitreal dexamethasone implants for non-infectious posterior segment uveitis: Increasing the uveitis armamentarium,* Clinical & Experimental Ophthalmology 2019; 47(9):1119-1121
Preble 2015	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Preble J. M., Foster C. S., *Uveitic macular edema: a stepladder treatment paradigm,* Clinical Investigation 2015; 5(5): 509-517
Rodriguez Villanueva 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Villanueva J. R., Villanueva L. R., Navarro M. G., *Pharmaceutical technology can turn a traditional drug, dexamethasone into a first-line ocular medicine. A global perspective and future trends,* International Journal of Pharmaceutics 2017; 516(1-2): 342-351
Sallam 2011	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Sallam A., Taylor S. R.,, Lightman S., *Review and update of intraocular therapy in noninfectious uveitis,* Current Opinion in Ophthalmology 2011; 22(6): 517-522
Sandhu 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Sandhu H. S., Kaplan H. J., *Novel therapies in the treatment of noninfectious uveitis,* Expert Review of Ophthalmology 2018; 13(3): 139-147
Saraiya 2011	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Saraiya N. V., Goldstein D. A., *Dexamethasone for ocular inflammation,* Expert Opinion on Pharmacotherapy 2011; 12(7): 1127-1131
Shah 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Shah K. K., Majumder P. D., Biswas J., *Intravitreal therapeutic agents in noninfectious uveitic macular edema,* Indian Journal of Ophthalmology 2018; 66(8): 1060
Taylor 2010	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Taylor S. R., Isa H., Joshi L., Lightman S., *New developments in corticosteroid therapy for uveitis,* Ophthalmologica 2010; 224(Supplement 1): 46-53
Tempest-Roe 2013	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Tempest-Roe S., Joshi L., Dick A. D., Taylor S. R., *Local therapies for*

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			inflammatory eye disease in translation: past, present and future, BMC Ophthalmology 2013; 13(1): 39
Whitcup 2014	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Whitcup S. M., Robinson M. R., *Development of a dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious posterior segment uveitis,* Annals of the New York Academy of Sciences 2014; 1358(1): 1-12

7.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 75.
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 76.
Skala AMSTAR 2

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

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. *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 obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 77.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?		

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 78.
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 79.
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. *selection bias*)		
Losowy przydział do grup (ang. *random sequence generation*)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	• Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*)	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.	• Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. *performance bias*)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiekolwiek podjęto, w celi zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	• Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. *detection bias*)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	• Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. *attrition bias*)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	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)	• Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. *reporting bias*)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	• Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. *other bias*)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	• Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Tabela 80.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii[1]

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	**IA**	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	**IIA**	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją[2], w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji[3]
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest[4]
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest[5]
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

[1] Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;
[2] Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial,* RCT;
[3] Kontrolowana próba kliniczna;
[4] Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;
[5] Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 81.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 82.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

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

Tabela 83.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*		
Nr	**Zadanie**	**Tak/Nie** wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie" konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań	Tak Rozdział: 3.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdział: 3.6.1.
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdział: 3.11, 3.15.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdział: 3.6.2.
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdział: 7.2, 7.3.
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, 7.7.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnianiem:	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*		
Nr	**Zadanie**	**Tak/Nie** wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie" konieczne uzasadnienie)
7.1	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: 7.6.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdział: 7.6.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdział: 7.6.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdział: 7.6.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdział: 7.6.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdział: 7.6.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział: 7.6.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdział: 7.6.
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 Rozdział: 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19., 3.20
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdział: 3.22.

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji 22

Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy 34

Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy 45

Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań POINT oraz HURON wg zaleceń Cochrane 56

Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje 60

Tabela 6. Wskaźnik względnej zmiany CST 66

Tabela 7. Ocena obrzęku plamki 70

Tabela 8. Zmiana wyniku BCVA 72

Tabela 9. Częstość uzyskania wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego 76

Tabela 10. Częstość poprawy wyniku w skali zmętnienia ciała szklistego 79

Tabela 11. Średni wynik w skali zmętnienia ciała szklistego 80

Tabela 12. Częstość występowania komórek zapalnych w komorze przedniej 81

Tabela 13. Zmniejszenie grubości plamki 82

Tabela 14. Poprawa BCVA na podstawie tablicy ETDRS 83

Tabela 15. Zmiana średniej wartości BCVA 83

Tabela 16. Zmiana wyniku w skali VFQ-25 86

Tabela 17. Częstość poprawy wyniku w skali VFQ-25 o ≥5 lub ≥10 pkt 88

Tabela 18. Schemat dawkowania implantu DEX 91

Tabela 19. Średnia centralna grubość siatkówki 93
Tabela 20. Średnia poprawa grubości siatkówki 93
Tabela 21. Częstość poprawy wyniku BCVA do 0,3 w skali logMAR 95
Tabela 22. Średni wynik BCVA 96
Tabela 23. Poprawa wyniku w skali zmętnienia ciała szklistego 98
Tabela 24. Średni wynik BCVA 100
Tabela 25. Średnia centralna grubość plamki 101
Tabela 26. Średni wynik BCVA 102
Tabela 27. Średnia centralna grubość siatkówki 103
Tabela 28. Średni wynik BCVA 105
Tabela 29. Średnia centralna grubość siatkówki 105
Tabela 30. Średni wynik w skali zmętnienia ciała szklistego 106
Tabela 31. Średni wynik BCVA 107
Tabela 32. Średni wynik pomiaru centralnej grubości plamki 109
Tabela 33. Średni wynik w skali zmętnienia ciała szklistego 110
Tabela 34. Ocena skuteczności DEX względem ITA na podstawie metaanalizy 115
Tabela 35. Ranking prawdopodobieństw 116
Tabela 36. Zmiana CRT w poszczególnych badaniach 117
Tabela 37. Zmiana ostrości wzroku (logMAR) w poszczególnych badaniach 120
Tabela 38. Częstość występowania zgonów 122
Tabela 39. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych^ 123
Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 124

Tabela 41. Czas do pierwszego zdarzenia niepożądanego związanego z narządem wzroku oraz porównanie grup terapeutycznych^ 127

Tabela 42. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych* 129

Tabela 43. Częstość występowania ocznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 131

Tabela 44. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych^.....134

Tabela 45. Częstość podania leczenia ratunkowego 141

Tabela 46. Częstość występowania zmiany ciśnienia śródgałkowego 142

Tabela 47. Częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych w obrębie oka 143

Tabela 48. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 144

Tabela 49. Częstość wykonywania zabiegów w obrębie oka 144

Tabela 50. Wartość ciśnienia śródgałkowego.....145

Tabela 51. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 145

Tabela 52. Wartość ciśnienia śródgałkowego.....146

Tabela 53. Wartość ciśnienia śródgałkowego.....146

Tabela 54. Częstość występowania zgonów 147

Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania 148

Tabela 56. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....148

Tabela 57. Częstość wykonywania zabiegów w obrębie oka 150

Tabela 58. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 151

Tabela 59. Częstość występowania zwiększonego ciśnienia śródgałkowego 151

Tabela 60. Ocena bezpieczeństwa DEX względem ITA na podstawie metaanalizy.....152

Tabela 61. Ranking prawdopodobieństw 153

Tabela 62. Częstość występowania podwyższonego IOP 156

Tabela 63. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ozurdex® 165

Tabela 64. Liczba zarejestrowanych działań niepożądanych występujących u >2% chorych 168

Tabela 65. Działania niepożądane związane z okiem zgłoszone u ≥1% chorych i niezwiązane z okiem zgłoszone u ≥5% chorych 169

Tabela 66. Podsumowanie działań niepożądanych związanych z podwyższonym IOP 170

Tabela 67. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych implantem Ozurdex® 175

Tabela 68. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych deksametazonem 176

Tabela 69 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla deksametazonu w postaci implantu do ciała szklistego w populacji docelowej 204

Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań 206

Tabela 71. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych 206

Tabela 72. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy 208

Tabela 73. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 219

Tabela 74. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów 250

Tabela 75. Kryteria Cook 266

Tabela 76. Skala AMSTAR 2 266

Tabela 77. Ocena jakości danych wg skali Jadad 267

Tabela 78. Ocena jakości danych wg skali NICE.....268

Tabela 79. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane 268

Tabela 80. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii[1] 269

Tabela 81. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....270

Tabela 82. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....271

Tabela 83. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* 271

9. Spis rysunków

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

Rysunek 2. Zmiana grubości siatkówki w polu centralnym mierzona za pomocą OCT na każdej wizycie według grupy leczenia 65

Rysunek 3. Grubość siatkówki w polu centralnym mierzona za pomocą OCT na każdej wizycie według grupy leczenia....67

Rysunek 4. Odsetek oczu z ≥20% zmniejszeniem obrzęku plamki względem wartości początkowej 68

Rysunek 5. Odsetek oczu z grubością siatkówki <260 µm 69

Rysunek 6. Wynik BCVA 71

Rysunek 7. Odsetek chorych z wynikiem 0 w skali zmętnienia ciała szklistego 78

Rysunek 8. Odsetek chorych z poprawą wyniku o ≥2 w skali zmętnienia ciała szklistego....80

Rysunek 9. Średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej w zależności od czasu trwania badania....84

Rysunek 10. Średnia zmiana CRT względem wartości wyjściowej zależnie od liczby implantów DEX....94

Rysunek 11. Częstość występowania poprawy wyniku BCVA o ≥0,3 jednostki w skali logMAR 96

Rysunek 12. Wartość BCVA zależnie od liczby implantów DEX 97

Rysunek 13. Częstość występowania poprawy wyniku zmętnienia ciała szklistego....99

Rysunek 14. Średni wynik BCVA u chorych na ZBN 102

Rysunek 15. Średni wynik CRT u chorych na ZBN....103

Rysunek 16. Średnia ostrość widzenia w skali logMAR....108

Rysunek 17. Średni wynik pomiaru centralnej grubości plamki....109

Rysunek 18. Średni wynik w skali zmętnienia ciała szklistego 111

Rysunek 19. Zmiana CRT w poszczególnych badaniach 119

Rysunek 20. Zmiana BCVA w poszczególnych badaniach 121

Rysunek 21. Wartość ciśnienia śródgałkowego 125

Rysunek 22. Konieczność stosowania leków obniżających ciśnienie śródgałkowe 126

Rysunek 23. Odsetek chorych wymagających podania leczenia ratunkowego 140

Rysunek 24. Częstość występowania podwyższonego IOP 141

Rysunek 25. Konieczność stosowania leków obniżających IOP 142

Rysunek 26. Częstość występowania i liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych 155

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
APD Ozurdex®	Analiza problemu decyzyjnego, *Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej*, MAHTA, Warszawa 2022 r.
BVA i DOG 2016	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Bundesverband der Augenärzte Deutschlands, *Zapalenie pośredniej części błony naczyniowej – wytyczne BVA i DOG*, https://www.mp.pl/okulistyka/wytyczne/wytyczne-i-artykuly/145526,zapalenie-posredniej-czesci-blony-naczyniowej (data dostępu:28. 03. 2022 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Denniston 2017	Denniston A.K., Keane P.A., Srivastava S.K., *Biomarkers and Surrogate Endpoints in Uveitis: The Impact of Quantitative Imaging*, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017; 58(6):BIO131-BIO140
EMA 2011	European Medicines Agency, *Assessment Report For Ozurdex 2011*, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ozurdex-h-c-1140-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 21.03.2022 r.)
Formularz NICE	The National Institute for Health and Care Excellence, *Appendix 1 – Quality assessment for Case series*, https://heart.bmj.com/content/suppl/2012/05/08/heartjnl-2012-301799.DC1/Appendix_1_la_sys_rev.pdf (data dostępu: 22.03.2022 r.)
HAS 2012	Haute Autorité de Santé: *OZURDEX 700 micrograms, intravitreal implant in applicator; Box of 1 sachet with applicator*, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/ozurdex_ct_12269.pdf (CIP: 494 071-1) (data dostępu 22.03.2022 r.)
Higgins 2022	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated: 2022).* Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook. (data dostępu: 18.03.2022r.)
Hsu 2019	Hsu Y.R., Huang J.C., Tao Y. i in., *Noninfectious uveitis in the Asia-Pacific region*, Eye (Lond). 2019; 33(1):66-77
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A.B., Kao J., Heimann R. i in. *Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis.* Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2005,61(3): 687-694
Jani 2005	Jani A.B., Myrianthopoulos L. Vijayakumar S. *The application of number needed to treat (NNT) to clinical problems in radiotherapy*. Cancer investigation, 2004, 22 (2): 262-270.
Lescrauwaet 2017	Lescrauwaet B., Miserocchi E., Thurau S., i in., *Association Between Visual Function Response and Reduction of Inflammation in Noninfectious Uveitis of the Posterior Segment*, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017; 58(9):3555-3562
Massa 2019	Massa, H., Pipis, S. Y., Adewoyin, T. i in., *Macular edema associated with non-infectious uveitis: pathophysiology, etiology, prevalence, impact and management challenges*, Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.) 2019; 13:1761-1777
Misiuk-Hojło 2016	Misiuk-Hojło M., Przeździecka-Dołyk J., *Obrzęk plamki*, https://www.edukacja.przegladokulistyczny.pl/obrzek-plamki (data dostępu 22.03.2022 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
NICE 2017	NICE, *Adalimumab and dexamethasone for treating non-infectious uveitis*, https://www.nice.org.uk/guidance/ta460/resources/adalimumab-and-dexamethasone-for-treating-noninfectious-uveitis-pdf-82604898838213 (data dostępu 22.03.2022 r.)
PBAC 2017	PBAC, *DEXAMETHASONE, Intravitreal implant 700 µg, Ozurdex®, Allergan Australia Pty Ltd*, Public Summary Document – November 2017 PBAC Meeting
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D.G., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. Ann Intern Med. 2009; 151:264-269
Raport PZN 2017	Pacholec M. (red.), Kłys T., Gierczyński J. i in., *Raport Polskiego Związku Niewidomych pt. „Uveitis (zapalenie błony naczyniowej oka, ZBNO) z perspektywy pacjenta*", Polski Związek Niewidomych, Warszawa 2017
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions*, or both, BMJ 2017;358:j4008
Sugar 2011	Sugar E.A., Jabs D.A., *Altaweel M.M. i in., Identifying a Clinically Meaningful Threshold for Change in Uveitic Macular Edema Evaluated by Optical Coherence Tomography*, Am J Ophthalmol. 2011; 152(6):1044-1052.e5
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
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
Badania pierwotne włączone do analizy	
Hasanreisoğlu 2019	Hasanreisoğlu M., Özdemir H. B., Özkan K., i in., *Intravitreal dexamethasone implant in the treatment of non-infectious uveitis*, Turkish journal of ophthalmology 2019, 49(5), 250.
Lightman 2013	Lightman S., Belfort R., Naik R. K., i in., *Vision-related functioning outcomes of dexamethasone intravitreal implant in noninfectious intermediate or posterior uveitis*, Investigative ophthalmology & visual science 2013, 54(7), 4864-4870.
Lowder 2011	Lowder C., Belfort R., Lightman S., I in., *Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis*, Archives of ophthalmology 2011, 129(5), 545-553.
NCT02374060	Badanie NCT02374060, *PeriOcular and INTravitreal Corticosteroids for Uveitic Macular Edema Trial (POINT)*, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02374060 (data dostępu: 21.03.2022 r.)
NCT00333814	Badanie NCT00333814, *A Study of the Safety and Efficacy of a New Treatment for Non-Infectious Intermediate or Posterior Uveitis*, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00333814 (data dostępu: 21.03.2022 r.)
Pleyer 2014	Pleyer U., Klamann M., Laurent T. J., i in., *Fast and successful management of intraocular inflammation with a single intravitreal dexamethasone implant*, Ophthalmologica 2014, 232(4), 223-229.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Pohlmann 2018	Pohlmann D., Vom Brocke G. A., Winterhalter S., i in., *Dexamethasone inserts in noninfectious uveitis: a single-center experience*, Ophthalmology 2018, 125(7), 1088-1099.
Tufail 2018	Tufail A., Lightman S., Kamal A., i in., *Post-marketing surveillance study of the safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion or noninfectious posterior segment uveitis*, Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ) 2018, 12, 2519.
Teja 2019	Teja S., Sawatzky L., Wiens T., i in., *Ozurdex for refractory macular edema secondary to diabetes, vein occlusion, uveitis and pseudophakia*, Canadian Journal of Ophthalmology 2019, 54(5), 540-547.
Thorne 2019	Thorne J. E., Sugar E. A., Holbrook J. T., i in., *Periocular triamcinolone vs. intravitreal triamcinolone vs. intravitreal dexamethasone implant for the treatment of uveitic macular edema: the PeriOcular vs. INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) trial*, Ophthalmology 2019, 126(2), 283-295.
Thorne 2019 protocol	Holbrook J., Sodhi A., *PeriOcular and INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) Trial Protocol version 2.1 16 Feb 2017*, META 2015.
Wallsh 2020	Wallsh J., Luths C., Kil H., i in., *Initial Ten Years of Experience with the Intravitreal Dexamethasone Implant: A Retrospective Chart Review*, Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ) 2020, 14, 3097.
Badania wtórne włączone do analizy	
José-Vieira 2021	José-Vieira R., Ferreira A., Menéres P., i in., *Efficacy and safety of intravitreal and periocular injection of corticosteroids in non-infectious uveitis: a systematic review*, Survey of Ophthalmology 2021.
Karim 2013	Karim R., Sykakis E., Lightman S., i in., *Interventions for the treatment of uveitic macular edema: a systematic review and meta-analysis*. Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ) 2013, 7*:* 1109
Kiddee 2013	Kiddee W., Trope G. E., Sheng L., i in., *Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review*, Survey of ophthalmology 2013, 58(4), 291-310.
Liao 2022[50]	Liao W., Zhong Z., Su G. i in., *Comparative Efficacy and Safety of Advanced Intravitreal Therapeutic Agents for Noninfectious Uveitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis*, Front Pharmacol. 2022;13:749312
Saincher 2020	Saincher S. S., Gottlieb C., *Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) for the treatment of intermediate, posterior, and panuveitis: a systematic review of the current evidence*. Journal of ophthalmic inflammation and infection 2020, 10(1), 1-10.
Squires 2017	Squires H., Poku E., Bermejo I., i in., *A systematic review and economic evaluation of adalimumab and dexamethasone for treating non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis or panuveitis in adults*, Health Technology Assessment (Winchester, England) 2017, 21(68), 1-170.
Tan 2016	Tan H. Y., Agarwal A., Lee C. S., *Management of noninfectious posterior uveitis with intravitreal drug therapy*, Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ) 2016, 10: 1983.

[50] 8 czerwca 2022 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 17 grudnia 2021 r. Analizę uzupełniono o 1 badanie wtórne *Liao 2022* włączone w ramach uzupełnienia.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Vieira 2020	Vieira R., Sousa-Pinto B., Figueira L., *Efficacy and safety of corticosteroid implants in non-infectious uveitis: a systematic review with network meta-analysis*. Ocular Immunology and Inflammation 2020, 1-8.
Yu 2020	Yu C., MacDougall D., *Intravitreal Dexamethasone Implants for Non-infectious Uveitis: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines*, CADTH 2020.
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReport 2022	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 18.03.2022 r.)
ChPL Ozurdex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozurdex®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_en.pdf, (data dostępu: 18.03.2022 r.)
FDA 2020	Highlights of prescribing information, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022315s013lbl.pdf, (data dostępu: 18.03.2022 r.)
URPLWMiPB 2018	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *OZURDEX® 700 mikrogramów, implant do ciała szklistego (deksametazon)*, URPLWMiPB 2018 (data dostępu: 18.03.2022 r.)
URPLWMiPB 2019	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *OZURDEX® 700 mcg implant do ciała szklistego: aktualne informacje na temat cząsteczki silikonu*. URPLWMiPB 2019 (data dostępu:18.03.2022 r.)
WHO UMC 2022	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 18.03.2022 r.)