



IGNORANTIA NOCET

Ozurdex[®] (deksametazon) w leczeniu obrzęku plamki wtórnego do niedrożności żył siatkówki

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:
AbbVie Sp. z o.o.

Warszawa, 21.07.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 21 lipca 2025 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.37.2025.11.MR z dnia 12 czerwca 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	- Koncepcja analizy; - Kontrola jakości; - Kontrola merytoryczna.
[REDACTED]	- Tworzenie strategii wyszukiwania - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Opis ograniczeń i dyskusji - Kontrola obliczeń
[REDACTED]	- Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Opracowywanie wyników i wniosków - Opis ograniczeń i dyskusji - Opis dodatkowego bezpieczeństwa - Opis opracowań wtórnych - Opis stosunku korzyści do ryzyka - Opis badań wykluczonych
[REDACTED]	Opracowywanie wyników i wniosków

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	19
3. Przegląd systematyczny dla deksametazonu.....	21
3.1. Źródła danych	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań	21
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. Strategia wyszukiwania	22
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	24
3.6. Wyniki przeglądu systematycznego.....	27
3.7. Publikacje włączone do analizy	30
3.7.1. Opracowania wtórne	30
3.7.2. Badania pierwotne dla deksametazonu w postaci implantu	32
4. Zasady ekstrakcji i analiza statystyczna.....	51
4.1. Zasady ekstrakcji danych	51
4.1.1. Zasady ekstrakcji dla porównań bezpośrednich	51
4.1.2. Zasady ekstrakcji dla badań RWE	52
4.1.3. Zasady ekstrakcji badanie rejestracyjne	53
4.2. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	53

4.2.1. Zasady ogólne.....	53
4.2.2. Plan analizy statystycznej w badaniach włączonych	55
5. Ocena skuteczności – porównanie bezpośrednie DEX vs ITA.....	60
5.1. Badanie <i>Mishra 2018</i>	60
5.1.1. BCVA	61
5.1.2. CMT	61
5.2. Badanie <i>Dikel 2019</i>	62
5.2.1. BCVA	63
5.2.2. CMT	64
5.2.3. SFCT	65
5.3. Badanie <i>Yumusak 2016</i>	66
5.3.1. Grubości naczyniówki oka	66
5.4. Badanie <i>Yumusak 2015</i>	68
5.4.1. BCVA	68
5.4.2. CMT	69
5.5. Badanie <i>Ozkok 2015</i>	70
5.5.1. BCVA	71
5.5.2. CMT	73
6. Ocena bezpieczeństwa – porównanie bezpośrednie DEX vs ITA	75
6.1. Badanie <i>Mishra 2018</i>	75
6.1.1. IOP.....	75
6.1.2. Progresja zaćmy	76

6.2. Badanie <i>Dikel 2019</i>	77
6.2.1. IOP	77
6.2.2. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	79
6.3. Badanie <i>Yumusak 2015</i>	79
6.3.1. IOP	80
6.4. Badanie <i>Ozkok 2015</i>	81
6.4.1. IOP	82
6.4.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	82
7. Wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej	84
7.1. BCVA	84
7.1.1. Średnia wartość BCVA	84
7.1.2. Częstość występowania poprawy/pogorszenia BCVA	85
7.2. Zmiany strukturalne	86
7.2.1. Częstość osiągania zmian strukturalnych	88
7.3. IOP	88
7.3.1. Średnia wartość IOP	88
7.3.1. Częstość występowania zwiększonego IOP	89
8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	91
8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	91
8.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	91
8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych	94
8.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych	95

8.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	97
8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	97
8.4. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	98
9. Ograniczenia.....	100
10. Podsumowanie i wnioski końcowe	102
10.1. Ocena skuteczności	102
10.2. Ocena bezpieczeństwa	106
10.3. Wnioski	108
11. Dyskusja	110
12. Załączniki	117
12.1. Wyniki badania rejestracyjnego – ocena skuteczności	117
12.1.1. Zmiany w zdolności widzenia	118
12.1.2. Zmiany strukturalne.....	123
12.1.3. Analiza skuteczności w podgrupach wyróżnionych według wyjściowego typu RVO	124
12.1.4. Analiza skuteczności w podgrupach wyróżnionych według czasu trwania ME na początku badania.....	125
12.2. Wyniki badania rejestracyjnego – ocena bezpieczeństwa	126
12.2.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	126
12.2.1. Zaburzenia w obrębie oka	127
12.3. Długookresowe wyniki badania rejestracyjnego	130
12.3.1. BCVA	130

12.3.2. Zmiany strukturalne.....	133
12.3.3. IOP.....	133
12.4. Rzeczywista praktyka kliniczna – badania uwzględnione w ramach uzupełnienia AKL.....	135
12.4.1. Charakterystyka badań	135
12.4.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa	143
12.5. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne.....	152
12.6. Strategia wyszukiwania	154
12.6.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – SLR dla implantu z deksametazonem	154
12.6.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	154
12.7. Opracowania wtórne	156
12.7.1. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	156
12.7.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	158
12.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	160
12.8.1. Badania pierwotne dla porównania DEX vs ITA	160
12.8.2. Badania pierwotne dla deksametazonu	168
12.9. Skale oceny jakości badań	179
12.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	187
12.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	187
13. Spis tabel	189
14. Spis rysunków	193

15. Bibliografia..... 195

15.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla
interwencji badanej 195

15.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla
interwencji badanej 198

15.3. Pozostałe referencje bibliograficzne 210

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	abstrakt
ADRRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AFL	aflibercept
ANOVA	ang. <i>analysis of variance</i> – analiza wariancji
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
b/d	brak danych
BCVA	ang. <i>best-corrected visual acuity</i> – ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku
BRVO	ang. <i>branch retinal vein occlusion</i> – zakrzepy gałęzi żyły środkowej siatkówki
AMD	ang. <i>age-related macular degeneration</i> – zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem
BEW	bewacyzumab
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CFT	ang. <i>central foveal thickness</i> – centralna grubość dołka środkowego siatkówki
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CME	ang. <i>cystoid macular edema</i> – torbielowaty obrzęk plamki
CMT	ang. <i>central macular thickness</i> – centralna grubość plamki
CRT	ang. <i>central retinal thickness</i> – centralna grubość siatkówki
CRVO	ang. <i>central retinal vein occlusion</i> – zakrzepy żyły środkowej siatkówki
CST	ang. <i>central subfield thickness</i> – centralna grubość podpoła
DEX	deksametazon
DRIL	ang. <i>Deep Retinal Inner Layers</i> – zaburzenia w strukturze głębokich warstw wewnętrznych siatkówki
DME	ang. <i>diabetic macular edema</i> – cukrzycowy obrzęk plamki
EDI-OCT	ang. <i>Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography</i> – zwiększone głębokościowe obrazowanie optyczną koherencją tomografii
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETDRS	ang. <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study charts</i> – badania wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FFA	ang. <i>fundus fluorescein angiography</i> – angiografia fluoresceinowa dna oka
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
HRVO	ang. <i>half retinal vein occlusion</i> – zamknięcie naczyń żylnych obejmujących połowę siatkówki

Skrót	Rozwinięcie
IHE	ang. <i>Institute of Health Economics</i> – Instytut Ekonomiki Zdrowia
IOP	ang. <i>intraocular pressure</i> – ciśnienie śródgałkowe
IS	istotność statystyczna
ITA	triamcynolon podawany doszkliskowo
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zamiarem leczenia
kw	słowa kluczowe
logMAR	ang. <i>Logarithm of the Minimum Angle of Resolution</i> – ostrość wzroku wyrażona w postaci logarytmu minimalnej rozdzielczości kątowej
ME	ang. <i>macular edema</i> – obrzęk plamki
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów i książek medycznych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NMA	ang. <i>Network Meta Analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OCT	ang. <i>Optical Coherence Tomography</i> – optyczna tomografia koherentna
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PLSD	ang. <i>protected least significant difference</i> – chroniona najmniejsza istotna różnica
PRISMA	ang. <i>preferred reporting items of systematic reviews and meta-analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RAN	ranibizumab
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RVO	ang. <i>Retinal Vein Occlusion</i> – niedrożność żył siatkówki
RWE	ang. <i>Real-World Evidence</i> – rzeczywista praktyka kliniczna
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SD-OCT	ang. <i>spectral-domain optical coherence tomography</i> – spektralna optyczna koherentna tomografia komputerowa
SFCT	ang. <i>subfoveal choroidal thickness</i> – podtwardówkowa grubość naczyńówki

Skrót	Rozwinięcie
SF	ang. <i>subdural points</i> – punkty podtwardówkowe
SLR	ang. <i>systematic literature review</i> – przegląd systematyczny
ti	tytuł
tn	nazwa handlowa
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEGF	ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> – czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Ozurdex® (deksametazon) stosowanego w leczeniu obrzęku plamki wtórnej do niedrożności żył siatkówki wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. 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 6.5.

POPULACJA

Dorośli chorzy z obrzękiem plamki (ME) wtórnym do niedrożności żył siatkówki (RVO), w tym gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub żyły środkowej siatkówki (CRVO).

Populacja docelowa jest zgodna z przedstawioną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Ozurdex®*.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

INTERWENCJA

Produkt leczniczy Ozurdex® (deksametazon)

Mechanizm działania

Wykazano, że deksametazon jako silnie działający kortykosteroid powstrzymuje procesy zapalne, działając przeciwobrzękowo, zmniejszając odkładanie fibryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny. Czynniki wzrostu śródbłónki naczyniowej (VEGF) jest cytokiną, która ulega ekspresji przy zwiększonych stężeniach w warunkach obrzęku plamki. Jest to silny czynnik zwiększający przepuszczalność naczyniową. Wykazano, że kortykosteroidy hamują ekspresję czynnika VEGF. Dodatkowo kortykosteroidy zapobiegają uwalnianiu prostaglandyn, wśród których zidentyfikowano mediatory torbielowatego obrzęku plamki.

Dawkowanie w RVO

Zalecana dawka to jeden implant Ozurdex® podawany doszkliskowo do zmienionego chorobowo oka. Nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu.

Podanie kolejnych dawek należy rozważyć, jeśli u chorego wystąpi odpowiedź na leczenie, po której nastąpi utrata ostrości wzroku, oraz jeśli według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego leczenia może być korzystne dla chorego i nie będzie stanowić dla niego poważnego zagrożenia.

Nie należy powtarzać leczenia w przypadku chorych, u których nastąpiła i została utrzymana poprawa widzenia. Nie należy powtarzać leczenia w przypadku chorych z pogorszeniem widzenia, które nie zostało spowolnione przez zastosowanie implantu Ozurdex®.

KOMPARATOR

Biorąc pod uwagę zapisy wytycznych klinicznych i status refundacyjny poszczególnych terapii, opcją terapeutyczną stanowiącą komparator dla implantu z deksametazonem, jest inny zalecany przez wytyczne kortykosteroid doszkliskowy, tj. triamcynolon.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji chorych na obrzęk płamki wtórny do RVO, tj.:

- zmiany w ostrości widzenia w oparciu o najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (BCVA);
- zmiany strukturalne, w tym zmiana grubości siatkówki;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- 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, do których włączono co najmniej 20 oczu, przy założeniu, że liczba oczu odpowiada liczbie leczonych chorych.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.37.2025.11.MR z dnia 12 czerwca 2025 r. na prośbę Analityków AOTMiT w Analizie klinicznej uwzględniono badania, w których kolejne dawki deksametazonu podawano najwcześniej po 4 miesiącach. Uzupełnienie analizy wynika ze zmian dotyczących odstępów w podaniu deksametazonu wprowadzonych w zapisach części C., Programu lekowego B.70. na etapie uzgadniania zapisów PL. Pierwotnie kryterium dotyczące odstępów między kolejnymi podaniami implantu było zgodne z *ChPL Ozurdex®*, gdzie wskazano, że deksametazon powinien zostać ponownie podany po 6 miesiącach od pierwszej implantacji. Analizę kliniczną uzupełniono również o dodatkowe opracowania wtórne.

Ostatecznie do analizy włączono 52 publikacje, w tym:

- badania pierwotne: 26 publikacji, w tym:
 - dla porównania bezpośredniego DEX vs ITA: 5 publikacji;
 - 19 publikacji dla badań RWE;
 - 2 publikacje do badania rejestracyjnego DEX – *GEVEVA: Haller 2010, Haller 2011*;
- opracowania wtórne: 20 publikacji;
- dodatkowa ocena bezpieczeństwa: 6 publikacji.

Badania pierwotne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań dotyczących bezpośredniego porównania DEX z triamcynolonem:

- *Mishra 2018* – badanie RCT prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do CRVO;
- *Dikel 2019* – retrospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do RVO;
- *Ozkok 2015* – retrospektywne badanie prowadzone w populacji chorych z CME wtórnym do RVO;
- *Yumusak 2016* – prospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do RVO;
- *Yumusak 2015* – retrospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do BRVO.

W badaniach włączonych uczestniczyli chorzy dorośli. We wszystkich badaniach chorzy stosowali leczenie DEX 0,7 mg oraz ITA 4 mg w postaci iniekcji doszklistkowej. We wszystkich badaniach dawkowanie DEX było zgodne z *ChPL Ozurdex®*.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również 8 badań RWE, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy: *Bulut 2016, Fortoul 2015, Georgalas 2019, Michalska-Malecka 2016, Pacella 2017, Reid 2015, Unsal 2015, Yap 2021*. Populację chorych w badaniach stanowili dorośli chorzy z rozpoznaniem ME wtórnym do RVO.

Na prośbę Analityków AOTMiT zawartymi w piśmie OT.423.1.37.2025.11.MR z dnia 12 czerwca 2025 r. w Analizie klinicznej uwzględniono dodatkowo 11 badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym badania, w których kolejne dawki deksametazonu podawano w odstępach ≥ 4 mies. Aktualizacja wynika ze zmiany zapisu dotyczącego dawkowania DEX w wyniku uzgodnienia zapisów wnioskowanego PL. Warto przy tym zaznaczyć, że zgodnie z *ChPL Ozurdex®* deksametazon powinien zostać ponownie podany w odstępach nie krótszych niż 6 mies., ponieważ dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych są bardzo ograniczone.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano również badanie *GENEVA* (publikacje *Haller 2010, Haller 2011*)¹ – randomizowane, maskowane badanie rejestracyjne z otwartym przedłużeniem dla deksametazonu, prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do RVO.

Opracowania wtórne

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.37.2025.11.MR z dnia 12 czerwca 2025 r. Analizę kliniczną uzupełniono o dodatkowe opracowania wtórne.

Do Analizy klinicznej włączono łącznie 20 opracowań wtórnych, spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5, w tym:

- opracowania wtórne uwzględnione w ramach analizy pierwotnej: *Ford 2014, Ford 2014a, Gao 2021, Hu 2019, Hunter 2022, Qian 2018, Qiu 2022, Tang 2024, Yuan 2022*;
- opracowania wtórne uwzględnione w ramach uzupełnień: *Carnevali 2024, Cornish 2023, Ang 2020, Gewaily 2015, Regnier 2015, Pielen 2013, McIntosh 2007, Xiaodong 2022, Gao 2019, Ji 2019, Wei 2019*.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z *ChPL Ozurdex®* deksametazon powinien zostać ponownie podany w odstępach nie krótszych niż 6 mies., ponieważ dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych są bardzo ograniczone. W związku z zapisami uzgodnionego PL, zostało jednak dopuszczone stosowanie DEX w odstępach ≥ 4 mies. W związku z powyższym w analizie uwzględniono również opracowania, które dotyczyły stosowania deksametazonu w odstępach ≥ 4 mies., tj. *Xiaodong 2022, Gao 2019, Ji 2019* oraz *Wei 2019*.

W celu zaprezentowania możliwie najnowszych informacji zdecydowano o szczegółowym przedstawieniu danych zaprezentowanych w dokumentach opublikowanych od 2023 roku. W związku z powyższym szczegółowo opisano przeglądy *Tang 2024, Carnevali 2024* oraz *Cornish 2023*.

Celem przeglądu *Tang 2024* była ocena skuteczności klinicznej implantu DEX w leczeniu ME spowodowanego RVO i retinopatią cukrzycową. Wykazano, że DEX wykazuje wyższą skuteczność leczenia w porównaniu z anty-VEGF. Leczenie DEX prowadziło do istotnej redukcji obrzęku płamki oraz znacznej poprawy BCVA. Spójne wyniki otrzymano również w analizie wrażliwości mającej na celu określenie stabilności otrzymanych wyników. Implanty DEX mogą być opcją terapeutyczną dla chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie anty-VEGF, chorych z soczewkami pseudofakijnymi oraz z niskim ryzykiem IOP.

W przeglądzie *Carnevali 2024* wykazano, że implant DEX znacznie poprawia BCVA i zmniejsza CRT w populacji chorych z ME wtórnym do CRVO oraz BRVO, wykazując szybkie i trwałe działanie. Natomiast uzyskane w przeglądzie *Cornish 2023* wyniki wskazują, że najlepsze wyniki osiąga się po wczesnym rozpoczęciu leczenia doszklstkowego oraz:

- w przypadku CRVO, DEX okazał się lepszy niż PLC: efekt leczenia utrzymywał się przez około 3-4 mies.;
- w przypadku BRVO, DEX wykazał najwyższą poprawę wyników wizualnych i anatomicznych w okresie od 6 tyg. do 3 mies. po wstrzyknięciu.

W pozostałych odnalezionych przeglądach (tj. *Ford 2014, Ford 2014a, Gao 2021, Hu 2019, Hunter 2022, Qian 2018, Qiu 2022, Yuan 2022, Ang 2020, Gewaily 2015, Regnier 2015, Pielen 2013, McIntosh 2007, Xiaodong 2022, Gao 2019, Ji 2019, Wei 2019*) raportowano na ogół wyniki spójne z przedstawionymi w publikacjach *Tang 2024, Carnevali 2024* oraz *Cornish 2023*.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Porównanie bezpośrednie

Wyniki uzyskane na podstawie włączonych do analizy badań pierwotnych wskazują na porównywalną skuteczność leczenia DEX 0,7 mg i ITA ocenianą na podstawie wartości BCVA oraz CMT, zarówno w krótszym (3 mies.), jak i dłuższym okresie obserwacji (ok. 19 mies.). Różnice między analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie. W obu grupach raportowano poprawę BCVA w porównaniu z wartością początkową. Wartości BCVA raportowane dla poszczególnych okresów obserwacji wskazywały na łagodne upośledzenie wzroku – wartości w zakresie 0,2-0,5 logMAR. Jedynie w przypadku badania *Ozko 2015* dla podgrupy CRVO i okresu obserwacji ok. 18 mies. raportowano wartości wskazujące na umiarkowane upośledzenie wzroku (wartości w zakresie 0,6-0,9 logMAR). Również w przypadku wartości CMT raportowano poprawę wyników względem wartości początkowej. Natomiast uzyskane wartości w większości zawierały się w prawidłowym zakresie 190-330 μ m. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników.

¹ Badanie *GENEVA* posłużyło wyłącznie jako uzupełniające źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie DEX w populacji docelowej

Badanie	OBS	Parametr	Populacja	Porównanie bezpośrednie		IS^
				DEX	ITA	
Wartość BCVA [logMAR]						
Mishra 2018	3 mies.	Mediana (zakres)	CRVO	0,477 (b/d)	0,477 (b/d)	NIE p=0,6990
Yumusak 2015			BRVO	0,52 (0,00; 1,69)	0,49 (0,15; 1,00)	b/d
Dikel 2019		Średnia (SD)		0,31 (0,50)	0,52 (0,88)	
Mishra 2018	6 mies.	Mediana (zakres)	CRVO	0,477 (b/d)	0,389 (b/d)	NIE p=0,5828
Dikel 2019		Średnia (SD)	BRVO	0,31 (0,48)	0,35 (0,53)	b/d
	12 mies.			0,34 (0,49)	0,48 (0,56)	
Ozkok 2015	Ok. 19 mies.*			0,36 (b/d)	0,36 (b/d)	NIE p=0,920
	Ok. 18 mies.**	CRVO	0,72 (b/d)	0,64 (b/d)	NIE p=0,496	
Zmiana CMT [µm]						
Yumusak 2015	3 mies.	Mediana (zakres)	BRVO	352 (254; 762)	299 (236; 423)	b/d
Mishra 2018*		Średnia (SD)	CRVO	270 (b/d)	240 (b/d)	NIE p=0,6201
Dikel 2019			BRVO	371,8 (141,0)	367,5 (105,3)	b/d
Mishra 2018*	6 mies.		CRVO	232 (b/d)	230 (b/d)	NIE p=0,4244
Dikel 2019	BRVO		364,9 (134,5)	379,5 (71,9)	b/d	
			12 mies.	344,7 (89,4)		393,2 (95,9)
Ozkok 2015			Ok. 19 mies.*	310,3 (b/d)	311,6 (82,3)	NIE p=0,962
	Ok. 18 mies.**		CRVO	330,1 (93,1)	327,5 (86,2)	NIE p=0,933

^ap-wartość wskazana przez autorów publikacji

*82,1 ± 40,3 tygodnia w grupie DEX oraz 81,4 ± 30,4 tygodnia w grupie ITA

**74,1 ± 29,8 tygodnia w grupie DEX oraz 87,1 ± 23,7 tygodnia w grupie ITA

Badania RWE

We wszystkich badaniach RWE, dla których dostępne były dane dla BCVA, dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies. oraz 12 mies. raportowano poprawę ostrości widzenia. Znamiennej statystycznie poprawę BCVA w porównaniu z wartościami początkowymi raportowano w przypadku podgrupy chorych BRVO w badaniu Bulut 2016 i Georgalas 2019 oraz w badaniu Pacella 2017.

Częstość występowania poprawy/pogorszenia BCVA zgłoszono w badaniu Fortoul 2015 i Yap 2021, dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies.:

- poprawę BCVA o >65 liter (20/50 w skali Snellena) u ok. 27% chorych z RVO;
- poprawę BCVA o ≥5 liter raportowano u ok. 63% chorych w grupie BRVO i CRVO;
- poprawę BCVA o ≥15 liter raportowano u ok. 25% chorych w grupie BRVO i CRVO;
- pogorszenie BCVA o ≥15 liter raportowano u ok. 6% chorych w grupie BRVO i CRVO.

We wszystkich badaniach dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies. oraz 12 mies. raportowano zmniejszenie obrzęku plamki wskazujące jednoznacznie na skuteczność leczenia DEX.

Skuteczność leczenia implantem DEX 0,7 mg potwierdzają również uzupełniającą przedstawione w analizie wyniki z badania GENEVA. Wykazano, że pojedyncze podanie DEX 0,7 mg znacząco poprawia ostrość wzroku w porównaniu z procedurą pozorowaną. Porównywalnie wysoką skuteczność leczenia obserwowano również po ponownym podaniu implantu DEX 0,7 mg po 6 miesiącach.

Wyniki z badań RWE uwzględnionych w ramach aktualizacji są spójne z wynikami przedstawionymi w pierwotnej wersji analizy. We wszystkich 11 dodatkowo uwzględnionych badaniach RWE raportowano zarówno poprawę ostrości widzenia, jak i istotną statystycznie redukcję grubości siatkówki względem wartości przed rozpoczęciem leczenia implantem DEX, co potwierdza jego skuteczność praktyczną w leczeniu obrzęku plamki wtórnej do RVO.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Porównanie bezpośrednie

W badaniu *Mishra 2018* dla okresu obserwacji wynoszącego 3 i 6 miesięcy raportowano istotnie statystycznie niższe wartości IOP w grupie DEX w porównaniu z ITA. W pozostałych badaniach otrzymane wyniki wskazują na porównywalne wartości IOP w czasie leczenia DEX 0,7 mg i ITA. Dla okresu obserwacji wynoszącego 3., 6. i 12 mies. raportowane wartości IOP zawierały się na ogół w prawidłowym zakresie, tj. 10-21 mmHg.

Nie zgłaszano innych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z iniekcjami, jak zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki lub urazowe uszkodzenie soczewki.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników.

Badanie	OBS	Parametr	Populacja	Porównanie bezpośrednie		IS ^a
				DEX	ITA	
IOP [mmHg]						
Mishra 2018	3 mies.	Mediana (zakres)	CRVO	18 (b/d)	26 (b/d)	TAK p=0,0354
Yumusak 2015		Średnia (SD)	BRVO	19 (12; 22)	22 (15; 26)	b/d
Dikel 2019				18,19 (5,47)	19,50 (4,88)	
Mishra 2018	6 mies.	Mediana (zakres)	CRVO	16 (b/d)	25 (b/d)	TAK p=0,0110
Dikel 2019		12 mies.	Średnia (SD)	BRVO	17,44 (4,18)	17,00 (3,46)
	16,06 (2,96)				14,10 (3,64)	
Istotne zwiększenie IOP						
Dikel 2019	12 mies.	n (%)	BRVO	3 (18,8)	3 (30,0)	NIE p=0,074
Zwiększenie IOP >6 mmHg						
Ozkok 2015	Ok. 19 mies.*	n (%)	BRVO i CRVO	7 (20,0)	10 (25,6)	NIE p=0,764
Zwiększenie IOP >21 mmHg						
Ozkok 2015	Ok. 19 mies.*	n (%)	BRVO i CRVO	11 (31,4)	15 (38,5)	NIE p=0,462

^ap-wartość wskazana przez autorów publikacji

*82,1 ± 40,3 tygodnia w grupie DEX oraz 81,4 ± 30,4 tygodnia w grupie ITA

Badania RWE

Dane dotyczące wartości IOP dostępne były w badaniach: *Bulut 2016, Michalska-Malecka 2016, Reid 2015, Unsal 2015, Yap 2021, Augustin 2014, Maggio 2014, Blanc 2018, Pommier 2016, Nicula 2020, Coscas 2014, Simsek 2018* oraz *Vural 2019*.

We wszystkich badaniach dla okresu obserwacji 6, 12 mies. lub dłuższego wartość IOP zawierała się w zakresie prawidłowych wartości tj. 10-21 mmHg. Wzrost IOP >21 mmHg był często przejściowy i możliwy do kontrolowania za pomocą leczenia miejscowego.

Bezpieczeństwo leczenia implantem DEX 0,7 mg potwierdzają również wyniki badania *GENEVA*. Leczenie DEX było dobrze tolerowane (zarówno po pierwszym, jak i drugim podaniu), z przejściowym wzrostem IOP. Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego po drugim podaniu implantu DEX 0,7 mg był podobny do tego po pierwszym wstrzyknięciu. W przypadku większości chorych leczenie implantem DEX można powtórzyć bez występowania nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Dane zawarte w *ChPL Ozurdex®* dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej ze zwiększonym ciśnieniem śródgałkowym oraz zaburzeniami widzenia. Analiza dokumentu *FDA 2024* wykazała ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Ozurdex® zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*.

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka opracowano na podstawie dokumentu *EMA EPAR 2010*. Na podstawie dostępnych danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności DEX w analizowanej populacji, komitet

EMA uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Ozurdex® w leczeniu dorosłych chorych z ME w następstwie RVO jest korzystny.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC były spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie włączonych badań i wskazują, iż w przypadku terapii DEX najczęściej występującą kategorią zaburzeń są m.in. zaburzenia z kategorii zaburzeń oka, zgłoszeń związanych z wadliwością produktu, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych.

WNIOSKI

W populacji chorych z ME wtórnym do RVO istnieje istotna, wciąż niezaspokojona potrzeba zdrowotna, wynikająca zarówno z dużego obciążenia chorobą, jak i ograniczonych możliwości terapeutycznych dostępnych w ramach środków publicznych. Będące drugą po retinopatii cukrzycowej najczęstszą chorobą naczyniową siatkówki, RVO prowadzi do poważnych powikłań, z których najczęstszym jest obrzęk płamki – główna przyczyna pogorszenia widzenia. Choroba ta znacząco wpływa na jakość życia chorych, ograniczając ich samodzielność, prowadząc do izolacji społecznej, stresu, depresji oraz zwiększając zależność od osób trzecich. Dodatkowo, wiąże się z wysokimi kosztami ekonomicznymi i społecznymi.

Mimo niedawnego rozszerzenia Programu lekowego B.70 o część C., dedykowaną leczeniu RVO, dostępne opcje terapeutyczne pozostają ograniczone – jedynym refundowanym lekiem jest BEW, a inne preparaty anty-VEGF (RAN, AFL) dostępne są wyłącznie w ramach hospitalizacji JGP B84. W populacji docelowej natomiast jedyną opcję stanowi triamcynolon, czyli terapia stosowana poza wskazaniem rejestracyjnym, trudnodostępna i wymagająca importu docelowego, której stosowanie wiąże się z dodatkowymi obciążeniami klinicznymi i organizacyjnymi. Mimo, że RVO jest chorobą, którą leczy się tak samo jak AMD i DME, to dostęp do terapii jest utrudniony. Obecnie chorzy na RVO mają zatem znacznie ograniczony, w porównaniu do chorych z DME i nAMD dostęp do systematycznego leczenia. Powyższe potwierdza znaczną niezaspokojoną potrzebę w populacji docelowej, a także wskazuje na nierówny dostęp do technologii lekowych w przypadku chorób siatkówki.

Implant z deksametazonem (Ozurdex®) stanowi więc odpowiedź na tę niezaspokojoną potrzebę – jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu, rekomendowany przez wytyczne kliniczne, a jego zastosowanie pozwala na rzadsze iniekcje, równocześnie zapewniając skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzone zarówno w badaniach klinicznych, jak i danych z rzeczywistej praktyki klinicznej. Włączenie DEX do Programu lekowego B.70, część C., umożliwiłoby zapewnienie ciągłości leczenia, poprawę dostępności do terapii oraz realne wsparcie dla chorych z ME wtórnym RVO.

Wyniki analizy porównawczej skuteczności leczenia z wykorzystaniem implantu deksametazonu i triamcynolonu wykazała porównywalne lub lepsze dla DEX wyniki dla kluczowych efektów zdrowotnych, tj. BCVA oraz CMT, zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji (od 3 do 12 miesięcy).

Przedstawione uzupełniającą wyniki badania *GENEVA* wskazują na korzystny wpływ DEX na skuteczność leczenia wyrażoną jako wyniki BCVA oraz CST. Skuteczność leczenia była porównywalna po pierwszym i drugim podaniu implantu DEX 0,7 mg. Wyniki te potwierdziły również dane pochodzące z badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej.

Analiza profilu bezpieczeństwa implantu deksametazonu względem ITA wykazała, że głównym zdarzeniem niepożądanym raportowanym w obu grupach było zwiększenie IOP oraz progresja zaćmy. Wzrost IOP był porównywalny w obu grupach i ulegał obniżeniu po 3 miesiącach od iniekcji. Zbieżne wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano w badaniach dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej stosowania implantu DEX 0,7 mg. Według danych z badania *GENEVA*, wzrost IOP po drugim podaniu implantu DEX 0,7 mg był porównywalny do obserwowanego po pierwszej iniekcji. Najwięcej chorych z podwyższonym IOP raportowano po 60 dniach od każdego z dwóch podań DEX 0,7 mg.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) we wnioskowanym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ*), celem analizy klinicznej dla leku Ozurdex® (deksametazon) stosowanego w leczeniu obrzęku płamki wtórnego do niedrożności żył siatkówki 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 MZ* 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 6.5.

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

3. Przegląd systematyczny dla deksametazonu

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 w postaci implantu 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 podejrzanym działaniu niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanym działaniu niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

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

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu.

Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook za pomocą *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB-2) [RoB-2.0 Cochrane 2019, Higgins 2023].

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali IHE [Skala IHE].

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].

W załączniku 12.9 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (RVO) oraz interwencji badanej (deksametazon). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do metodyki w celu zapewnienia czułości strategii. Dodatkowo nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem, mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa

kluczowe, tn – nazwa handlowa. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarke Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All fields* i *All text*).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla implantu z deksametazonem w leczeniu RVO, dlatego też zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do o tego leku i populacji.

Założeniem przeprowadzonego 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 komparatorem zdefiniowanym *a priori* w APD Ozurdex®, tj. triamcynolonem.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.6.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.6.2.

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.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.37.2025.11.MR z dnia 12 czerwca 2025 r. dostosowano kryteria włączenia i wykluczenia.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – przegląd dla interwencji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy w wieku ≥ 18 r.ż. z obrzękiem płamki (ME) wtórnym do niedrożności żył siatkówki (RVO), w tym: • gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO); • żyły środkowej siatkówki (CRVO), w tym HRVO. Komentarz 1.: nie uwzględniano badań, w których przedstawiono wyniki w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, rasę, wykonanie bądź nie zabiegu chirurgicznego. Dodatkowo, analizy zostały zaktualizowane w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.37.2025.11.MR³	Niezgodna z kryteriami włączenia, np.: • chorzy z innymi zaburzeniami lub chorobami oczu (np. cukrzycowy obrzęk płamki); • chorzy < 18 r.ż. • badania na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

³ Aktualizacja wynika ze zmiany zapisu dotyczącego dawkowania DEX w wyniku uzgodnienia zapisów wnioskowanego PL. Warto przy tym zaznaczyć, że pierwotnie w Analizach uwzględniono dawkowanie zgodne z zapisami *ChPL Ozurdex*®, gdzie wskazano, że deksametazon powinien zostać ponownie podany w odstępach nie krótszych niż 6 mies., ponieważ dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych są bardzo ograniczone

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Komentarz 2.: - ze względu na zapisy uzgodnionego PL: pkt. 1.2. Rozpoczęcie leczenia – faza nasycająca: <i>U pacjentów, u których w ostatnich 6 miesiącach wystąpił incydent sercowo-naczyniowy i istnieje ryzyko zaostrzenia przebiegu stanu ogólnego w przypadku rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem, leczenie należy prowadzić z wykorzystaniem deksametazonu w postaci implantu.</i> – włączano badania dla DEX stosowanego u chorych wcześniej nieleczonych; - ze względu na zapisy uzgodnionego PL: Pkt. 1.6. Zmiana leku: <i>Zmiana leku na implant z DEX w programie odbywa się po 5 lub 11 iniekcjach BEW w przypadku wyeliminowania stref niedokrwiennych stwierdzonych na podstawie porównania badań angiografii fluoresceinowej i braku skuteczności</i> – włączano badania dla DEX stosowanego u chorych wcześniej leczonych⁴. Komentarz 3.: Zgodnie z zapisami PL pkt. 2. Monitorowanie leczenia wskazano, że: <i>Fotokoagulację siatkówki należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami, równoległe do farmakoterapii w programie.</i> Fotokoagulacja zgodnie ze wytycznymi klinicznymi jest wskazana w leczeniu neowaskularyzacji lub jaskry neowaskularnej w CRVO lub w BRVO w pewnych rzadkich przypadkach klinicznych. Fotokoagulacja jest zatem leczeniem wspomagającym, które może być w pewnych uzasadnionych przypadkach dodane do kortykosteroidów i anty-VEGF – do analizy klinicznej włączano chorych stosujących DEX niezależnie od leczenia wspomagającego.	
Interwencja	Deksametazon w postaci implantu doszkliskowego stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ozurdex®</i>. Jeden implant zawiera 700 mikrogramów deksametazonu.	Inna niż wymieniona
Komparatory ⁵	Triamcynolon (ITA) podawany doszkliskowo Komentarz: W związku z tym, że ITA stosowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym, w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i> brak jest informacji na temat dawkowania we wskazaniu ME wtórnym do RVO. Informacje odnośnie schematu dawkowania można określić wyłącznie na podstawie opinii ekspertów.	Niezgodny z założonymi

⁴ w pierwszej kolejności włączano badania w populacji leczonej uprzednio BEW. W przypadku ich braku, włączane będą badania dla populacji szerszej, tj. po leczeniu terapią anty-VEGF ogółem. Dodatkowo w celu kompleksowej oceny interwencji badanej włączane będą publikacje, w których nie wskazano informacji na temat leczenia w wywiadzie

⁵ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych. Szczegółowe dawkowanie przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego* (Rozdział 5.)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	W raporcie AOTMiT z 2022 roku wskazano, że ITA jest podawany zwykle w dawkach 2 mg/0,05 ml lub 4 mg/0,1 ml. Podanie triamcynolonu może natomiast odbywać się co miesiąc lub, zależnie od ciężkości schorzenia i stanu siatkówki, co 2-6 miesięcy (średnio co 3 miesiące). Pokazuje to zatem, że sposób dawkowania triamcynolonu jest uzależniony od decyzji klinicysty [Raport AOTMiT 2022].	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: - ocena ostrości widzenia w oparciu o najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (BCVA); - zmiany strukturalne: - zmiana grubości siatkówki - profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne Opracowania poglądowe Opisy przypadków Analizy <i>post hoc</i>
	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, do których włączono co najmniej 20 oczu, przy założeniu, że liczba oczu odpowiada liczbie leczonych chorych.	Okres obserwacji <6 mies.
	Okres obserwacji wynoszący co najmniej 6 miesięcy. Komentarz: w sytuacji dostępności badań dla porównania bezpośredniego DEX vs ITA włączano publikacje z okresem obserwacji <6 mies.	
	Publikacje pełnotekstowe.	
	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.

⁶ nie włączano do analizy badań jednoramienne dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Wyniki przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase oraz The Cochrane Library) odnaleziono 1 563 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów pierwotnie do analizy włączono 30 publikacji.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.37.2025.11.MR z dnia 12 czerwca 2025 r. na prośbę Analityków AOTMiT w Analizie klinicznej uwzględniono również badania, w których kolejne dawki deksametazonu podawano co ≥ 4 mies. Uzupełnienie analizy wynika ze zmian dotyczących odstępów w podaniu deksametazonu wprowadzonych w zapisach części C., Programu lekowego B.70. na etapie uzgadniania zapisów PL. Pierwotnie kryterium dotyczące odstępów między kolejnymi podaniami implantu było zgodne z *ChPL Ozurdex®*, gdzie wskazano, że deksametazon powinien zostać ponownie podany po 6 miesiącach od pierwszej implantacji. Analizę kliniczną uzupełniono również o dodatkowe opracowania wtórne.

W ramach uzupełnień w Analizie klinicznej uwzględniono zatem następujące publikacje:

- 11 opracowań wtórnych: *Carnevali 2024, Cornish 2023, Ang 2020, Gewaily 2015, Regnier 2015, Pielen 2013, McIntosh 2007, Xiaodong 2022, Gao 2019, Ji 2019, Wei 2019*;
- 11 badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej: *Augustin 2014, Battaglia Parodi 2017, Bezatis 2013, Blanc 2018, Coscas 2014, Maggio 2014, Nicula 2020, Parodi 2015, Pommier 2016, Simsek 2018, Vural 2019*.

Ostatecznie do analizy włączono 52 publikacje, w tym:

- badania pierwotne: 26 publikacji, w tym:
 - dla porównania bezpośredniego DEX vs ITA: 5 publikacji: *Mishra 2018, Dikel 2019, Ozkok 2015, Yumusak 2016, Yumusak 2015*;
 - 19 publikacji dla badań RWE: *Augustin 2014, Battaglia Parodi 2017, Bezatis 2013, Blanc 2018, Bulut 2016, Coscas 2014, Fortoul 2015, Georgalas 2019, Maggio 2014, Michalska-Malecka 2016, Nicula 2020, Pacella 2017, Parodi 2015, Pommier 2016, Reid 2015, Simsek 2018, Unsal 2015, Vural 2019, Yap 2021*;
 - 2 publikacje do badania rejestracyjnego DEX – GEVEVA⁷: *Haller 2010, Haller 2011*;
- opracowania wtórne: 20 publikacji (*Ang 2020, Carnevali 2024, Cornish 2023, Ford 2014, Ford 2014a, Ji 2019, Gao 2019, Gao 2021, Gewaily 2015, Hu 2019, Hunter 2022, McIntosh 2007, Pielen 2013, Qian 2018, Qiu 2022, Regnier 2015, Tang 2024, Wei 2019, Xiaodong 2022, Yuan 2022*);
- dodatkowa ocena bezpieczeństwa: 6 publikacji (*ChPL Ozurdex®, EMA EPAR 2010, EMA 2023, FDA 2024, ADRReports 2025, WHO UMC 2025*).

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 6 rekordów dotyczących zakończonych i nieopublikowanych badań klinicznych dla interwencji badanej w populacji docelowej.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁸ (Rysunek 1) [PRISMA 2020].

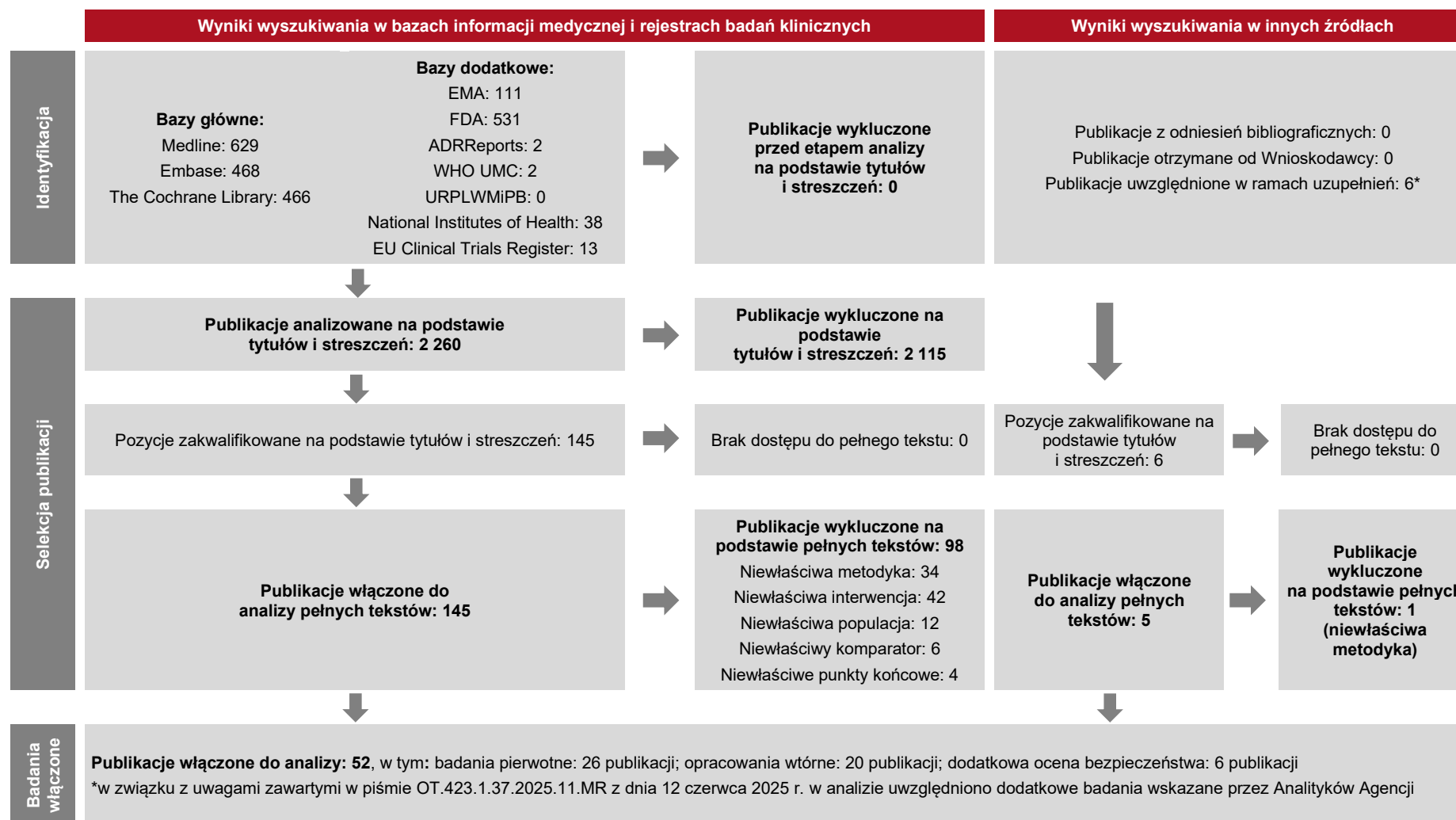
Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,97 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w rozdziale 15.2.

⁷ Badanie GENEVA służyło jako uzupełniające źródło danych

⁸ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla implantu z deksametazonem



3.7. Publikacje włączone do analizy

3.7.1. Opracowania wtórne

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.37.2025.11.MR z dnia 12 czerwca 2025 r. Analizę kliniczną uzupełniono o dodatkowe opracowania wtórne. Do Analizy klinicznej włączono łącznie 20 opracowań wtórnych, spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5, w tym:

- uwzględnione w ramach analizy pierwotnej opracowania wtórne: *Ford 2014, Ford 2014a, Gao 2021, Hu 2019, Hunter 2022, Qian 2018, Qiu 2022, Tang 2024, Yuan 2022*;
- uwzględnione w ramach uzupełnień opracowania wtórne: *Carnevali 2024, Cornish 2023, Ang 2020, Gewaily 2015, Regnier 2015, Pielen 2013, McIntosh 2007, Xiaodong 2022, Gao 2019, Ji 2019, Wei 2019*.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z *ChPL Ozurdex®* deksametazon powinien zostać ponownie podany w odstępach nie krótszych niż 6 mies., ponieważ dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych są bardzo ograniczone. W związku z zapisami uzgodnionego PL, zostało jednak dopuszczone stosowanie DEX w odstępach ≥ 4 mies. W związku z powyższym w analizie uwzględniono również opracowania, które dotyczyły stosowania deksametazonu w odstępach ≥ 4 mies., tj. *Xiaodong 2022, Gao 2019, Ji 2019* oraz *Wei 2019*.

W celu zaprezentowania możliwie najnowszych informacji zdecydowano o szczegółowym przedstawieniu danych zaprezentowanych w dokumentach opublikowanych od 2023 roku.

W związku z powyższym szczegółowo opisano przeglądy *Tang 2024, Carnevali 2024* oraz *Cornish 2023*.

Przeglądy *Tang 2024* i *Cornish 2023* zakwalifikowano do kategorii IA, a przegląd *Carnevali 2024* do kategorii IB wg klasyfikacji doniesień naukowych. Przegląd *Tang 2024* uzyskał 5 z 5 punktów, a przeglądy *Cornish 2023* oraz *Carnevali 2024* 4 z 5 możliwych do uzyskania punktów w klasyfikacji Cook. Przegląd *Tang 2024* oceniono jako przegląd umiarkowanej jakości wg AMSTAR 2, a pozostałe dwa przeglądy oceniono jako bardzo niskiej jakości.

Celem przeglądu *Tang 2024* była ocena skuteczności klinicznej implantu DEX w leczeniu ME spowodowanego RVO i retinopatią cukrzycową. W opracowaniu wykazano, że DEX wykazuje wyższą skuteczność leczenia w porównaniu z anti-VEGF. Leczenie DEX prowadziło do istotnej redukcji obrzęku płamki oraz znacznej poprawy BCVA. Spójne wyniki otrzymano również w przeprowadzonej analizie wrażliwości mającej na celu określenie stabilności otrzymanych wyników. Implant deksametazonu wykazywał większą skuteczność w zmniejszeniu ME niż leczenie anti-VEGF w przypadku okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy. Autorzy opracowania wskazali, że implanty DEX mogą być opcją terapeutyczną dla chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie anti-VEGF, chorych z soczewkami pseudofakijnymi oraz z niskim ryzykiem IOP.

Celem przeglądu *Carnevali 2024* ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia za pomocą deksametazonu ME wtórnego do RVO. Wykazano, że implant DEX znacznie poprawia BCVA i zmniejsza CRT w populacji chorych z ME wtórnym do CRVO oraz BRVO, wykazując szybkie i trwałe działanie.

Celem przeglądu *Cornish 2023* była ocena skuteczności leczenia ME wtórnego do RVO za pomocą lasera, anti-VEGF oraz kortykosteroidów. Uzyskane wyniki wskazują, że:

- najlepsze wyniki osiąga się, gdy leczenie do ciała szklanego rozpocznie się wcześnie;
- w przypadku CRVO, DEX okazał się lepszy niż PLC: efekt leczenia utrzymywał się przez około 3-4 mies.;
- w przypadku BRVO, DEX wykazał najwyższą poprawę wyników wizualnych i anatomicznych w okresie od 6 tyg. do 3 mies. po wstrzyknięciu.

W pozostałych odnalezionych przeglądach (tj. *Ford 2014, Ford 2014a, Gao 2021, Hu 2019, Hunter 2022, Qian 2018, Qiu 2022, Yuan 2022, Ang 2020, Gewaily 2015, Regnier 2015, Pielen 2013, McIntosh 2007, Xiaodong 2022, Gao 2019, Ji 2019, Wei 2019*) raportowano na ogół wyniki spójne z przedstawionymi w publikacji *Tang 2024, Carnevali 2024* oraz *Cornish 2023*. Wyniki przeglądów *Qiu 2022, Yuan 2022, Hunter 2022* oraz *Hu 2019* wykazują, iż leczenie doszklstkową iniekcją DEX u chorych z RVO jest skuteczną terapią ME z korzystnym profilem bezpieczeństwa długoterminowego. Ponadto wskazano, iż DEX jest skutecznym i bezpiecznym rozwiązaniem dla chorych z ME wtórnym do RVO.

W pozostałych publikacjach nie określono jednoznacznie wyższej skuteczności DEX w porównaniu z leczeniem anti-VEGF, jednakże już pojedyncze podanie DEX może poprawić szybkość i częstość występowania poprawy widzenia w krótkim okresie obserwacji.

Wnioski z przeglądu *Tang 2024*, *Carnevali 2024* i *Cornish 2023* oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 12.7.1 oraz 12.7.2.

3.7.2. Badania pierwotne dla deksametazonu w postaci implantu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań dotyczących bezpośredniego porównania DEX z triamcynolonem:

- *Mishra 2018* – badanie RCT prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do CRVO;
- *Dikel 2019* – retrospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do RVO;
- *Ozkok 2015* – retrospektywne badanie prowadzone w populacji chorych z CME wtórnym do RVO;
- *Yumusak 2016* – prospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do RVO;
- *Yumusak 2015* – retrospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do BRVO.

We wszystkich badaniach chorzy stosowali leczenie DEX 0,7 mg (zgodne z zalecanym w *ChPL Ozurdex®*) oraz ITA 4 mg w postaci doszkliskowej iniekcji. Okres obserwacji wynosił od 3 mies. w przypadku badań *Yumusak 2015* i *Yumusak 2016* do 12 mies. w badaniu *Dikel 2019*. W przypadku badania *Ozkok 2015* okres obserwacji był różny w zależności od typu RVO i rodzaju przypisanej grupy leczenia wynosząc średnio ok. 80 tyg. Do badań włączano dorosłych chorych z rozpoznaniem ME wtórnego do RVO. Wykluczano natomiast chorych z innymi chorobami, które mogły wpływać na ostrość wzroku. Ocenie poddano punkty końcowe dotyczące ostrości wzroku, zmian strukturalnych oraz profilu bezpieczeństwa.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również 8 badań RWE, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy: *Bulut 2016*, *Fortoul 2015*, *Georgalas 2019*, *Michalska-Malecka 2016*, *Pacella 2017*, *Reid 2015*, *Unsal 2015*, *Yap 2021*.

Spośród nich 5 było badaniami retrospektywnymi, a pozostałe – prospektywnymi. Wszystkie były badaniami jednoramiennymi, a większość prowadzono w jednym ośrodku. Okres obserwacji w 6 badaniach wynosił 6 miesięcy. Natomiast w badaniu *Georgalas 2019* i *Unsal 2015* – 12 miesięcy. We wszystkich badaniach interwencję stanowił implant

doszklistkowy DEX w dawce 0,7 mg. Badanie *Michalska-Malecka 2016* przeprowadzono w Polsce.

Populację chorych w badaniach stanowili dorośli chorzy z rozpoznaniem ME wtórnego do RVO. Dwa badania (*Bulut 2016* oraz *Unsal 2015*) dotyczyły wyłącznie populacji z BRVO, a w pozostałych badaniach udział brali chorzy również z rozpoznaniem CRVO. We wszystkich badaniach u każdego z włączonych chorych leczeniu poddano wyłącznie jedno oko. Liczba chorych w poszczególnych badaniach wynosiła od 22 w badaniu *Unsal 2015* do 81 w badaniu *Pacella 2017*. W badaniach brali udział zarówno chorzy wcześniej nieleczeni (*Pacella 2017*, *Unsal 2015*), jak i po niepowodzeniu leczenia (*Fortoul 2015*, *Georgalas 2019*, *Reid 2015*, *Yap 2021*). W przypadku badań *Bulut 2016* oraz *Michalska-Malecka 2016* nie podano informacji na temat wcześniejszego leczenia włączonych chorych.

Analizowani chorzy mieli porównywalne wartości BCVA na początku badania. Zmiany strukturalne zgłaszano w postaci wartości CRT, CST i CMT. Również początkowa wartość IOP była porównywalna we włączonych badaniach.

We wszystkich badaniach jako punkty końcowe oceniono BCVA, zmiany strukturalne oraz IOP.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano również badanie *GENEVA* (publikacje *Haller 2010*, *Haller 2011*)⁹ – randomizowane, maskowane badanie rejestracyjne z leczeniem pozorowanym, z otwartym przedłużeniem dla deksametazonu, prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do RVO, z okresem obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.

Na prośbę Analityków AOTMiT zawartymi w piśmie OT.423.1.37.2025.11.MR z dnia 12 czerwca 2025 r. w Analizie klinicznej uwzględniono dodatkowo 11 badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym badanie *Nicula 2020* oraz badania, w których kolejne dawki deksametazonu podawano w odstępach ≥ 4 mies.: *Augustin 2014*, *Battaglia Parodi 2017*, *Bezatis 2013*, *Blanc 2018*, *Coscas 2014*, *Maggio 2014*, *Parodi 2015*, *Pommier 2016*, *Simsek 2018*, *Vural 2019*. Uwzględnienie badań z częstszym dawkowaniem wynika z zawarcia w uzgodnionym PL zapisu, w którym wskazano, że podanie deksametazonu w postaci implantu doszklistkowego może być powtórzone najwcześniej po 4 miesiącach po poprzednim podaniu leku. Warto przy tym zaznaczyć, że zgodnie z *ChPL Ozurdex®*

⁹ Badanie *GENEVA* służyło jako uzupełniające źródło danych

deksametazon powinien zostać ponownie podany w odstępach nie krótszych niż 6 mies., ponieważ dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych są bardzo ograniczone.

3.7.2.1. Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną

Zgodnie z zapisami proponowanego Programu lekowego do leczenia DEX kwalifikować będą się chorzy spełniający łącznie poniższe kryteria:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- obrzęk plamki wtórny do RVO rozpoznany w czasie 9 mies. od rozpoznania RVO;
- średnia grubość środkowego podpoła siatkówki $>250 \mu\text{m}$ w badaniu OCT;
- BCVA w leczonym oku 0,05-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
- zgoda chorego na wykonanie iniekcji doszkliskowych;
- brak aktywnych włókno-naczyniowych trakcji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie;
- brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii proliferacyjnej;
- brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego;
- brak neowaskularyzacji tęczówki;
- brak jaskry neowaskularnej;
- uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe¹⁰;
- brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie;
- brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anty-VEGF lub steroidoterapii, takich jak:
 - rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki);
 - DRIL w obszarze poddołkowym;
 - makulopatia niedokrwienna;
- stosowanie przez chorych antykoncepcji oraz brak innych przeciwwskazań do leczenia.

¹⁰ w dokumencie stosowano zamiennie termin ciśnienie śródgąłkowe oraz ciśnienie wewnątrzgałkowe

We wszystkich włączonych badaniach brali udział dorośli chorzy leczeni DEX 0,7 mg w postaci iniekcji doszkliskowej podanej do jednej gałki ocznej, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem w *ChPL Ozurdex®*. W badaniach nie podano informacji na temat czasu od rozpoznania ME od rozpoznania RVO. Jedynie w 3 publikacjach podano informację na temat czasu trwania choroby. W badaniu *Fortoul 2015* średni czas trwania ME wynosił 9,2 mies., w badaniu *Unsal 2015* średni czas trwania RVO wynosił 3,31 mies., a w badaniu *Yap 2021* mediana czasu trwania RVO wyniosła 2,15 lat. W przypadku badania rejestracyjnego *GENEVA* włączano chorych z czasem trwania ME od 6 tyg. do 9 mies. u chorych z CRVO oraz od 6 tyg. do 12 mies. u chorych z BRVO.

Zmiany strukturalne wyrażane we włączonych badaniach jako wartości CST, CMT oraz CRT wynosiły $\geq 250 \mu\text{m}$ na początku badań. Natomiast początkowa wartość BCVA w większości badań wynosiła $\leq 0,9$ (ocena według tablicy Snellena).

We włączonych badaniach kryterium wykluczenia stanowiła obecność rozpoznań wpływających na ostrość wzroku innych niż RVO, obecność jaskry, neowaskularyzacji, czy też zaćmy.

Populacja chorych z badań RWE włączonych dodatkowo na prośbę Analityków AOTMiT również jest zgodna z populacją wnioskowaną w ramach proponowanego Programu lekowego. We wszystkich włączonych badaniach brali udział dorośli chorzy leczeni DEX 0,7 mg w postaci iniekcji doszkliskowej podanej do jednej gałki ocznej. W badaniach nie podano informacji na temat czasu od rozpoznania ME od rozpoznania RVO. Czas trwania ME podano w 4 badaniach i zawierał się w zakresie od <3 mies. do średniej 12,8 mies. We wszystkich włączonych badaniach grubość siatkówki wyrażona jako wartość CST, CMT, CFT lub CRT wynosiła $\geq 250 \mu\text{m}$ na początku badań. Początkowa wartość BCVA we wszystkich włączonych badaniach wynosiła $\leq 0,9$ (po przeliczeniu na ocenę według tablicy Snellena).

Uzupełnienie analizy wynikało ze zmian dotyczących skrócenia odstępu pomiędzy kolejnymi podaniami deksametazon do podania co ≥ 4 mies., wprowadzonych w zapisach części C., Programu lekowego B.70.0. na etapie uzgadniania PL. Należy podkreślić, że zgodnie z *ChPL Ozurdex®* deksametazon powinien zostać ponownie podany w odstępach nie krótszych niż 6 mies., ponieważ dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych są bardzo ograniczone.

W ramach uzupełnienia przeanalizowano również stosowanie fotokoagulacji. Analiza badań RWE potwierdziła, że jest to opcja stosowana wyłącznie jako leczenie wspomagające

w leczeniu powikłań, o którego wdrożeniu decyduje lekarz prowadzący. We włączonych badaniach częstość stosowania fotokoagulacji różniła się między badaniami i zawierała w zakresie od 3,3% do 63,6% chorych.

W związku z powyższym należy przyjąć, iż populacja chorych w badaniach dotyczących zarówno porównania bezpośredniego z komparatorem, jak i rzeczywistej praktyki klinicznej włączonych do niniejszej analizy jest zgodna z populacją wnioskowaną w ramach proponowanego Programu lekowego.

3.7.2.2. Skrócona charakterystyka badań

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 12.8.1 oraz 12.8.2.1.

Szczegółową charakterystykę badań RWE włączonych do analizy pierwotnej przedstawiono w załączniku 12.8.2.2.

Szczegółową charakterystykę badań RWE uwzględnionych na prośbę Analityków AOTMiT w piśmie OT.423.1.37.2025.11.MR z dnia 12 czerwca 2025 r. przedstawiono w załączniku 12.4.1.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (DEX)	Komparator
<i>Mishra 2018</i>	RCT, prospektywne, z grupami równoległymi Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala Jadad: 2/5 (brak informacji na temat zaślepienia, brak opisu zaślepienia, brak opisu randomizacji); Skala RoB: umiarkowane ryzyko	6 mies.	Dorośli chorzy z ME wtórnym do niedokrwinnego CRVO	DEX: N=20 chorych* ITA: N= 20 chorych*	DEX w dawce 0,7mg w postaci implantu w iniekcji do ciała szklanego	ITA (acetamid triamcynolonu) w dawce 4 mg/0,1 ml w postaci iniekcji do ciała szklanego.
<i>Dikel 2019</i>	Kohortowe, retrospektywne, porównawcze Klasyfikacja AOTMiT: IIID Podejście do testowania hipotezy: n/d. W badaniu ocenie poddano zmiany wyniku względem wartości początkowych w obrębie każdej z analizowanych grup. Nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej dla różnicy między analizowanymi	Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	12 mies.	Dorośli chorzy z ME wtórnym do RVO	DEX: N= 16 chorych* ITA: N=10 chorych* RAN: N=17 chorych*	DEX w dawce 0,7 mg w postaci iniekcji do ciała szklanego.	ITA w dawce 4 mg w postaci iniekcji do ciała szklanego. W badaniu podawano również RAN w dawce 0,5 mg/0,05 ml w postaci iniekcji do ciała szklanego. Leczenie wspomagające: w czasie badania u 17,6% w grupie RAN, 37,5% w DEX oraz 40% w grupie ITA wykonano fotokoagulację laserową typu „scatter” obszarów niedokrwiniennych. Natomiast 18,8% chorych w grupie DEX oraz 30% w ITA wymagało podania leków przeciwjaskrowych

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (DEX)	Komparator
	grupami (tj. DEX vs ITA).						
Ozkok 2015	Retrospektywne, wielośrodkowe, porównawcze Klasyfikacja AOTMiT: IIID Podejście do testowania hipotezy: b/d.	Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ****	średnia (SD): <u>BRVO</u> grupa DEX: 82,1 (40,3) tyg. grupa ITA: 81,4 (30,4) tyg. <u>CRVO</u> grupa DEX: 74,1 (29,8) tyg. grupa ITA: 87,1 (23,7) tyg.	Dorośli chorzy z CME wtórnym do RVO	<u>BRVO</u> DEX+BEW: N= 18 chorych* ITA+BEW: N=20 chorych* <u>CRVO</u> DEX+BEW: N= 17 chorych* ITA+BEW: N=19 chorych*	DEX w dawce 0,7 mg w postaci iniekcji do ciała szklistego.	ITA (bez konserwantów) w dawce 4 mg/0,1 ml w postaci iniekcji do ciała szklistego.
						Leczenie wspomagające: 2 chorych w grupie ITA oraz 1 w grupie DEX wymagali operacji zaćmy, Jeden chory w grupie ITA wymagał trabekulektomii. W przypadkach nadciśnienia ocznego w obu grupach kontrolowano IOP kropami miejscowymi.	
Yumusak 2016	Kohortowe, prospektywne, porównawcze Klasyfikacja AOTMiT: IIIB Podejście do testowania hipotezy: n/d. W badaniu ocenie poddano zmiany wyniku względem wartości	Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	3 mies.	Dorośli chorzy z ME wtórnym do RVO	DEX: N=10 chorych* ITA: N=10 chorych* RAN: N=15 chorych*	DEX w dawce 0,7 mg w postaci iniekcji do ciała szklistego.	ITA w dawce 4 mg/ml w postaci iniekcji do ciała szklistego.
						W badaniu podawano również RAN w dawce 0,5 mg/0,05 ml w postaci iniekcji do ciała szklistego. Leczenie wspomagające: po iniekcji ocenianych interwencji miejscowo stosowano lomefloksacynę 0,3% 4 razy dziennie przez 5 dni.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (DEX)	Komparator
	początkowych w obrębie każdej z analizowanych grup. Nie testowano formalnej hipotezy statystycznej dla analizowanych grup (tj. DEX vs ITA).						
Yumusak 2015	Kohortowe, retrospektywne, porównawcze Klasyfikacja AOTMiT: IVC Podejście do testowania hipotezy: n/d. W badaniu ocenie poddano zmiany wyniku względem wartości początkowych w obrębie każdej z analizowanych grup. Nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej dla różnicy między analizowanymi grupami (tj. DEX vs ITA).	Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność:** Punkt końcowy:**	mediana (zakres): 3 (2; 5) mies.	Dorośli chorzy z ME wtórnym do BRVO	DEX: N=11 chorych* ITA: N=10 chorych* RAN: N=11 chorych*	DEX w dawce 0,7 mg w postaci iniekcji do ciała szklistego.	ITA w dawce 4 mg/ml w postaci iniekcji do ciała szklistego.
						W badaniu podawano również RAN w dawce 0,5 mg/0,05 ml w postaci iniekcji do ciała szklistego. Leczenie wspomagające: po iniekcji ocenianych interwencji stosowano lomefloksacynę 0,3% 4 razy dziennie przez 5 dni. W grupie ITA u 60% chorych odnotowano wzrost IOP więc zastosowano miejscowe leki przeciwwjaskrowe dodatkowo u 20% chorych rozwinęła się zaćma przez co konieczne było wykonanie operacji.	
GENEVA (Haller 2010,	RCT, maskowane, wieloośrodkowe,	część randomizowana:	12 mies.	Dorośli chorzy z ME wtórnym do	DEX 0,7 mg: N=427 chorych*	DEX w dawce 0,7 mg. Implant DEX wprowadzono do jamy	PLC. Wykorzystano bezigłowy aplikator umieszczony na

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (DEX)	Komparator
Haller 2011) ¹¹	międzynarodowe, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: część randomizowana: IIA; przedłużenie: IID; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5 Skala RoB2: niskie ryzyko przedłużenie: Skala IHE: 20/20	część randomizowana: 6 mies. przedłużenie: 6 mies.	CRVO lub BRVO	DEX 0,35 mg: N=414 chorych* PLC: N=426 chorych*	ciała szkliste przez część płaską ciała rzęskowego przy użyciu dostosowanego, jednorazowego aplikatora o rozmiarze 22. Po 180. dniu wszyscy chorzy otrzymywali DEX 0,7 mg.	spojówce w celu symulacji umieszczenia badanego leku.
Leczenie wspomagające: Chorych leczono miejscowym antybiotykiem okulistycznym 4 razy dziennie, począwszy od 3 dni przed dniem zabiegu (dzień 0.) i kontynuując przez 3 dni po zabiegu. Leczenie inne niż stosowane w ramach badania uznane za niezbędne dla zapewnienia najlepszej opieki nad chorym mogła być stosowana według uznania badacza. Dawki wszelkich leków, które mogłyby mieć wpływ na wyniki badania, musiały pozostać niezmienione przez cały czas trwania badania. Stosowanie niedozwolonych terapii było rejestrowane jako unikanie leczenia.							

*liczba chorych odpowiada liczbie leczonych oczu

¹¹ badanie *GENEVA* służyło jako uzupełniające źródło danych

3.7.2.3. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook z zastosowaniem narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0).

W przypadku badania *Mishra 2018* ryzyko błędu systematycznego oceniono jako umiarkowane, ze względu na brak informacji na temat zaślepienia oraz sposobu randomizacji chorych.

W związku z zastosowaniem randomizacji, zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników w badaniu *GENEVA* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Również ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych w obu badaniach oceniono jako niskie.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Mishra 2018* i *GENEVA* wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	<i>Mishra 2018</i>	<i>GENEVA</i> ¹²
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)			
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	TAK W badaniu zastosowano randomizację.	TAK W badaniu zastosowano randomizację.
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	PRAWDOPODOBNIE NIE W publikacji nie przedstawiono informacji na temat ukrycia listy randomizacyjnej.	TAK W badaniu zastosowano maskowanie chorych względem otrzymywanego leczenia, a kluczowe wyniki skuteczności zostały zebrane i ocenione przez badaczy kontrolnych, którzy również zostali zamaskowani w odniesieniu do badanego leczenia.
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na	NIE	NIE

¹² Badanie *GENEVA* służyło jako uzupełniające źródło danych

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	Mishra 2018	GENEVA ¹²
	problem z procesem randomizacji?	Nie raportowano statystycznie istotnych różnic między początkowymi charakterystykami chorych w analizowanych grupach.	Nie raportowano statystycznie istotnych różnic między początkowymi charakterystykami chorych w analizowanych grupach.
Ocena RoB		Umiarkowane ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji) (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)			
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	PRAWDOPODOBNIETAK W publikacji nie przedstawiono informacji na temat zastosowania zaślepienia.	TAK W badaniu zastosowano maskowanie chorych względem otrzymywanego leczenia, a kluczowe wyniki skuteczności zostały zebrane i ocenione przez badaczy kontrolnych, którzy również zostali zamaskowani w odniesieniu do badanego leczenia.
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	PRAWDOPODOBNIETAK W publikacji nie przedstawiono informacji na temat zastosowania zaślepienia.	TAK W badaniu zastosowano maskowanie chorych względem otrzymywanego leczenia, a kluczowe wyniki skuteczności zostały zebrane i ocenione przez badaczy kontrolnych, którzy również zostali zamaskowani w odniesieniu do badanego leczenia.
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	NIE Każdy z chorych otrzymał leczenie w ramach przypisanej grupy.	NIE Każdy z chorych otrzymał leczenie w ramach przypisanej grupy.
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d	n/d
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	TAK Analizy przeprowadzono w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji.	TAK Analizy przeprowadzono w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji.

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	Mishra 2018	GENEVA ¹²
2.7	Jeśli w 2.6 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE NIE lub BRAK INFORMACJI Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)			
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	TAK Analizy przeprowadzono w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji.	TAK Analizy przeprowadzono w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji.
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE NIE lub BRAK INFORMACJI Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d	n/d
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE NIE Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIENIE TAK lub BRAK INFORMACJI Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)			
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	NIE	NIE
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	NIE	NIE
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE NIE lub BRAK INFORMACJI Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	PRAWDOPODOBNIENIE TAK W publikacji nie przedstawiono informacji na temat zastosowania zaślepienia.	TAK W badaniu zastosowano maskowanie chorych względem otrzymywanego leczenia, a kluczowe wyniki skuteczności zostały zebrane i ocenione przez badaczy kontrolnych, którzy również zostali zamaskowani w odniesieniu do badanego leczenia.

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	<i>Mishra 2018</i>	<i>GENEVA</i> ¹²
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIIE TAK lub BRAK INFORMACJI Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	BRAK INFORMACJI W publikacji nie przedstawiono informacji na temat zastosowania zaślepienia.	TAK W badaniu zastosowano maskowanie chorych względem otrzymywanego leczenia, a kluczowe wyniki skuteczności zostały zebrane i ocenione przez badaczy kontrolnych, którzy również zostali zamaskowani w odniesieniu do badanego leczenia.
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIIE TAK lub BRAK INFORMACJI Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	PRAWDOPODOBNIIE NIE W publikacji nie przedstawiono informacji na temat zastosowania zaślepienia.	TAK W badaniu zastosowano maskowanie chorych względem otrzymywanego leczenia, a kluczowe wyniki skuteczności zostały zebrane i ocenione przez badaczy kontrolnych, którzy również zostali zamaskowani w odniesieniu do badanego leczenia.
Ocena RoB		Umiarkowane ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)			
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezasklepionych danych końcowych?	BRAK INFORMACJI W publikacji nie podano informacji na temat dokładnego planu analizy.	TAK
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	NIE	NIE
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	NIE	NIE
Ocena RoB		Umiarkowane ryzyko	Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Umiarkowane ryzyko	Niskie ryzyko

Niskie ryzyko – niskie ryzyko we wszystkich analizowanych domenach

Umiarkowane ryzyko – umiarkowane ryzyko przynajmniej w jednej z ocenianych domen

Wysokie ryzyko – wysokie ryzyko przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach,
co znacząco obniża poziom ufności badania

3.7.2.4. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 12.8. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 4.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach. Zestawienie punktów końcowych dla badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej przedstawiono w załączniku 12.8.2.2.

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

Punkt końcowy	Definicja
Skuteczność	
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)	Badanie ostrości wzroku może być przeprowadzone z korekcją okularową lub bez niej, przy czym w przypadku badania z korekcją okularową, wynik jest określany jako najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) [AOTMiT 2021]. Porównanie bezpośrednie <i>Mishra 2018:</i> pierwszorzędowym punktem końcowym badania była BCVA. Oceny dokonano na początku badania i po 6 mies. <i>Dikel 2019:</i> pierwszorzędowym punktem końcowym badania była BCVA. Porównano dane dotyczące wizyt początkowych i wizyt po wstrzyknięciu w miesiącu 1, 3, 6 i 12. <i>Ozkok 2015:</i> zmiana BCVA w okresie obserwacji została przedstawiona na wykresie w czasie, aby ocenić funkcjonalny efekt leczenia. Wartości Snellen dla BCVA zostały przeliczone na logMAR w celu przeprowadzenia obliczeń statystycznych. <i>Yumusak 2015:</i> wartość BCVA odnotowano we wszystkich przypadkach przed leczeniem (na tablicy Snellena) i przeliczono na wartości logMAR. Badanie rejestracyjne – GENEVA (Haller 2010, Haller 2011)¹³ Pierwszorzędowy punkt końcowy jednego z dwóch badań w części RCT stanowił czas do osiągnięcia poprawy BCVA o co najmniej 15-liter w porównaniu z wartością początkową. Pierwszorzędowy punkt końcowy jednego z dwóch badań w części RCT stanowił odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 15-liter w 180. dniu w porównaniu z wartością początkową. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: • odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 10-14-liter w porównaniu z wartością początkową; • odsetek oczu, które wykazały 15-literowe pogorszenie BCVA w porównaniu z wartością początkową; • średnią zmianę BCVA w porównaniu z wartością początkową. Przeprowadzono również analizy podgrup dla wyników BCVA w zależności od rozpoznania (BRVO vs CRVO) i czasu trwania ME przed leczeniem. Najlepszą skorygowaną ostrość wzroku mierzono przy użyciu standardowego protokołu <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>. Badanie przeprowadzono ze standardowej odległości (4 m) w standardowych warunkach oświetleniowych.

¹³ Badanie GENEVA składało się z dwóch oddzielnych badań klinicznych fazy III (z których każde obejmowało chorych z BRVO i CRVO), ponieważ projekty badań były identyczne, wyniki połączono w celu analizy

Punkt końcowy	Definicja
	W okresie otwartego przedłużenia badania drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: BCVA mierzona przy użyciu standaryzowanego protokołu <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> Podobnie jak w części RT analizy ostrości wzroku obejmowały odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 15-liter w, odsetek oczu, które wykazały 15-literowe pogorszenie BCVA w porównaniu z wartością początkową oraz średnią zmianę BCVA w porównaniu z wartością początkową. Kierunek zmian Poprawa wyniku BCVA świadczy o skuteczności leczenia. Dobre wyjściowe BCVA było związane z dobrym widzeniem końcowym. Wartość 0 wg LogMAR (20/20 wg Snellena) oznacza normalną ostrość wzroku. Niższa wartość oznacza poprawę (wzrost) ostrości widzenia [Ozkok 2015]. Istotność kliniczna Minimalna różnica istotna klinicznie dla wyniku BCVA określono jako poprawę o ≥ 2 linie liter na tablicy ETDRS, co odpowiada poprawie o 10 liter [Glanville 2014, Lescrauwaet 2017]. Margines porównywalności (próg istotności klinicznej), czyli maksymalna różnica między grupami, powyżej której należy uznać badaną terapię za gorszą od interwencji kontrolnej została określona na poziomie 4 liter wg tablicy ETDRS [Tadayoni 2024]. Uniknięcie utraty 15 lub więcej liter stanowi klinicznie istotny punkt końcowy, gdyż oznacza stabilne utrzymanie się ostrości wzroku, natomiast poprawa o co najmniej 15 liter jest zalecany przez FDA jako główny punkt końcowy leczeniu zaburzeń wzroku [Glanville 2014, Heier 2022].
Zmiany strukturalne	Porównanie bezpośrednie <i>Mishra 2018</i>: pierwszorzędnym punktem końcowym badania była CMT w OCT. Oceny dokonano na początku badania i po 6 mies. <i>Dikel 2019</i>: pierwszorzędnym punktem końcowym badania było CMT oraz SFCT. Porównano dane dotyczące wizyt początkowych i wizyt po wstrzyknięciu w miesiącu 1., 3., 6. i 12. <i>Ozkok 2015</i>: anatomiczne efekty leczenia zostały ocenione na podstawie zmiany CMT wykazanej przez SD-OCT. <i>Yumusak 2016</i>: anatomiczne efekty leczenia zostały ocenione na podstawie zmiany SFCT wykazanej przez angiografię fluoresceinową dna oka i OCT. <i>Yumusak 2015</i>: anatomiczne efekty leczenia zostały ocenione na podstawie zmiany CMT wykazanej przez angiografię fluoresceinową dna oka i OCT. Badanie rejestracyjne – GENEVA (Haller 2010, Haller 2011)¹⁴ Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały:

¹⁴ Badanie GENEVA składało się z dwóch oddzielnych badań klinicznych fazy III (z których każde obejmowało chorych z BRVO i CRVO), ponieważ projekty badań były identyczne, wyniki połączono w celu analizy

Punkt końcowy	Definicja
	- CST mierzoną za pomocą OCT. Do analizy OCT obrazy uzyskano z każdego badanego oka po rozszerzeniu źrenicy przez certyfikowanego operatora przy użyciu systemu OCT2 lub OCT3. Dwa obrazy uzyskano podczas wizyty przesiewowej, a 6 obrazów uzyskano podczas wizyt kontrolnych (dni 90 i 180). Wyniki użyte do analiz statystycznych określono, wyciągając średnią z 6 obrazów uzyskanych podczas każdej wizyty kontrolnej. Materiał uzyskany za pomocą OCT obejmował mapy siatkówki (zwłaszcza wariant 6 mm i 6 map tworzących wzór promieniowy) oraz 2 wyrównane (lub normalizowane) wydruki ze skanów od godziny 6 do 12 i od godziny 3 do 9 („krzyże”) we wzorze promieniowym. Materiały te zostały wysłane do <i>University of Wisconsin Fundus Photograph Reading Center</i> w celu oceny. Wartość CST określono na podstawie centralnego 1-milimetrowego podpoła płamki (korelacja pomiędzy grubością punktu centralnego i grubością centralnego podpoła wynosiła 0,98). W okresie otwartego przedłużenia badania drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: - CST mierzoną przy użyciu OCT. W przypadku analizy OCT obrazy uzyskano z każdego badanego oka po rozszerzeniu źrenicy przez certyfikowanego operatora przy użyciu systemu OCT2 lub OCT3. <u>Kierunek zmian</u> Zmiana grubości siatkówki w polu centralnym jest markerem w ocenie odpowiedzi na leczenie. Zmniejszenie grubości siatkówki w polu centralnym świadczy o skuteczności leczenia. Większa redukcja świadczy o większej skuteczności leczenia. <u>Istotność kliniczna</u> Zmniejszenie o 20% grubości siatkówki u chorych z obrzękiem płamki należy uznać za klinicznie istotną zmianę. Redukcja grubości siatkówki o 100 µm odpowiadała poprawie ostrości wzroku o 6,5 litery ETDRS w momencie włączenia do badania i poprawie o 5,3 litery ETDRS po 6 miesiącach obserwacji [Sugar 2011].
IOP	Porównanie bezpośrednie <i>Mishra 2018</i>: pierwszorzędowym punktem końcowym badania było IOP. Oceny dokonano na początku badania i po 6 mies. <i>Dikel 2019</i>: pierwszorzędowym punktem końcowym badania było IOP. Porównano dane dotyczące wizyt początkowych i wizyt po wstrzyknięciu w miesiącu 1, 3, 6 i 12. <i>Ozkok 2015</i>: oceniano częstość zwiększenie IOP. <i>Yumusak 2015</i>: oceniono zmianę wartości IOP w porównaniu z wartością początkową. Badanie rejestracyjne – GENEVA (Haller 2010, Haller 2011)¹⁵ W części RCT badania oceniano ciśnienie wewnątrzgałkowe.

¹⁵ Badanie GENEVA składało się z dwóch oddzielnych badań klinicznych fazy III (z których każde obejmowało chorych z BRVO i CRVO), ponieważ projekty badań były identyczne, wyniki połączono w celu analizy

Punkt końcowy	Definicja
	Pierwszorzędownym punktem końcowym po 12 miesiącach obserwacji w otwartym przedłużeniu badania była ocena IOP. <u>Kierunek zmian</u> Im niższa częstość wzrostu IOP tym bezpieczniejsze leczenie. <u>Istotność kliniczna</u> Ciśnienie wewnątrzgałkowe to ważny parametr, którego pomiar należy wykonywać podczas badania okulistycznego, zwłaszcza u osób z nadciśnieniem ocznym, chorych na jaskrę oraz u chorych z czynnikami ryzyka rozwoju jaskry. Podwyższone IOP jest jednym z czynników utraty wzroku z powodu RVO. Jest to zatem istotny klinicznie punkt końcowy [Brusini 2021, Jabbehdari 2022]
Profil bezpieczeństwa	
Bezpieczeństwo	Według Cochrane Handbook [Higgins 2024] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. 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; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>): • 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); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) 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. Porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	Definicja
	<i>Mishra 2018</i>: oceniono progresję zaćmy. <i>Dikel 2019</i>: oceniono oczne działania niepożądane. <i>Ozkok 2015</i>: oceniano częstość operacji zaćmy i jaskry. Badanie rejestracyjne – GENEVA (Haller 2010, Haller 2011)¹⁶ W części RCT badania oceniano parametry bezpieczeństwa, w tym zdarzenia niepożądane. Pierwszorzędownym punktem końcowym po 12 miesiącach obserwacji w otwartym przedłużeniu badania była ocena bezpieczeństwa. Obecność jądrowych, korowych i tylnych podtorebkowych zmętnień soczewki oceniano podczas badania w lampie szczelinowej i oceniano przy użyciu standaryzowanych fotografii. Kierunek zmian: Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Istotność kliniczna: Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].

¹⁶ Badanie GENEVA składało się z dwóch oddzielnych badań klinicznych fazy III (z których każde obejmowało chorych z BRVO i CRVO), ponieważ projekty badań były identyczne, wyniki połączono w celu analizy

- nie ekstrahowano wyników dla grupy ranibizumabu – nie stanowi on komparatora dla DEX;
- nie ekstrahowano wyników uzyskanych przed zastosowaniem steroidów;
- nie ekstrahowano danych dotyczących kosztów;
- nie ekstrahowano wyników dotyczących zmian wyników względem wartości początkowej wewnątrz analizowanych grup leczenia;
- dla zmiennych ciągłych, w przypadku, gdy w publikacji dla danego punktu końcowego prezentowano:
 - zarówno zmianę względem wartości początkowej, jak i wartość danego punktu końcowego w określonym punkcie czasowym:
 - ekstrahowano dane dla określonych powyżej punktów czasowych;
 - ekstrahowano wyłącznie zmianę względem wartości początkowej;

- prezentowano obliczoną przez autorów różnicę między terapiami wraz z podaną p-wartością. W przypadku jej braku, różnicę obliczano samodzielnie;
- o istotności statystycznej wyniku wnioskowano wyłącznie na podstawie podanych przez autorów p-wartości;
- wyłącznie wartość danego punktu końcowego w określonym punkcie czasowym:
 - ekstrahowano dane dla określonych powyżej punktów czasowych;
 - ekstrahowano dane dotyczące istotności statystycznej wyniku (p-wartość) dla porównania interwencji z komparatorem;
 - uzupełniając podano dane dotyczące istotności statystycznej (p-wartość) dla poprawy względem wartości początkowej (oznaczonej jako OBS 0 – czyli moment rozpoczęcia leczenia) uzyskanej w każdej z grup, o ile została podana;
 - jeśli autorzy nie przedstawili danych dotyczących zmiany wyniku, odstąpiono od samodzielnego obliczania zmiany względem wartości początkowej, ze względu na zbyt duże ryzyko błędu;
 - jeśli autorzy nie przedstawili różnic między grupami, odstąpiono od ich samodzielnego obliczania w oparciu o uzyskany wynik w danym punkcie czasowym;
 - o istotności statystycznej wyniku wnioskowano wyłącznie na podstawie podanych przez autorów p-wartości;
- w przypadku gdy dane dotyczące bezpieczeństwa nie były dostępne dla obu analizowanych grup (DEX oraz ITA), informacje prezentowano w sposób opisowy.

4.1.2. Zasady ekstrakcji dla badań RWE

- ekstrahowano dane dla kluczowych, dostępnych punktów końcowych skuteczności, tj. BCVA oraz zmian strukturalnych (CST, CMT, CRT) oraz bezpieczeństwa (IOP). Nie ekstrahowano innych punktów końcowych;
- ze względu na brak grupy kontrolnej w odnalezionych badaniach RWE, dostępne wyniki zaprezentowano w postaci zestawiania danych dla DEX;
- wnioskowanie o istotności statystycznej oparto o p-wartości podane przez autorów publikacji dla zmian wyników względem wartości początkowej – wartości początkowe przedstawiono w załącznikach 12.4.1 (Tabela 46) oraz 12.8.2.2 (Tabela 62).

4.1.3. Zasady ekstrakcji badanie rejestracyjne

- nie ekstrahowano wyników dla dawki DEX 0,35 mg, ze względu na to, że nie jest to dawka zgodna z zarejestrowaną w *ChPL Ozurdex®* w analizowanym wskazaniu;
- w przypadku otwartego przedłużenia badania ekstrahowano:
 - wyłącznie dane dla grupy DEX 0,7 mg → DEX 0,7 mg. Odstąpiono od przedstawienia wyników dla grup DEX 0,35 mg → DEX 0,7 mg oraz PLC → DEX 0,7 mg;
 - wyniki dla punktów końcowych kluczowych dla oceny skuteczności (BCVA oraz CST) i bezpieczeństwa (IOP) ponownego podania implantu DEX 0,7 mg.

4.2. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

4.2.1. Zasady ogólne

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

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).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

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

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto OR</i>	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

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 danym punkcie obserwacji), 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 danym punkcie obserwacji. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w danym punkcie obserwacji) 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 danym punkcie obserwacji 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 danym punkcie obserwacji.

4.2.2. Plan analizy statystycznej w badaniach włączonych

W poniższej tabeli przedstawiono plan analizy statystycznej badań dla porównania bezpośredniego DEX vs ITA.

Tabela 6.
Plan analizy statystycznej – porównanie DEX vs ITA

Badanie	Opis
<i>Mishra 2018</i>	Dane ciągle dla początkowych danych demograficznych porównano przy użyciu testu Wilcoxona Ranksum a dane kateryczne porównano przy użyciu dokładnego testu Fishera. Zmianę wyników (BCVA, IOP, CMT) porównano między grupami przy użyciu testu Wilcoxona Ranksum, a w obrębie grupy – z wykorzystaniem testu Wilcoxona Signed Ranksum, ze względu na małą liczbę chorych w grupie. Istotność statystyczna została zdefiniowana jako wartość $p < 0,05$.

Badanie	Opis
<i>Dikel 2019</i>	Zmienne kateryczne oceniono z zastosowaniem testu chi-kwadrat. Zgodność zmiennych z rozkładem normalnym zbadano przy użyciu histogramów, wykresów prawdopodobieństwa i testu Shapiro-Wilka. Do analizy statystycznej między trzema niezależnymi grupami zastosowano test Kruskala-Wallisa, do analizy statystycznej między dwiema zależnymi grupami zastosowano test Wilcozona dla rang znakowanych. W przypadku stwierdzenia istotnej różnicy między trzema niezależnymi grupami, użyto test U Manna-Whitneya z korektą <i>post hoc</i> Bonferroniego w celu znalezienia źródła różnic. Wartość $p < 0,05$ została uznana za statystycznie istotną.
<i>Ozkok 2015</i>	Do porównania danych katerycznych wykorzystano test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera. Dwustronny test t-Studenta lub analizę wariancji wykorzystano do analizy zmiennych ciągłych. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.
<i>Yumusak 2015</i>	Wyniki analizy opisowej podano w postaci: n (%), średniej, mediany i SD. Test Kruskala-Wallisa został użyty do porównań wielu grup. Test U Manna-Whitneya z korektą Bonferroniego zastosowano w zaawansowanej analizie parami. Test Friedmana został użyty w analizie wewnątrzgrupowej. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.
<i>Yumusak 2016</i>	

W poniższej tabeli przedstawiono plan analizy statystycznej badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tabela 7.
Plan analizy statystycznej – badania RWE

Badanie	Opis
<i>Bulut 2016</i>	Rozkład zmiennych został zbadany testem Kołmogorowa-Smirnowa. Do analizy powtarzanych pomiarów wykorzystano test Friedmana. Do porównań parami wykorzystano sparowany t-test. Istotność statystyczną ustalono na poziomie $p < 0,05$.
<i>Fortoul 2015</i>	Zmienne ciągłe i kateryczne oceniano odpowiednio za pomocą analizy wariancji i testu Pearsona chi-kwadrat. Porównania między grupami przeprowadzono za pomocą testu Wilcozona. Istotność statystyczną ustalono na poziomie $p \leq 0,05$.
<i>Georgalas 2019</i>	Kateryczne zmienne początkowe i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem analizowano za pomocą testu chi-kwadrat. Przeanalizowano zmienne ilościowe (CRT-BCVA, a także różnice między CRT a BCVA w różnych punktach czasowych). Zmienne te nie miały rozkładu normalnego, zgodnie z testem Shapiro-Wilka dla złożonej normalności. W tym scenariuszu nieparametrycznym (porównanie median) zastosowano test U Manna-Whitneya. Istotność statystyczną ustalono przy wartościach $p < 0,05$.
<i>Michalska-Malecka 2016</i>	W badaniu analizowano istotność statystyczną dla różnic między wartością początkową (przed podaniem leczenia) a kolejnymi wartościami w trakcie leczenia. Ponieważ założenie o normalności rozkładu populacji (test Shapiro-Wilka) nie było spełnione, wykorzystano nieparametryczny test Wilcozona, który jest alternatywą dla sparowanego testu t-Studenta. Dla wszystkich testów poziom istotności wynosił $\alpha = 0,05$.
<i>Pacella 2017</i>	Dane analizowano za pomocą ANOVA z powtarzanymi pomiarami z rozpoznaniem (BRVO/CRVO), czasem leczenia (w czasie 7 dni od rozpoznania) i czasem (miesiące od wstrzyknięcia) jako zmiennymi. Porównania <i>post hoc</i> przeprowadzono za pomocą testu <i>post hoc</i> Fishera z chronioną najmniejszą istotną różnicą (PLSD). Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.
<i>Reid 2015</i>	Do analizy statystycznej wykonano test t-Studenta, aby określić istotność różnic zaobserwowanych między grupami. Ze względu na małą liczebność próby, wykonano analizę nieparametryczną przy użyciu testu Manna-Whitneya, aby potwierdzić wartość p podgrup implantów IOP i podgrup jaskry/braku jaskry. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną. Współczynnik korelacji Pearsona zastosowano w ocenie szybkości postępu do operacji zaćmy.
<i>Unsal 2015</i>	Do porównania wyników BCVA, IOP i CMT na początku badania oraz podczas wizyt kontrolnych użyto testu t-Studenta i testu Wilcozona. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.

Badanie	Opis
Yap 2021	Różnice między grupami CRVO i BRVO zbadano za pomocą testu t-Studenta dla zmiennych ciągłych i testu chi-kwadrat dla zmiennych kategoriycznych. Aby porównać dane nieparametryczne, przeprowadzono test Manna-Whitneya (czas od rozpoznania). W celu porównania z wartością początkową dla pierwszorzędnego punktu końcowego zastosowano sparowany test t-Studenta. Aby porównać dane dla poszczególnych punktów czasowych względem wartości początkowej, zastosowano jednokierunkową ANOVA z korektą Dunnetta dla porównań wielokrotnych. Do analizy korelacji wykorzystano test Pearsona i zwykłą regresję najmniejszych kwadratów. Regresję wieloliniową przeprowadzono po przetestowaniu pod kątem wieloliniowości. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.
Publikacje uwzględnione w ramach uzupełnień	
Augustin 2014	Przedstawiono statystyki opisowe, które obejmowały: wartości skrajne, rozstęp międzykwartylowy, wartości średnie i mediany oraz odchylenie standardowe lub tabele rozkładu częstości, odpowiednio dla każdego punktu końcowego.
Battaglia Parodi 2017	Ocenę BCVA oraz CMT przeprowadzono z wykorzystaniem testu Wilcozona, natomiast różnice w odsetkach oceniono za pomocą testu chi-kwadrat zastosowano do oceny różnic w proporcjach. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.
Bezatis 2013	Zmiany wartości CRT w każdym punkcie czasowym badania klinicznego wzroku zostały przeanalizowane za pomocą testu t dla prób powiązanych, a zmiany wartości ostrości wzroku w tych samych punktach czasowych zostały przeanalizowane za pomocą testu Wilcozona. Różnice w charakterystyce chorych na początku badania (w odniesieniu do wieku, BCVA i CRT) oceniano za pomocą testu t dla prób niepowiązanych.
Blanc 2018	Statystyki opisowe podano jako mediany (IQR), ponieważ rozkład zmiennych ciągłych nie był normalny zgodnie z testem Shapiro. Liczby (z %) podano dla zmiennych kategoriycznych. W analizie jednoczynnikowej porównania przeprowadzono za pomocą testu dokładnego Fishera dla danych dychotomicznych, a dla prób powiązanych zastosowano test Wilcozona. W przypadku powtarzanych pomiarów zastosowano regresję liniową dla zmiennych ciągłych i regresję logistyczną dla zmiennych kategoriycznych. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie. Wszystkie testy były dwustronne.
Coscas 2014	W celu przeprowadzenia analizy statystycznej wszystkie wartości ostrości wzroku zostały przeliczone na skalę logMAR. Do porównania zmiennych ciągłych między grupami zastosowano test t. Do analizy powiązań między parametrami kategoriicznymi zastosowano test chi-kwadrat. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.
Maggio 2014	Wyniki dla zmiennych ciągłych wyrażono jako średnia i odchylenie standardowe oraz jako procent dla zmiennych kategoriycznych. Do sprawdzenia rozkładu normalnego zmiennych ciągłych użyto testu Shapiro-Wilka. Do analizy średnich przed i po leczeniu dla zmiennych ciągłych użyto testu t dla prób powiązanych. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.
Nicula 2020	Ostrość wzroku i wartości CFT między wartością początkową a kolejnymi punktami czasowymi oceniono za pomocą powtarzanych testów pomiarowych. Zmienne kategoriyczne porównano za pomocą testu chi-kwadrat. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.
Parodi 2015	Do sprawdzenia założenia normalności zmiennych zastosowano test Shapiro-Wilka. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu testu Wilcozona w celu oceny zmian BCVA i CFT, podając 95% przedział ufności (CI). Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie. Wszystkie testy były dwustronne.
Pommier 2016	Zmienne kategoriyczne opisano za pomocą częstości bezwzględnych i względnych, a zmienne ciągłe za pomocą średniej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej. W przypadku porównań zastosowano test dokładny Fishera dla zmiennych kategoriycznych i test Kruskala-Wallisa dla zmiennych ciągłych. Do oceny czynników związanych z ustąpieniem ME zastosowano regresję logistyczną jednoczynnikową i wieloczynnikową. Przeanalizowano następujące zmienne: płeć (mężczyźni vs kobiety), wiek (< 75 vs ≥ 75 lat), rodzaj niedrożności żyły (BRVO vs CRVO), chorzy z soczewką sztuczną vs chorzy z soczewką naturalną, czas trwania ME (< 3 vs $3-6$ vs > 6 miesięcy), chorzy nieleczeni wcześniej vs chorzy leczeni wcześniej oraz początkowa ostrość wzroku (< 50 vs ≥ 50 liter). Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.

Badanie	Opis
<i>Simsek 2018</i>	Rozkład normalny zmiennych oceniono przy użyciu metod wizualnych (histogramy i wykresy prawdopodobieństwa) oraz analitycznych (test Kołmogorowa-Smirnowa lub Shapiro-Wilka). Do porównania pomiarów uzyskanych w dwóch różnych punktach czasowych zastosowano test t-Studenta dla prób powiązanych. Do korekty pomiarów w przypadku wielokrotnych porównań zastosowano korektę Greenhouse'a-Geissera, a do pomiarów uzyskanych dla jednej grupy zastosowano test ANOVA dla pomiarów powtarzanych. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.
<i>Vural 2019</i>	Dane kategoryczne zostały podsumowane jako wartości procentowe, a dane ciągłe jako średnia $\pm$ odchylenie standardowe lub wartości minimalne i maksymalne. Porównanie dwóch grup pod kątem zmiennej ciągłej w przypadku braku weryfikacji założenia parametrycznego zostało ocenione za pomocą testu U Manna-Whitneya. Do porównania danych kategorycznych zastosowano test chi-kwadrat. Wyniki oceniono przy 95% CI, Wartość $p \leq 0,05$ uznano za istotną statystycznie. W przypadku danych mierzonych wielokrotnie zastosowano uogólnione równanie estymacyjne, które uwzględnia różnice wewnątrzpodmiotowe. Wartość $p = 0,05$ uznano za istotną statystycznie.

W poniższej tabeli przedstawiono plan analizy statystycznej rejestracyjnego badania GENEVA.

Tabela 8.
Plan analizy statystycznej – badanie rejestracyjne

Badanie	Opis
<i>GEVEVA (Haller 2010)</i>	Analizę pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkich randomizowanych chorych. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali leczenie po randomizacji w oparciu o rzeczywiste leczenie, które otrzymał każdy chory. Aby potwierdzić wiarygodność wyników analiz ITT, przeprowadzono również analizę <i>per-protocol</i>, z której wykluczono chorych z poważnymi naruszeniami protokołu badania, w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych skuteczności. Czas do osiągnięcia 15-literowej poprawy w stosunku do wartości początkowej został oceniony za pomocą metody Kaplana-Meiera, a różnice między grupami oceniono za pomocą testu log-rank porównującego skumulowane krzywe odsetka odpowiedzi w czasie podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji. Zmienne kategoryczne analizowano za pomocą testu chi-kwadrat Pearsona lub dokładnego testu Fishera. Zmienne ciągłe analizowano za pomocą analizy wariancji. Porównania parami między grupami dla kategorycznych zmian BCVA w stosunku do wartości początkowej przeprowadzono przy użyciu testu Wilcoxona. Porównania dla drugorzędowych punktów końcowych zostały przeprowadzone na poziomie istotności 0,05. Wszystkie testy były 2-stronne. Brakujące dane zastąpiono ostatnią obserwacją przeniesioną do przodu dla wszystkich analiz BCVA, z wyjątkiem analizy Kaplana-Meiera, przy użyciu populacji ITT. Procedura <i>gatekeeping</i> została użyta do kontrolowania ogólnego wskaźnika błędów typu I na poziomie 5% dla wielokrotnych porównań między grupami w różnych zmiennych skuteczności.
<i>GEVEVA (Haller 2011)</i>	Wyniki w otwartym przedłużeniu badania przeanalizowano dla wszystkich chorych zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem¹⁷. Przeprowadzono również analizę subpopulacji na podstawie rozpoznania RVO (BRVO lub CRVO) dla kluczowych punktów końcowych. Do analizy wyników bezpieczeństwa wykorzystano populację bezpieczeństwa (ang. <i>safety population</i>), tj. wszystkich chorych, którzy otrzymali leczenie na początku badania. Brakujące dane imputowano z wykorzystaniem metody przeniesienia ostatniej obserwacji.

¹⁷ Do grupy leczonej pojedynczo i nieleczonej zaliczali się chorzy, którzy nie ukończyli początkowego okresu leczenia (przerwali leczenie przed 180. dniem), a także chorzy, którzy nie byli leczeni w 180. dniu z powodu niekwalifikowania się do drugiego zastrzyku lub z innych powodów

Badanie	Opis
	Przedstawiono wyniki dla wszystkich parametrów bezpieczeństwa i skuteczności, w tym odsetka chorych z poprawą lub pogorszeniem BCVA o 15 liter w stosunku do wartości początkowej oraz zmianę wyników BCVA i grubości siatkówki w stosunku do wartości początkowej. Różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych i zaćmy badano między grupami leczonymi ponownie i leczonymi z opóźnieniem oraz między grupami leczonymi pojedynczo i nieleczonymi za pomocą testu chi-kwadrat Pearsona lub dokładnego testu Fishera.

5. Ocena skuteczności – porównanie bezpośrednie DEX vs ITA

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dla porównania bezpośredniego analizowanej interwencji z komparatorem, tj. DEX vs ITA.

Dodatkowo, w celu uzupełnienia danych, w załączniku 12.1 przedstawiono wyniki badania rejestracyjnego dla DEX 0,7 mg – *GENEVA*, w których interwencję badaną porównywano z PLC.

5.1. Badanie *Mishra 2018*

Ocenę skuteczności DEX w porównaniu z triamcynolonem w populacji chorych z obrzękiem płamki wtórnym do CRVO przedstawiono na podstawie wyników randomizowanego badania *Mishra 2018*.

Skuteczność oceniono względem następujących punktów końcowych:

- ocena ostrości widzenia w oparciu o najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (BCVA);
- centralna grubość płamki (CMT).

Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Oceny kontrolne przeprowadzono w 1. dniu i 4. tygodniu, a następnie co miesiąc przez co najmniej 6 miesięcy. Przedstawiono wyniki dla 3 i 6 miesięcy obserwacji.

Ponowne wstrzyknięcia doszkliskowe były dozwolone w przypadkach nawracającego obrzęku¹⁸ i gdy leczenie było zasadne w opinii badacza.

W badaniu *Mishra 2018* liczba chorych w grupach odpowiadała liczbie leczonych oczu.

Szczegóły przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

¹⁸ definiowanego jako spadek ostrości widzenia ≤ 2 linii lub wzrost ilości płynu śródsiatkówkowego lub podsiatkówkowego, przy ME $\geq 320 \mu\text{m}$

5.1.1. BCVA

Poprawa ostrości wzroku, niezależnie od podanego steroidu, była podobna a różnice między DEX a ITA w obydwu okresach obserwacji nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 9.
Mediana wartości BCVA

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS*
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
Wartość BCVA [logMAR]							
Mishra 2018	0**	CRVO	1,079 (b/d)	20	1,0395 (b/d)	20	NIE p=0,3920
	3 mies.		0,477 (b/d)	20	0,477 (b/d)	20	NIE p=0,6990
	6 mies.		0,477 (b/d)	20	0,389 (b/d)	20	NIE p=0,5828

*wartość podana przez autorów publikacji

**rozpoczęcie badania

5.1.2. CMT

Zmniejszenie obrzęku plamki w oparciu o wartość CMT było wyższe w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA, jednakże różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 10.
Mediana wartości CMT¹⁹

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS*
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
Wartość CMT [µm]							
Mishra 2018	0**	CRVO	555 (b/d)	20	552 (b/d)	20	NIE p=0,5362
	3 mies.		270 (b/d)	20	240 (b/d)	20	NIE p=0,6201
	6 mies..		232 (b/d)	20	230 (b/d)	20	NIE p=0,4244

*wartość podana przez autorów publikacji

**rozpoczęcie badania

5.2. Badanie *Dikel 2019*

Ocenę długoterminowej skuteczności DEX oraz triamcynolonu w populacji chorych z obrzękiem plamki wtórnym do BRVO przedstawiono na podstawie wyników retrospektywnego badania *Dikel 2019*.

Skuteczność oceniono względem następujących punktów końcowych:

- BCVA;
- CMT;
- grubość naczyniówki podtwardówkowej (SFCT).

Okres obserwacji wynosił 12 mies. Oceny kontrolne przeprowadzono po wstrzyknięciu, a następnie w 1., 3., 6. i 12. miesiącu. Przedstawiono wyniki dla 3, 6 i 12 miesięcy obserwacji.

W badaniu nie zastosowano ścisłych kryteriów dla dawki nasycającej. Kryteriami powtórnego wstrzyknięcia były: progresja CMT ≥ 300 μ m lub utrzymująca się lub zwiększona ilość płynu w warstwie śródsiatkówkowej lub podsiatkówkowej na podstawie wyników optycznej koherentnej tomografii wraz ze spadkiem ostrości widzenia o 5 liter.

¹⁹ Niniejsze wyniki opisano w badaniu *Mishra 2018* jako średnia, jednak zgodnie z opisem analizy statystycznej w publikacji oraz sposobem przedstawiania pozostałych danych, z dużym prawdopodobieństwem są to mediany. Nie odnaleziono jednak oficjalnej erraty do badania, na podstawie której możliwe byłoby potwierdzenie tego faktu

W badaniu *Dikel 2019* liczba chorych w grupach odpowiadała liczbie leczonych oczu. Średnia liczba wstrzyknięć była znacząco wyższa w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX (2,9 vs 1,8).

Podczas rocznego okresu obserwacji zabieg fotokoagulacji laserowej typu „scatter” wykonano w obszarach niedokrwienych u 37,5% i 40% chorych odpowiednio w grupie DEX i ITA ($p=0,345$).

Szczegóły przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.2.1. BCVA

Ostrość wzroku na początku badania była podobna w obu analizowanych grupach. W okresie obserwacji wynoszącym 3., 6. oraz 12. mies. raportowano lepszą średnią wartość BCVA w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA. W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 11.
Średnia wartość BCVA

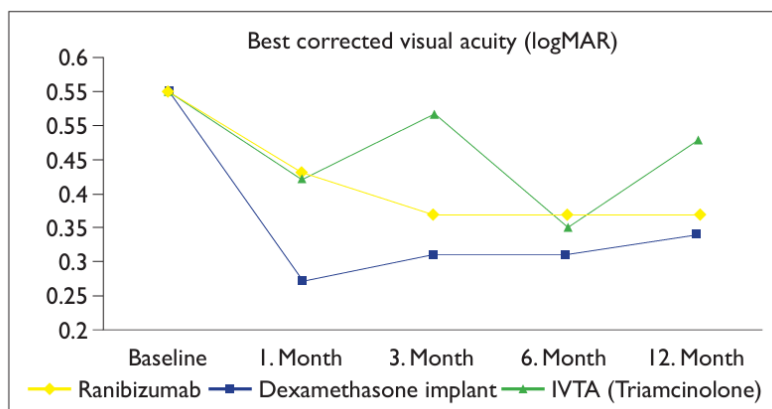
Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Wartość BCVA [logMAR]							
Dikel 2019	0*	BRVO	0,55 (0,67)	16	0,55 (0,63)	10	b/d
	3 mies.		0,31 (0,50)^	16	0,52 (0,88)^^	10	b/d
	6 mies.		0,31 (0,48)^	16	0,35 (0,53)^^	10	b/d
	12 mies.		0,34 (0,49)^	16	0,48 (0,56)^^	10	b/d

*rozpoczęcie badania

[^]redukcja średniej wartości BCVA względem wartości początkowej była znamienna statystycznie w 3., 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio $p=0,004$, $p=0,020$, $p=0,046$);

^{^^}redukcję średniej wartości BCVA względem wartości początkowej odnotowano w 3., 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio $p=0,602$, $p=0,030$, $p=0,261$) – jedynie w 6. miesiącu obserwacji różnica była istotna statystycznie

Rysunek 2. Zmiana wartości BCVA w czasie badania



Źródło: Dikel 2019

5.2.2. CMT

Zmniejszenie obrzęku plamki w oparciu o wartość CMT w 3. mies. było porównywalne w obu grupach, natomiast w 6. i 12. miesiącu raportowano korzystniejsze wyniki dotyczące zmniejszenia obrzęku plamki w grupie DEX. W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnicy między badanymi grupami.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 12.
Średnia wartość CMT

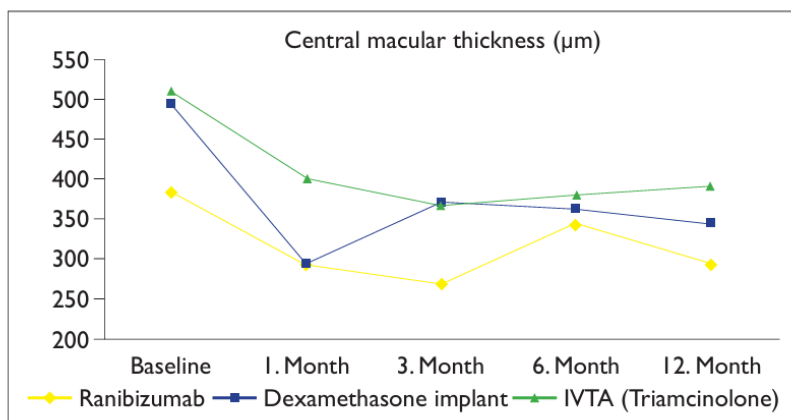
Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Wartość CMT [µm]							
Dikel 2019	0*	BRVO	495,6 (100,4)	16	515,5 (133,2)	10	b/d
	3 mies.		371,8 (141,0)^	16	367,5 (105,3)^^	10	b/d
	6 mies.		364,9 (134,5)^	16	379,5 (71,9)^^	10	b/d
	12 mies.		344,7 (89,4)^	16	393,2 (95,9)^^	10	b/d

*rozpoczęcie badania

[^]redukcja średniej wartości CMT względem wartości początkowej była znamienna statystycznie w 3., 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio $p=0,008$, $p=0,008$, $p=0,001$);

^{^^}redukcja średniej wartości CMT względem wartości początkowej była znamienna statystycznie w 3., 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio $p=0,022$, $p=0,047$, $p=0,044$).

Rysunek 3.
Zmiana wartości CMT w czasie badania



Źródło: Dikel 2019

5.2.3. SFCT

W czasie badania raportowano niższe wartości SFCT w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA, wskazujące na wyższą skuteczność terapii DEX. W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnicy między badanymi grupami.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 13.
Średnia wartość SFCT

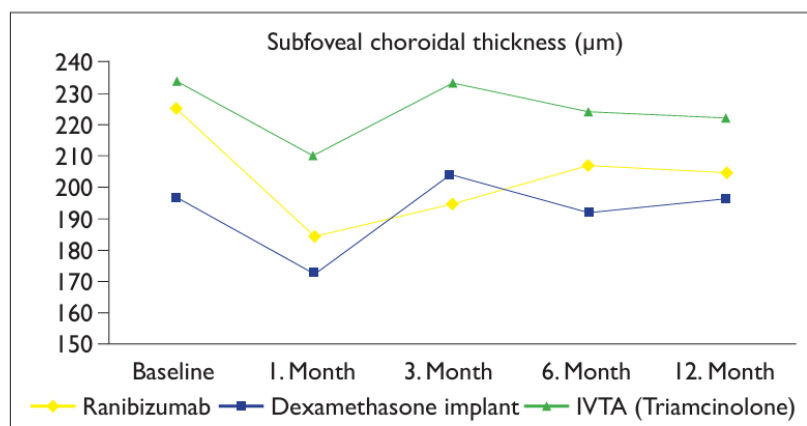
Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Wartość SFCT [µm]							
Dikel 2019	0*	BRVO	197,2 (28,6)	16	234,3 (15,1)	10	b/d
	3 mies.		204,4 (41,6)^	16	234,2 (23,2)^^	10	b/d
	6 mies.		191,8 (36,0)^	16	224,4 (34,3)^^	10	b/d
	12 mies.		196,6 (38,4)^	16	222,6 (34,6)^^	10	b/d

*rozpoczęcie badania

^nie odnotowano istotnej zmiany w średniej wartości SFCT w porównaniu z wartością w 3., 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio p=0,756, p=0,352, p=0,170)

^^nie odnotowano istotnej zmiany w średniej wartości SFCT w porównaniu z wartością w 3., 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio p=0,893, p=0,213, p=0,102)

Rysunek 4.
Zmiana wartości SFCT w czasie badania



Źródło: Dikel 2019

5.3. Badanie Yumusak 2016

W publikacji *Yumusak 2016* dokonano prospektywnej oceny wpływu leczenia DEX w porównaniu z triamcynolonem na zmiany grubości naczyniówki oka w populacji chorych z obrzękiem plamki wtórnym do RVO²⁰.

Okres obserwacji wynosił 3 miesiące. Chorych oceniano w 1. dniu, 1. tygodniu, a następnie co miesiąc. Porównano dane dotyczące wizyt przed wstrzyknięciem i po wstrzyknięciu w pierwszym miesiącu i podczas ostatniej wizyty.

W badaniu *Yumusak 2016* liczba chorych w grupach odpowiadała liczbie leczonych oczu. Zarówno w grupie DEX, jak i w grupie ITA mediana liczby wstrzyknięć wynosiła 1 (zakres dla DEX: 1; 1, a dla ITA 1; 2).

Szczegóły przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.3.1. Grubość naczyniówki oka

Grubość naczyniówki u wszystkich chorych zmierzono za pomocą EDI-OCT. Następnie technicy ręcznie narysowali granice naczyniówki i twardówki przy pomocy oprogramowania. Granice dla pomiarów grubości naczyniówki ograniczały błonę Brucha między punktami

²⁰ spośród 35 chorych 20 (57,1%) miało rozpoznanie BRVO, natomiast 15 (42,9%) chorych – rozpoznanie CRVO

podtwardówkowymi (SF) do 500 i 1 500 μm w obszarze nosowym (N_{500} , $N_{1\,500}$) oraz 500 i 1 500 μm w obszarze skroniowym (T_{500} , $T_{1\,500}$). W analizach wykorzystano wartości średnie.

Porównania pomiędzy grupami wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść grupy DEX w porównaniu z grupą ITA w pomiarach $N_{1\,500}$ w pierwszym miesiącu obserwacji oraz w pomiarach SF, N_{500} i $N_{1\,500}$ w trzecim miesiącu obserwacji ($p < 0,05$). W obu analizowanych grupach wykazano również istotne statystycznie różnice wartości SF, N_{500} i $N_{1\,500}$ w porównaniu z wartościami początkowymi.

Dodatkowo, jak wskazali autorzy badania, nie stwierdzono istotnych zmian grubości naczyniówki w analizach pod względem stanu soczewki, rodzaju niedrożności lub towarzyszących chorób ogólnoustrojowych, takich jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 14.
Średnia grubość naczyniówki

Badanie	OBS	Populacja	Granice dla pomiarów grubości naczyńówki	DEX		ITA		IS*
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Grubość naczyńówki oka [µm]**								
Yumusak 2016	0^	RVO	SF	201,3 (58,1)	10	361,3 (331,3)	10	b/d
	3 mies.			172,7 (64,0)		212,3 (34,0)		TAK p<0,05
	0^		N ₅₀₀	200,3 (57,3)		320,2 (291,9)		b/d
	3 mies.			177,0 (66,2)		211,8 (34,3)		TAK p<0,05
	0^		N _{1 500}	197,8 (50,349)		273,5 (220,1)		b/d
	3 mies.			185,00 (57,8)		192,7 (35,0)		b/d
	0^		T ₅₀₀	202,6 (56,1)		319,4 (321,8)		b/d
	3 mies.			171,7 (60,8)		209,1 (b/d)		b/d
	0^		T _{1 500}	210,4 (48,2)		319,1 (312,2)		b/d
	3 mies.			181,1 (57,6)		220,7 (47,5)		b/d

N – obszar nosowy, T – obszar skroniowy, SF – punkty podtwardówkowe

*wartość podana przez autorów publikacji

**w obu grupach wykazano istotne statystycznie ($p < 0,005$) różnice wartości SF, N_{500} i $N_{1\,500}$ w porównaniu z wartościami początkowymi

[^]rozpoczęcie badania

5.4. Badanie *Yumusak 2015*

Ocenę krótkoterminowej skuteczności DEX oraz triamcynolonu w populacji chorych z obrzękiem płamki wtórnym do BRVO przedstawiono na podstawie wyników retrospektywnego badania *Yumusak 2015*.

Skuteczność oceniono względem następujących punktów końcowych:

- BCVA;
- CMT.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 3 (zakres: 2; 5) miesiące. Chorych oceniano w 1. dniu, 1. tygodniu, a następnie co miesiąc. Porównano dane dotyczące wizyt przed wstrzyknięciem i po wstrzyknięciu w pierwszym miesiącu i podczas ostatniej wizyty.

Kryteria powtórnej iniekcji określono jako progresję w grubości płamki $>250\ \mu\text{m}$ lub spadek ostrości wzroku o 5 liter.

W badaniu *Yumusak 2015* liczba chorych w grupach odpowiadała liczbie leczonych oczu. Zarówno w grupie DEX, jak i w grupie ITA mediana liczby wstrzyknięć wynosiła 1 (zakres: 1; 2). Tylko jeden chory w grupie DEX otrzymał 2 wstrzyknięcia. Wszystkie iniekcje do ciała szklistego były wykonywane na sali operacyjnej w sterylnych warunkach.

Szczegóły przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.4.1. BCVA

Poprawa ostrości wzroku była podobna w obu analizowanych grupach. W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej między badanymi grupami.

Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów publikacji w grupie DEX wartość BCVA oceniona względem wartości początkowej wzrosła w 8 przypadkach, zmniejszyła się u 2 chorych i pozostała niezmienną u 1 chorego. Natomiast w grupie ITA wartość BCVA w porównaniu z wartością początkową pozostała niezmienną u 1 chorego, wzrosła w przypadku 7 chorych oraz uległa obniżeniu u 2 chorych. Różnica w każdej z grup była istotna statystycznie w porównaniu z wartością początkową.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

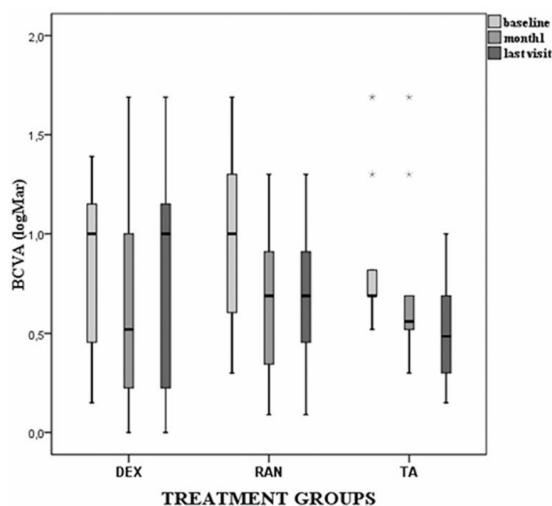
Tabela 15.
Mediana wartości BCVA

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
Wartość BCVA [logMAR]*							
Yumusak 2015	0**	BRVO	0,69 (0,15; 1,39)	11	0,69 (0,52; 1,69)	10	b/d
	3 mies.		0,52 (0,00; 1,69)		0,49 (0,15; 1,00)		b/d

*w opisie wyników autorzy podawali wynik jako średnią, jednak w tabeli przedstawionej w publikacji wskazano, że jest to mediana, przyczyna rozbieżności nieznana

**rozpoczęcie badania

Rysunek 5.
Zmiana wartości BCVA w czasie badania



Przedstawiono wartości wraz z miarą SD. Autorzy publikacji nie wskazali informacji czy wartości wyrażono w postaci średniej czy mediany

Źródło: Yumusak 2015

5.4.2. CMT

W 3. miesiącu obserwacji raportowano wyższą wartość CMT w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA, przy czym w badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

Według informacji podanych przez autorów publikacji wartość CMT w grupie DEX oceniana za pomocą OCT nie uległa zmianie względem wartości początkowej u 1 chorego, wzrosła w przypadku 2 chorych oraz zmniejszyła się u 8 przypadkach. W przypadku grupy ITA wartość CMT oceniana względem wartości początkowej za pomocą OCT zmniejszyła u wszystkich

chorych z wyjątkiem jednego chorego, u którego wartość ta pozostała niezmienną. Różnica w każdej z grup była istotna statystycznie w porównaniu z wartością początkową.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

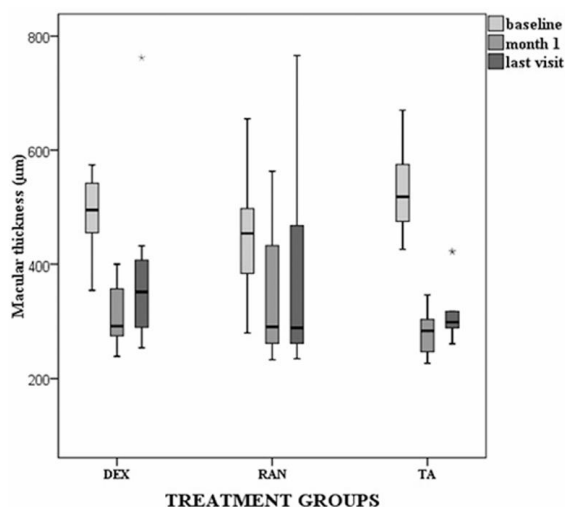
Tabela 16.
Mediana wartości CMT

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
Wartość CMT [µm]*							
Yumusak 2015	0**	BRVO	495 (355; 733)	11	518 (426; 670)	10	b/d
	3 mies.		352 (254; 762)		299 (236; 423)		b/d

*w opisie wyników autorzy podawali wynik jako średnią, jednak w tabeli przedstawionej w publikacji wskazano, że jest to mediana, przyczyna rozbieżności nieznana

**rozpoczęcie badania

Rysunek 6.
Zmiana wartości CMT w czasie badania



Przedstawiono wartości wraz z miarą SD. Autorzy publikacji nie wskazali informacji czy wartości wyrażono w postaci średniej czy mediany

Źródło: Yumusak 2015

5.5. Badanie Ozkok 2015

W celu uzupełniającej oceny skuteczności interwencji badanej w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki wielośrodkowego badania retrospektywnego *Ozkok 2015*, w którym porównano skuteczność DEX vs ITA u chorych z nawracającym torbielowatym obrzękiem plamki wtórnym do RVO, leczonych uprzednio bewacyzumabem.

Skuteczność oceniono względem następujących punktów końcowych:

- BCVA;
- CMT.

Średni całkowity czas trwania obserwacji chorych wynosił:

- BRVO: 82,1 ± 40,3 tygodnia w grupie DEX oraz 81,4 ± 30,4 tygodnia w grupie ITA;
- CRVO: 74,1 ± 29,8 tygodnia w grupie DEX oraz 87,1 ± 23,7 tygodnia w grupie ITA.

Stosowanie bewacyzumabu przerwano po rozpoczęciu podawania steroidów:

- BRVO: u 10 (55,6%) chorych w grupie DEX oraz 7 (35,0%) chorych w grupie ITA;
- CRVO: u 11 (64,7%) chorych w grupie DEX oraz 6 (31,6%) chorych w grupie ITA.

Średnia liczba wstrzyknięć steroidów w grupie DEX oraz ITA wynosiła odpowiednio:

- 1,4 oraz 2,1 w grupie BRVO;
- 1,6 oraz 2,6 w grupie CRVO.

5.5.1. BCVA

5.5.1.1. Średnia wartość BCVA

Stwierdzono, że poprawa ostrości wzroku zarówno u chorych z BRVO, jak i CRVO, niezależnie od podanego steroidu była podobna, a różnice między DEX a ITA nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 17.
Średnia wartość BCVA

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Wartość BCVA [logMAR]							
Ozkok 2015	0**	BRVO	0,44 (b/d)	18	0,40 (b/d)	20	NIE p=0,405
		CRVO	0,75 (b/d)	17	0,71 (b/d)	19	NIE p=0,678
	~2 lata^	BRVO	0,36 (b/d)	18	0,36 (b/d)	20	NIE p=0,920
		CRVO	0,72 (b/d)	17	0,64 (b/d)	19	NIE p=0,496

*wartość podana przez autorów publikacji

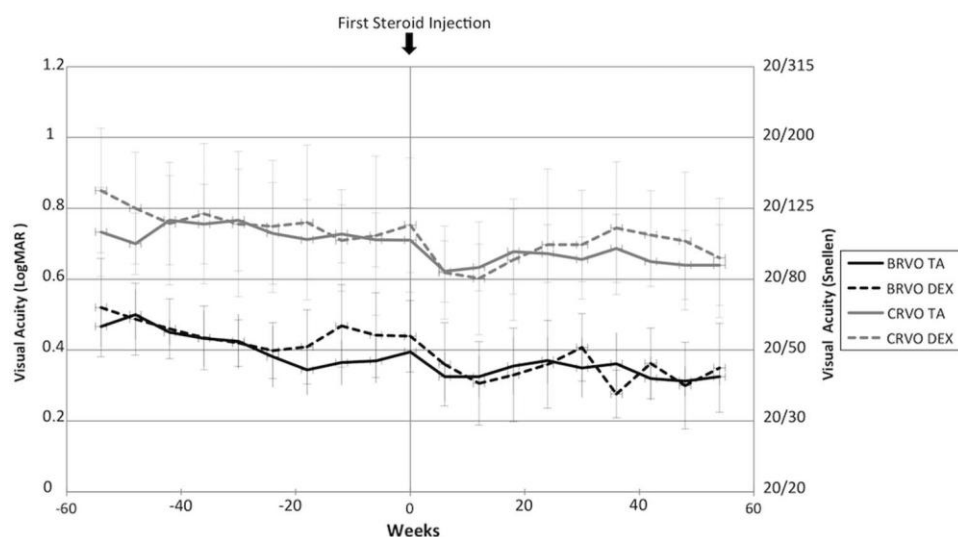
**rozpoczęcie badania

^szczegóły dotyczące okresu obserwacji dla każdej populacji oraz terapii podano powyżej (rozdział 5.5)

Wartość BCVA w porównaniu z wartością początkową nieznacznie wzrosła po rozpoczęciu wstrzyknięć steroidów we wszystkich grupach, jednak wzrost w 6. tygodniu był istotny statystycznie tylko w grupie z CRVO leczonej ITA, a w pozostałych grupach po 12 tygodniach ($p < 0,05$).

Średnie wartości ostrości wzroku przed i po rozpoczęciu wstrzyknięć steroidów przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 7.
Średnia wartość BCVA w czasie trwania badania



Źródło: Ozkok 2015

5.5.1.2. Zmiana ostrości wzroku – częstość występowania uzysku lub utraty ≥ 3 linii liter

Również w przypadku uzysku lub utraty ≥ 3 linii liter nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między DEX a ITA, zarówno u chorych z BRVO, jak i CRVO.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 18.
Zmiana ostrości wzroku

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Uzysk ≥3 linii liter									
Ozkok 2015	~2 lata^	BRVO	3 (16,7)	18	1 (5,0)	20	3,80 (0,36; 40,34)	0,12 (-0,08; 0,31)	NIE p=0,522

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
		CRVO	1 (5,9)	17	3 (15,8)	19	0,33 (0,03; 3,55)	-0,10 (-0,30; 0,10)	NIE p=0,637
Utrata ≥3 linii liter									
Ozkok 2015	~2 lata [^]	BRVO	1 (5,6)	18	1 (5,0)	20	1,12 (0,06; 19,28)	0,01 (-0,14; 0,15)	NIE p=0,939
		CRVO	2 (11,8)	17	2 (10,5)	19	1,13 (0,14; 9,07)	0,01 (-0,19; 0,22)	NIE p=0,954

*wartość podana przez autorów publikacji

[^]szczegóły dotyczące okresu obserwacji dla każdej populacji oraz terapii podano powyżej (rozdział 5.5)

5.5.2. CMT

Stwierdzono, że zmniejszenie obrzęku w oparciu o wartość CMT zarówno u chorych z BRVO, jak i CRVO, niezależnie od podanego steroidu, było podobne a różnice między DEX a ITA nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 19.
Średnia wartość CMT

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Wartość CMT [μm]							
Ozkok 2015	0**	BRVO	467,8 (124,5)	18	499,5 (78)	20	NIE p=0,360
		CRVO	518,2 (160,2)	17	549,9 (92,1)	19	NIE p=0,480
	~2 lata^	BRVO	310,3 (b/d)	18	311,6 (82,3)	20	NIE p=0,962
		CRVO	330,1 (93,1)	17	327,5 (86,2)	19	NIE p=0,933

*wartość podana przez autorów publikacji

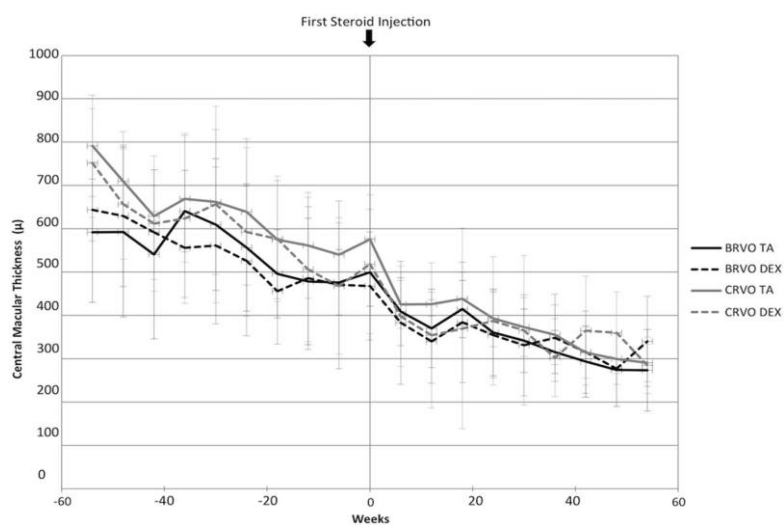
**rozpoczęcie badania

[^]szczegóły dotyczące okresu obserwacji dla każdej populacji oraz terapii podano powyżej (rozdział 5.5)

W czasie trwania badania od momentu rozpoczęcia leczenia steroidami średnia wartość CMT malała. Zmniejszenie wartości CMT było istotne statystycznie we wszystkich grupach (p<0,05).

Średnie wartości CMT przed rozpoczęciem i po rozpoczęciu wstrzyknięć steroidów przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 8.
Średnia wartość CMT w czasie trwania badania



Źródło: Ozkok 2015

6. Ocena bezpieczeństwa – porównanie bezpośrednie DEX vs ITA

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dla porównania bezpośredniego analizowanej interwencji z komparatorem. Dodatkowo w celu uzupełnienia danych, w załączniku 12.2 przedstawiono wyniki badania rejestracyjnego dla DEX 0,7 mg – *GENEVA*.

6.1. Badanie *Mishra 2018*

Ocenę bezpieczeństwa DEX w porównaniu z triamcynolonem w populacji chorych z obrzękiem płamki wtórnym do CRVO przedstawiono na podstawie wyników randomizowanego badania *Mishra 2018*.

Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Oceny kontrolne przeprowadzono w 1. dniu i 4. tygodniu, a następnie co miesiąc przez co najmniej 6 miesięcy.

Prezentowano również wyniki dla ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz progresji zaćmy.

W okresie badania w analizowanych grupach nie odnotowano przypadków zakaźnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. Łagodne oczne zdarzenia niepożądane związane z procedurą iniekcji, takie jak męty w ciele szklistym i krwotok spojówkowy, wystąpiły w podobnej liczbie oczu w obu grupach.

6.1.1. IOP

W czasie badania raportowano niższe wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść DEX raportowano w 3. oraz 6. miesiącu obserwacji.

Jak wskazali autorzy publikacji, w grupie ITA leczenie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe rozpoczęło w 12 oczach (60%). W 5 oczach (41,6%) IOP wynosiło >35 mmHg. W przypadku 8 oczu (66,6%) konieczne było stosowanie leczenia wspomagającego w postaci kropli do oczu. W tych oczach IOP nie uległo normalizacji przed upływem 6 miesięcy, a różnica w porównaniu z wartością początkową pozostała istotna statystycznie. W grupie DEX konieczność zastosowania leczenia obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowego zaistniała w 5 oczach (25%) w czasie 6 miesięcy okresu obserwacji. W grupie DEX IOP wynosiło <26 mmHg

i szybko poddało się leczeniu za pomocą leków przeciwjaskrowych. Do 3. miesiąca w grupie DEX różnica w IOP była istotna statystycznie w porównaniu z wartościami początkowymi, jednak do 6. miesiąca IOP wróciło do wartości początkowych. Względne ryzyko wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego w przypadku grupy ITA było 2,4 razy wyższe w porównaniu z DEX, a różnica między grupami w wysokości IOP była istotna statystycznie w 3. i 6. mies. na korzyść grupy badanej.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 20.
Mediana wartości IOP

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS*
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
Wartość IOP [mmHg]							
Mishra 2018	0**	CRVO	17 (b/d)	20	15 (b/d)	20	NIE p=0,4144
	3 mies.		18 (b/d)	20	26 (b/d)	20	TAK p=0,0354
	6 mies.		16 (b/d)	20	25 (b/d)	20	TAK p=0,0110

*wartość podana przez autorów publikacji

**rozpoczęcie badania

6.1.2. Progresja zaćmy

Spośród oczu z soczewką fakijną (ang. *phakic eyes*) na początku badania nowe zmętnienie soczewki lub progresję istniejącego zmętnienia do 6. mies. obserwacji zgłoszono w 7 gałkach ocznych (35%) w grupie ITA oraz w 2 (10%) gałkach ocznych w grupie DEX. W grupie ITA 5 (71,5%) z 7 gałek ocznych ze znaczną progresją zaćmy wymagało zabiegu chirurgicznego pod koniec okresu obserwacji.

Autorzy publikacji wskazali, iż względne ryzyko progresji zaćmy w przypadku grupy ITA było 3,5 razy wyższe w porównaniu z grupą DEX.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 21.
Częstość progresji zaćmy

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zmętnienie soczewki (nowe lub pogorszenie istniejącego)										
Mishra 2018	6 mies.	CRVO	2 (10,0)	20	7 (35,0)*	20	0,21 (0,04; 1,16)	-0,25 (-0,50; -0,003)	4 (2; 334)	TAK

*5 (71,5%) z 7 gałek ocznych ze znaczną progresją zaćmy wymagało zabiegu chirurgicznego pod koniec okresu obserwacji

6.2. Badanie *Dikel 2019*

Ocenę bezpieczeństwa DEX w porównaniu z triamcynolonem w populacji chorych z obrzękiem płamki wtórnym do BRVO przedstawiono na podstawie wyników retrospektywnego badania *Dikel 2019*.

Okres obserwacji wynosił 12 mies. Przedstawiono wyniki dla 3, 6 i 12 miesięcy obserwacji.

W poniższych rozdziałach zaprezentowano wyniki dla ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Wartości IOP zmieniały się w czasie obserwacji osiągając porównywalną wartość w 6. miesiącu. Natomiast w przypadku chorych z zaćmą fakijną wskaźniki progresji choroby były wyższe w grupie ITA w porównaniu z DEX.

6.2.1. IOP

W 3. miesiącu obserwacji raportowano niższą wartość IOP w grupie DEX w porównaniu z ITA, w 6. miesiącu wyniki były porównywalne, natomiast w 12. miesiącu obserwowano wyższą wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA. W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 22.
Średnia wartość IOP

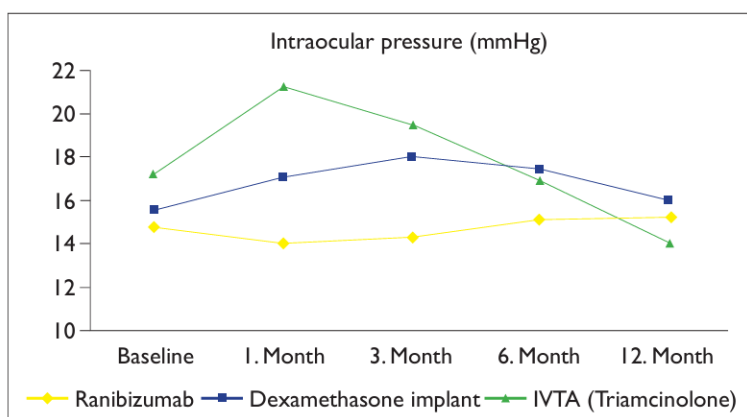
Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Wartość IOP [mmHg]							
Dikel 2019	0*	BRVO	15,56 (3,69)	16	17,20 (2,04)	10	b/d
	3 mies.		18,19 (5,47)^	16	19,50 (4,88)^^	10	b/d
	6 mies.		17,44 (4,18)^	16	17,00 (3,46)^^	10	b/d
	12 mies.		16,06 (2,96)^	16	14,10 (3,64)^^	10	b/d

*rozpoczęcie badania

^wzrost średniej wartości IOP względem wartości początkowej odnotowano w 3., 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio $p=0,032$, $p=0,031$, $p=0,531$) – najwyższe IOP odnotowano w 3. miesiącu, a w kolejnych zaobserwowano tendencję spadkową

^^wzrost średniej wartości IOP względem wartości początkowej odnotowano w 3., miesiącu a redukcję w 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio $p=0,042$, $p=0,752$, $p=0,011$) – najwyższe IOP odnotowano w 1. Miesiącu (Rysunek 9), a w kolejnych zaobserwowano tendencję spadkową

Rysunek 9.
Zmiana wartości IOP w czasie badania



Źródło: Dikel 2019

Istotne zwiększenie wartości IOP raportowano częściej w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 23.
Częstość wystąpienia istotnego zwiększenia IOP

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Istotne zwiększenie IOP^									
<i>Dikel 2019</i>	12 mies.	BRVO	3 (18,8)	16	3 (30,0)	10	0,54 (0,09; 3,41)	-0,11 (-0,45; 0,23)	NIE

[^]18,8% chorych w grupie DEX i 30% chorych w grupie ITA wymagało stosowania leków przeciwwiskrowych. We wszystkich przypadkach wzrost IOP można było kontrolować za pomocą pojedynczej kropli leku. U wszystkich chorych z soczewkami fakijnymi w grupie ITA występowało zmętnienie soczewki na początku badania

6.2.2. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Jak wskazali autorzy badania, w przypadku chorych z zaćmą fakijną wskaźniki progresji choroby wynosiły odpowiednio 8,3% i 50% w grupach DEX i ITA. Odsetek chorych, którzy przeszli operację zaćmy był istotnie statystycznie wyższy w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX. U żadnego z chorych nie wystąpiły ciężkie powikłania związane z iniekcjami.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 24.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)^	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Progresja zaćmy									
<i>Dikel 2019</i>	12 mies.	BRVO	1 (6,3)	16	3 (30,0)	10	0,16 (0,01; 1,77)	-0,2 (-0,55; 0,07)	NIE
Progresja zaćmy w oczach z zaćmą fakijną									
<i>Dikel 2019</i>	12 mies.	BRVO	1 (8,3)	12	3 (50,0)	6	0,09 (0,01; 1,22)	-0,42 (-0,85; 0,01)	NIE
Operacja usunięcia zaćmy									
<i>Dikel 2019</i>	12 mies.	BRVO	1 (6,3)	16	3 (30,0)	10	0,16 (0,01; 1,77)^	-0,24 (-0,55; 0,07)	NIE
Ciężkie powikłania związane z iniekcjami									
<i>Dikel 2019</i>	12 mies.	BRVO	0 (0,0)	16	0 (0,0)	10	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,15; 0,15)	NIE

6.3. Badanie Yumusak 2015

Ocenę bezpieczeństwa DEX w porównaniu z triamcynolonem w populacji chorych z obrzękiem plamki wtórnej do BRVO przedstawiono na podstawie wyników retrospektywnego badania Yumusak 2015.

W analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano ciężkich powikłań związanych z iniekcjami doszklistkowymi, takich jak zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki lub urazowe uszkodzenie soczewki. Dodatkowo w grupie ITA u 2 (20,0%) chorych rozwinęła się zaćma. Nie zaobserwowano żadnych innych zdarzeń niepożądanych w żadnej z grup.

Przedstawiono również wyniki dla ciśnienia wewnątrzgałkowego.

6.3.1. IOP

Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego u 6 (60,0%) chorych z grupy ITA wymagał zastosowania miejscowych leków przeciwwjaskrowych. Obniżenie IOP do wartości prawidłowych odnotowano u połowy chorych po 3 miesiącach, a stosowane krople przeciwwjaskrowe zostały odstawione. Żaden z chorych nie wymagał operacji filtracyjnej ani żadnej innej inwazyjnej interwencji w celu kontroli IOP.

W czasie badania raportowano wyższą wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie ITA w porównaniu z grupą stosującą DEX. W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej między badanymi grupami. Różnica w każdej z grup była istotna statystycznie w porównaniu z wartością początkową. Wzrost IOP w porównaniu z wartością początkową jest jednym z najczęściej obserwowanych działań niepożądanych podczas leczenia oczu steroidami lub wstrzyknięciem do ciała szklanego [ChPL Ozurdex®].

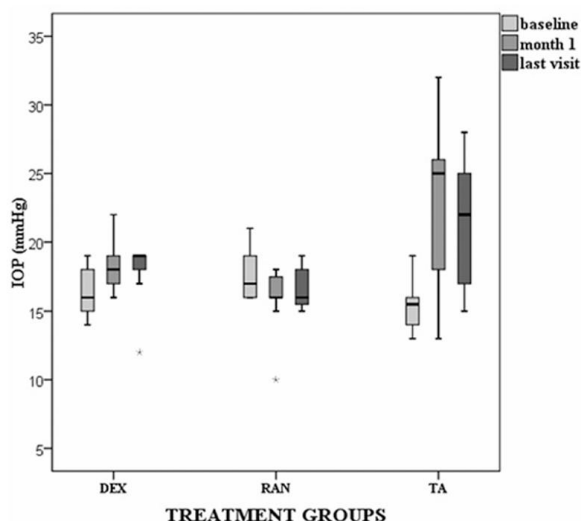
Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 25.
Mediana wartości IOP

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
Wartość IOP [mmHg]							
Yumusak 2015	0*	BRVO	16 (10; 25)	11	15,5 (13; 17)	10	b/d
	3 mies.		19 (12; 22)	11	22 (15; 26)	10	b/d

*rozpoczęcie badania

Rysunek 10.
Zmiana wartości IOP w czasie badania



Przedstawiono wartości wraz z miarą SD. Autorzy publikacji nie wskazali informacji czy wartości wyrażono w postaci średniej czy mediany

Źródło: Yumusak 2015

6.4. Badanie Ozkok 2015

W celu uzupełniającej oceny bezpieczeństwa interwencji badanej w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki wieloośrodkowego retrospektywnego badania *Ozkok 2015*, w którym porównano skuteczność DEX vs ITA u chorych z nawracającym torbielowatym obrzękiem plamki wtórnej do RVO leczonych uprzednio bewacyzumabem.

Bezpieczeństwo oceniono względem następujących punktów końcowych:

- częstość operacji zaćmy i jaskry;
- zwiększenie IOP.

Średni całkowity czas trwania obserwacji chorych wynosił:

- BRVO: $82,1 \pm 40,3$ tygodnia w grupie DEX oraz $81,4 \pm 30,4$ tygodnia w grupie ITA;
- CRVO: $74,1 \pm 29,8$ tygodnia w grupie DEX oraz $87,1 \pm 23,7$ tygodnia w grupie ITA.

Stosowanie bewacyzumabu przerwano po rozpoczęciu podawania steroidów:

- BRVO: u 10 (55,6%) chorych w grupie DEX oraz 7 (35,0%) chorych w grupie ITA;
- CRVO: u 11 (64,7%) chorych w grupie DEX oraz 6 (31,6%) chorych w grupie ITA.

Średnia liczba wstrzyknięć steroidów w grupie DEX oraz ITA wynosiła odpowiednio:

- 1,4 oraz 2,1 w grupie BRVO;
- 1,6 oraz 2,6 w grupie CRVO.

6.4.1. IOP

W badaniu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między chorymi leczonymi DEX i ITA pod względem częstości występowania działań niepożądanych związanych ze steroidami, mimo że zwiększenie IOP >6 oraz 21 mmHg raportowano częściej w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 26.
Częstość występowania zwiększonego IOP

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N			
Zwiększenie IOP >6 mmHg*									
Ozkok 2015	~2 lata^	BRVO i CRVO	7 (20,0)	35	10 (25,6)	39	0,72 (0,24; 2,17)	-0,06 (-0,25; 0,13)	NIE p=0,764
Zwiększenie IOP >21 mmHg									
Ozkok 2015	~2 lata^	BRVO i CRVO	11 (31,4)	35	15 (38,5)	39	0,73 (0,28; 1,92)	-0,07 (-0,29; 0,15)	NIE p=0,462

*u większości chorych (z wyjątkiem jednego) z nadciśnieniem ocznym ciśnienie wewnątrzgałkowe było kontrolowane wyłącznie za pomocą kropli miejscowych. Jeden chory z CRVO w grupie ITA wymagał trabekulektomii

**wartość podana przez autorów publikacji

[^]szczegóły dotyczące okresu obserwacji dla każdej populacji oraz terapii podano powyżej (rozdział 6.4)

6.4.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W badaniu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między chorymi leczonymi DEX i ITA pod względem częstości występowania działań niepożądanych związanych ze steroidami, mimo że operację zarówno z powodu zaćmy, jak i jaskry raportowano częściej w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 27.

Częstość przeprowadzania operacji zaćmy lub jaskry

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Operacja zaćmy (soczewki fakiijne)									
Ozkok 2015	~2 lata^	BRVO i CRVO	1 (12,5)	8	2 (16,7)	12	0,71 (0,05; 9,50)	-0,04 (-0,35; 0,27)	NIE p=0,701
Operacja jaskry									
Ozkok 2015	~2 lata^	BRVO i CRVO	0 (0,0)	35	1 (2,6)	39	0,15 (0,003; 7,60)	-0,03 (-0,10; 0,04)	NIE p=0,340

*wartość podana przez autorów publikacji

[^]szczegóły dotyczące okresu obserwacji dla każdej populacji oraz terapii podano powyżej (rozdział 6.4)

7. Wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.37.2025.11.MR z dnia 12 czerwca 2025 r. na prośbę Analityków AOTMiT Analizę kliniczną uzupełniono o dodatkowe wyniki z badań RWE.

Wyniki przedstawiono w załączniku 12.4.2.

7.1. BCVA

7.1.1. Średnia wartość BCVA

Dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies. znamiennej statystycznie poprawę BCVA w porównaniu z wartościami początkowymi raportowano w przypadku podgrupy chorych BRVO w badaniu *Bulut 2016* i *Georgalas 2019* oraz w badaniu *Pacella 2017*. Istotne statystycznie zmiany względem wartości początkowej raportowano również w badaniu *Georgalas 2019* dla okresu obserwacji wynoszącego 12 mies. (podgrupa BRVO).

W przypadku pozostałych badań wartość BCVA również uległa poprawie w porównaniu z wartościami początkowymi, jednak nie była to zmiana istotna statystycznie. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 28.
Średnia wartość BCVA – badania RWE

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS*
				Średnia (SD)	N	
<i>Bulut 2016</i> (prospektywne)	6 mies.	BRVO	Wartość BCVA [logMAR]	0,3 (0,2)	33 ²¹	TAK p<0,001**
<i>Georgalas 2019</i> (prospektywne)	6 mies.	BRVO		0,43 (0,18)	13	TAK p=0,019
		CRVO		0,740 (0,268)	10	NIE p=0,131
	12 mies.	BRVO		0,29 (0,17)	13	TAK p=0,002
		CRVO		0,690 (0,285)	10	NIE p=0,072

²¹ nad tabelami w publikacji podano informację, że N wynosiło 42, jednak opisy wyników wskazują na N=33

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS*
				Średnia (SD)	N	
Michalska-Malecka 2016 (prospektywne)	6 mies.	RVO		0,320 (0,249)	36	b/d
		BRVO		0,337 (0,152)	20	b/d
		CRVO		0,130 (0,186)	16	b/d
Unsal 2015 (retrospektywne)	6 mies.	BRVO		1,03 (0,51)	22	NIE p=0,203 ²²
	12 mies.			0,97 (0,47)	9	NIE p=0,214 ²³
Pacella 2017 (prospektywne)	6 mies.	BRVO		Wartość BCVA [liczba liter na tablicy EDTRS]	40,35 (19,82)	35
		CRVO	27,03 (18,84)		46	
Yap 2021 (retrospektywne)		BRVO	5,5 (2,7; 8,4)^		46	NIE p>0,05
		CRVO	11,6 (2,2; 20,9)^		16	NIE p>0,05

*wartość podana przez autorów publikacji, różnica w porównaniu z wartością początkową

**na podstawie testu Friedmana

[^]95% CI

Tabela 29.
Średnia zmiana BCVA – badania RWE

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS
				Średnia (SD)	N	
<i>Fortoul 2015</i> (prospektywne)	6 mies.	RVO	Zmiana BCVA [logMAR]	-0,13 (0,19)	26	b/d

7.1.2. Częstość występowania poprawy/pogorszenia BCVA

W badaniu *Fortoul 2015* dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies. poprawę BCVA o ≥ 3 linie liter oraz o > 65 liter (20/50 w skali Snellena) zgłoszono odpowiednio u 27,8% i 26,9% chorych.

W badaniu *Yap 2021* dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy poprawę BCVA o ≥ 15 liter raportowano u 23,9% i 25% chorych odpowiednio w grupie BRVO i CRVO. Dodatkowo poprawę BCVA o ≥ 10 liter raportowano u 37% i 43,8% chorych odpowiednio w grupie BRVO i CRVO, natomiast poprawę BCVA o ≥ 5 liter u ok. 63% chorych w obu tych grupach. Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter raportowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach (6,5% dla BRVO vs 6,3% dla CRVO).

²² wartość p obliczona z wykorzystaniem testu dla prób zależnych

²³ wartość p obliczono z wykorzystaniem testu Wilcoxona

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 30.

Częstość występowania poprawy/pogorszenia BCVA – badania RWE

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX	
				n (%)	N
BCVA					
Fortoul 2015 (prospektywne)	6 mies.	RVO	Poprawa BCVA o ≥3 linie liter	b/d (27,8)^	26
			Poprawa BCVA o >65 liter (20/50 w skali Snellena)	b/d (26,9)^	26
BRVO		Poprawa BCVA o ≥5 liter	29 (63,0)*	46	
CRVO			10 (62,5)^^	16	
BRVO		Poprawa BCVA o ≥10 liter	17 (37,0)*	46	
CRVO			7 (43,8)*	16	
Yap 2021 (retrospektywne)		BRVO	Poprawa BCVA o ≥15 liter	11 (23,9)	46
		CRVO		4 (25,0)	16
		BRVO	Pogorszenie BCVA o ≥15 liter	3 (6,5)	46
		CRVO		1 (6,3)	16

*n obliczone samodzielnie na podstawie % podanych w publikacji

[^]brak możliwości obliczenia dokładnej wartości n na podstawie podanych %

^{^^}w publikacji podano 63%

7.2. Zmiany strukturalne

Znamienną statystycznie zmianę CMT w 6. miesiącu okresu obserwacji względem wartości początkowej raportowano w badaniu *Bulut 2016* oraz w badaniu *Pacella 2017*. W badaniu *Unsal 2015* w tym samym czasie średnia wartość CMT uległa zmniejszeniu w porównaniu z wartością początkową, jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Znamienną statystycznie zmianę wartości CRT względem wartości początkowej raportowano w badaniu *Georgalas 2019* dla podgrupy BRVO w 6. mies. obserwacji oraz dla podgrupy BRVO i CRVO w 12. miesiącu obserwacji.

W publikacji *Yap 2021* raportowano ujemną zmianę wartości CST względem wartości początkowej, wskazującą na skuteczność leczenia DEX. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 31.
Średnia wartość parametrów dotyczących grubości siatkówki – badania RWE

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS*
				Średnia (SD)	N	
<i>Bulut 2016</i> (prospektywne)	6 mies.	BRVO	Wartość CMT [μm]	378,6 (57,6)	33 ²⁴	TAK p<0,001
<i>Pacella 2017</i> (prospektywne)		BRVO		317,00 (130,36)	35	TAK p<0,001
		CRVO		468,88 (213,67)	46	TAK p<0,001
<i>Unsal 2015</i> (retrospektywne)	6 mies.	BRVO		495 (107,3)	22	NIE p=0,623 ²⁵
	12 mies.			499 (56,59)	9	NIE p=0,760 ²⁶
<i>Georgalas 2019</i> (prospektywne)	6 mies.	BRVO	Wartość CRT [μm]	369,31 (119,72)	13	TAK p=0,011
		CRVO		586,20 (237,63)	10	NIE p=0,333
	12 mies.	BRVO		295,82 (135,48)	13	TAK p=0,026
		CRVO		549,90 (191,26)	10	TAK p=0,047
<i>Michalska-Malecka 2016</i> (prospektywne)	6 mies.	RVO		542 (182)**	36	b/d

*wartość podana przez autorów publikacji, różnica w porównaniu z wartością początkową

**w 6. mies. zgłoszono zmniejszenie ME do 35% w porównaniu z wartością początkową

Tabela 32.
Średnia zmiana CST – badania RWE

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS*
				Średnia (SD)	N	
<i>Yap 2021</i> (retrospektywne)	6 mies.	BRVO	Zmiana CST [μm]	-128 (-173; -83) [^]	46	b/d
		CRVO		-287 (-543; 31) [^]	16	b/d

*wartość podana przez autorów publikacji, różnica w porównaniu z wartością początkową

[^]95% CI

²⁴ nad tabelami w publikacji podano informację, że N wynosiło 42, jednak opisy wyników wskazują na N=33

²⁵ wartość p obliczona z wykorzystaniem testu dla prób zależnych

²⁶ wartość p obliczono z wykorzystaniem testu Wilcoxona

7.2.1. Częstość osiągnięcia zmian strukturalnych

W badaniu *Fortoul 2015* w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy u 11,5% chorych raportowano wartość CST<300 µm. Grubość siatkówki <300 µm stanowi jedno z kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie zawartych w Programie lekowym B.70. część C. dotyczącym wskazania RVO. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Częstość osiągnięcia zmian strukturalnych – badania RWE

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX	
				n (%)	N
Zmiany strukturalne					
Fortoul 2015 (prospektywne)	6 mies.	RVO	Wartość CST<300 µm	3 (11,5)	26

7.3. IOP

7.3.1. Średnia wartość IOP

Znamienną statystycznie zwiększoną wartość IOP w porównaniu z wartością początkową raportowano jedynie w przypadku badania *Michalska-Malecka 2016* dla OBS wynoszącego 6 miesięcy w populacji RVO oraz podgrupie CRVO. W pozostałych badaniach wartości IOP zgłaszane dla poszczególnych okresów obserwacji były porównywalne z wartościami początkowymi. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 34.
Średnia wartość IOP – badania RWE

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS*
				Średnia (SD)	N	
IOP [mmHg]						
<i>Bulut 2016</i> (prospektywne)	6 mies.	BRVO	Wartość IOP	18,1 (1,8)	33 ²⁷	NIE p=0,053
<i>Michalska-Malecka 2016</i> (prospektywne)		RVO		19 (5)	36	TAK p=0,00504
		BRVO		17 (1)	20	NIE p=0,13795

²⁷ nad tabelami w publikacji podano informację, że N wynosiło 42, jednak opisy wyników wskazują na N=33

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS*
				Średnia (SD)	N	
		CRVO		20 (7)	16	TAK p=0,01036
<i>Reid 2015</i> (retrospektywne)		RVO		16,11 (3,87)	84	NIE p=0,079
		BRVO		15,00 (2,17)	45	NIE p=0,402
		CRVO		17,39 (4,92)	39	NIE p=0,064
		CRVO		17,39 (4,92)	39	NIE p=0,064
<i>Unsal 2015</i> (retrospektywne)	6 mies.	BRVO		15,66 (3,38)	22	NIE p=0,274 ²⁸
	12 mies.			16,22 (1,71)	9	NIE p=0,062 ²⁹
<i>Yap 2021</i> (retrospektywne)	6 mies.	BRVO		6,7 (4,8; 8,7) [^]	46	NIE
		CRVO		7,4 (4,1; 10,7) [^]	16	NIE

*wartość podana przez autorów publikacji, różnica w porównaniu z wartością początkową

[^] 95% CI

7.3.1. Częstość występowania zwiększonego IOP

Prawidłowy zakres IOP zawiera się w przedziale 10–21 mmHg [Pogrzebielski 2013]. Zwiększenie IOP ≥ 25 mmHg, a więc uzyskanie wyniku niewiele powyżej górnej granicy normy, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy raportowano u 6,5%-31,3% chorych leczonych DEX, natomiast zwiększenie IOP >10 mmHg zgłoszono u 4,4%-15,4% chorych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 35.

Częstość występowania zwiększonego IOP – badania RWE

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS*
				n (%)	N	
IOP						
<i>Pacella 2017</i> (prospektywne)	6 mies.	RVO	IOP >21 mmHg	5 (6,2)	81	b/d
<i>Reid 2015</i> (retrospektywne)		RVO ³⁰	IOP >10 mmHg	8 (9,5)	84	b/d
		BRVO		2 (4,4)	45	b/d

²⁸ wartość p obliczona z wykorzystaniem testu dla prób zależnych

²⁹ wartość p obliczono z wykorzystaniem testu Wilcoxona

³⁰ wszystkie zdarzenia dotyczące zwiększenia IOP leczono farmakologicznie, z wyjątkiem 1 przypadku, który wymagał interwencji chirurgicznej (głęboka sklerektomia) po niepowodzeniu leczenia farmakologicznego

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS*
				n (%)	N	
Yap 2021 (retrospektywne)		CRVO	IOP >25 mmHg	6 (15,4)	39	b/d
		RVO		10 (11,9)	84	b/d
		BRVO		3 (6,7)	45	b/d
		CRVO		7 (17,9)	39	b/d
		RVO		4 (6,5)** ^	62	b/d
		BRVO		5 (10,9)** ^^	46	NIE p=0,14
		CRVO		5 (31,3)** ^^^	16	

*wartość podana przez autorów publikacji, różnica w porównaniu z wartością początkową

** wartość n obliczono na podstawie % podanych przez autorów publikacji

^95% CI: 0,4%; 36%

^^95% CI: 4%; 24%

^^^95% CI: 12%; 59%

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Ozurdex®;
- FDA 2024;
- dane ze strony internetowej ADR-Reports;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

Szczegóły przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

8.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

W wyniku wstrzyknięcia leku do ciała szklanego, także produktu leczniczego Ozurdex®, może wystąpić wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, zwiększone IOP i odwarstwienie siatkówki. Należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwania. Ponadto należy obserwować chorych po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia w przypadku wystąpienia zakażenia lub zwiększonego ciśnienia śródgałkowego. Obserwacja może obejmować kontrolę perfuzji tarczy nerwu wzrokowego niezwłocznie po wstrzyknięciu, pomiar ciśnienia śródgałkowego 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 któregośkolwiek z wymienionych wyżej zdarzeń, np. ból oka, niewyraźne widzenie.

Wszyscy chorzy z rozdarcie tylniej torebki, tacy jak chorzy z soczewką w tylnej komorze oka (np. po operacyjnym leczeniu zaćmy) i/lub chorzy z ubytkiem tęczówki łączącym się z komorą ciała szklanego (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 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 takim przypadku.

Zastosowanie kortykosteroidów, w tym implantu Ozurdex®, może spowodować zaćmę (w tym zaćmę podtorebkową tylną), zwiększenie ciśnienia śródgałkowego i jaskrę posterooidową 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 BRVO lub 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.

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 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 ciśnienia śródgałkowe. W przypadku większości chorych, u których IOP wzrosło o ≥ 10 mmHg 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 płamki spowodowanym niedrożnością żył siatkówki lub zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej są bardziej narażeni na wzrost ciśnienia śródgałkowego.

Należy zachować ostrożność, stosując kortykosteroidy u chorych z wirusowym zakażeniem oczu (np. opryszczką oczną) w wywiadzie, i nie wolno ich stosować u chorych z czynną 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 Ozurdex® u chorych z wtórnym obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością żył siatkówki ze znacznym niedokrwieniem siatkówki. Dlatego stosowanie implantu Ozurdex® nie jest zalecane.

W przypadku niedrożności żył siatkówki leczenie lekiem przeciwzakrzepowym zastosowano u 2% chorych, którzy otrzymali produkt Ozurdex® u chorych tych nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z krwotokiem. Przeciwpłytkowe produkty lecznicze, takie jak kłopidogrel, 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 działaniem niepożądanym związanym z krwotokiem był wylew spojówkowy (do 24%).

Należy zachować ostrożność, stosując produkt 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, 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 teratogeny wpływ po miejscowym podaniu do oka. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania deksametazonu podanego doszkliskowo

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 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 na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane najczęściej zgłaszane w następstwie leczenia implantem Ozurdex® obejmowały zdarzenia często obserwowane podczas stosowania w leczeniu oczu steroidami lub wstrzyknięciach do ciała szklanego (odpowiednio, zwiększone IOP, powstanie zaćmy i wylew spojówkowy lub do ciała szklanego). Rzadziej zgłaszane, ale poważniejsze działania niepożądane obejmowały zapalenie wewnętrzne oka, martwicze zapalenie siatkówki, odwarstwienie siatkówki i rozdarcie siatkówki.

Nie zidentyfikowano żadnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem implantu Ozurdex® z wyjątkiem bólu głowy i migreny.

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

Tabela 36.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych deksametazonem

	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, przekrwienie 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 płamki występującego po niedrożności żył siatkówki oraz nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej tylnego odcinka oka, te działania 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 ciśnienia śródgałkowego (24,0% wobec 16,6%)

8.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

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

Bezpieczeństwo kliniczne produktu Ozurdex® u chorych z obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością żyły środkowej lub gałęzi żyły środkowej siatkówki 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. Okres leczenia początkowego (do dnia 180) ukończyło łącznie 401 chorych (94%) losowo przypisanych do grupy leczonej przy użyciu implantu Ozurdex®.

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

Profil bezpieczeństwa w przypadku chorych z niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki był podobny do zaobserwowanego u chorych z niedrożnością żyły środkowej siatkówki, chociaż ogólna częstość występowania działań niepożądanych była wyższa dla podgrupy chorych z niedrożnością żyły środkowej siatkówki.

Maksymalna wartość zwiększonego ciśnienia śródgałkowego u chorych z implantem Ozurdex® została osiągnięta w 60. dniu, powróciła do wartości początkowych do dnia 180. Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego nie wymagało leczenia lub było leczone poprzez tymczasowe zastosowanie miejscowych produktów leczniczych obniżających zwiększone ciśnienie śródgałkowe. Podczas początkowego okresu leczenia 0,7% (3/421) chorych, którzy otrzymali implant Ozurdex®, w porównaniu do 0,2% (1/423) chorych z grupy kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane wymagało zabiegów chirurgicznych lub z użyciem lasera w celu leczenia zwiększonego ciśnienia śródgałkowego w badanym oku.

Profil bezpieczeństwa analizowany po drugim wstrzyknięciu implantu Ozurdex® u 341 chorych był podobny do profilu obserwowanego 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.

8.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

Analiza dokumentu *FDA 2024* wykazała ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Ozurdex® zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*, obejmujące:

- zdarzenia związane z iniekcjami do ciała szklistego (tj. zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapaleniem oka, zwiększone IOP i odwarstwienie siatkówki);
- zdarzenia związane ze stosowaniem steroidów takie jak: zaćma podtorebkowa tylna, wzrost ciśnienia śródgałkowego i jaskra oraz nasilenie rozwoju wtórnych zakażeń oczu wywołanych przez bakterie, grzyby lub wirusy.
- nie zaleca się stosowania kortykosteroidów u chorych z opryszczkowym zapaleniem spojówek w wywiadzie ze względu na możliwość reaktywacji zakażenia wirusowego.

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez Światową Organizację Zdrowia odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania deksametazonu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, że w bazach ADRReports i WHO UMC raportowana liczba przypadków nie jest prezentowana w podziale na rozpoznaną chorobę. Dlatego też liczba przypadków dotyczy wszystkich wskazań a co za tym idzie obejmuje populację szerszą niż wnioskowana i dotyczy łącznie chorych z ME wtórnym do RVO, DME oraz AMD.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports należały zdarzenia z kategorii zaburzeń oka, zgłoszeń związanych z wadliwością produktu, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych. Natomiast w bazie WHO UMC najczęściej raportowano zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych stanów w miejscu podania, zakażeń i zarażeń

pasożytniczych, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń układu nerwowego oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych deksametazonem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReports (data zbierania danych: 16.03.2025 r., data przeszukania: 21.03.2025 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	590
Zaburzenia oka	1 646
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	604
Badania diagnostyczne	550
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	652
Baza WHO (data zbierania danych: 16.03.2025 r., data przeszukania: 21.03.2025 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	20 306
Zaburzenia układu nerwowego	16 433
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	14 963
Zaburzenia żołądka i jelit	19 089
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	28 725

8.4. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka opracowano na podstawie dokumentu *EMA EPAR 2010* [EMA EPAR 2010]. Należy przy tym podkreślić, że dokument ten opublikowano 15 lat temu w związku z czym nie wszystkie przedstawione w nim informacje są aktualne. Informacje, szczególnie te dotyczące braku doświadczeń ze stosowaniem implantu deksametazonu, należy traktować z ostrożnością.

Produkt leczniczy Ozurdex® jest implantem doszklistkowym przeznaczonym do leczenia obrzęku płamki spowodowanego niedrożnością żył gałęzi lub żyły środkowej siatkówki [EMA EPAR 2010].

W badaniach klinicznych dla analizowanego wskazania wykazano statystycznie istotną poprawę ostrości wzroku u chorych otrzymujących DEX 0,7 mg. Korzystne wyniki utrzymały się również po drugim podaniu implantu. Większość chorych odniosła korzyści z leczenia DEX pod względem poprawy ostrości wzroku lub zapobiegania utracie wzroku. W grupie chorych

PLC→DEX raportowano istotnie statystycznie więcej chorych z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter w porównaniu z chorymi otrzymującymi dwa implanty DEX 0,7 mg [EMA EPAR 2010].

W dokumencie *EMA EPAR 2010* wskazano również na niepewność wyników związaną z brakiem doświadczenia z wielokrotnym podawaniem DEX (więcej niż 2 implantacje).

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, zaćma i zdarzenia niepożądane związane z procedurą iniekcji do ciała szklistego, takie jak krwotok spojówkowy, obrzęk spojówek i przekrwienie spojówek, ból oka i krwotok do ciała szklistego. Wzorzec zdarzeń niepożądanych był podobny po ponownej implantacji. Większość chorych z podwyższonym IOP nie wymagała interwencji chirurgicznej i była leczona zachowawczo. Podobnie jak w przypadku skuteczności, wskazano na brak doświadczenia w zakresie wielokrotnego podawania [EMA EPAR 2010].

Dodatkowo w dokumencie z 2023 roku dotyczącym podsumowania planu zarządzania ryzykiem dla produktu Ozurdex®, wskazano na brak konieczności dostarczenia informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których obecnie brakuje i które należy zebrać (np. na temat długotrwałego stosowania leku) [EMA 2023].

Na podstawie dostępnych danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności DEX w analizowanej populacji, komitet EMA uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Ozurdex® w leczeniu dorosłych chorych z ME w następstwie RVO jest korzystny [EMA EPAR 2010].

9. Ograniczenia

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

- w wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych prowadzonych w okresie obserwacji dłuższym niż 12 miesięcy. W analizie przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z włączonych badań. Należy jednak podkreślić, iż jest to sytuacja charakterystyczna dla steroidów podawanych w chorobach oczu;
- porównanie skuteczności i bezpieczeństwa DEX vs ITA oparto na badaniach obserwacyjnych o stosunkowo małej liczbie włączonych chorych oraz na badaniu RCT o relatywnie niskiej jakości. Niemniej jednak odnalezione badania pozwalają ocenić skuteczność i bezpieczeństwo badanej interwencji względem przyjętego komparatora odwzorowując również rzeczywistą praktykę kliniczną, należy więc uznać je za odpowiednie źródło danych;
- ze względu na ryzyko błędu związanego z małą liczebnością chorych w grupach, odstąpiono od samodzielnego obliczenia różnic między grupami DEX oraz ITA. Warto jednak zaznaczyć, że w badaniach włączonych w ramach porównania bezpośredniego autorzy na ogół podawali informacje na temat istotności różnic między grupami wraz z p-wartościami.

Autorzy wskazują następujące ograniczenia włączonych badań:

Porównanie DEX vs ITA

- *Mishra 2018:*
 - na wyniki dotyczące redukcji CMT może wpływać włączenie do badania chorych z krótszym czasem trwania ME <3 miesięcy, co wpływa na lepsze rokowanie;
 - w badaniu nie podano opisu randomizacji oraz informacji na temat zaślepienia. Niemniej jest to badanie randomizowane przeprowadzone dla bezpośredniego porównania DEX z komparatorem;
- w przypadku badań *Dikel 2019*, *Ozkok 2015* i *Yumusak 2015* retrospektywny charakter danych oraz w przypadku badań *Dikel 2019*, *Ozkok 2015*, *Yumusak 2015* i *Yumusak 2016* ograniczoną liczebność próby w grupach w dostępnych badaniach oraz stosunkowo krótki okres obserwacji (3-6 mies.). Warto jednak zaznaczyć, że badania te przedstawiają wyniki

porównania skuteczności i bezpieczeństwa DEX z ITA stosowanych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w analizowanej populacji chorych, natomiast *ChPL Ozurdex®* zaleca podanie interwencji co 6 mies.

Badania dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej

- ograniczona liczebność próby w grupach w dostępnych badaniach;
- brak grupy kontrolnej – dostępne były badania jednoramienne dla DEX;
- okres obserwacji ≤6 mies. w przypadku badań *Augustin 2014, Bezatis 2013, Bulut 2016, Fortoul 2015, Michalska-Malecka 2016, Pacella 2017*;
- retrospektywny charakter danych w przypadku badań *Unsal 2015, Reid 2015 i Yap 2021, Augustin 2014, Bezatis 2013, Blanc 2018, Coscas 2014, Maggio 2014, Nicula 2020, Pommier 2016, Vural 2019*;
- w przypadku badania *Unsal 2015* jako ograniczenie wskazano wykluczenie 10 chorych (45,4%) z badania po szóstym miesiącu obserwacji;
- w przypadku badań *Yap 2021 i Fortoul 2015* autorzy wskazali rozbieżności w liczebności chorych w grupie CRVO i BRVO. Warto pamiętać, iż według danych epidemiologicznych BRVO występuje 3-4 razy częściej niż CRVO [Ukleja 2024].

Należy podkreślić, że odnalezione badania przedstawiają dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa DEX stosowanego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w analizowanej populacji chorych, w tym badanie w warunkach polskich *Michalska-Malecka 2016* analizujące wpływ terapii DEX na ME z powodu BRVO i CRVO.

Badanie rejestracyjne – stanowiące uzupełnienie analizy:

- chorzy z CRVO nie byli badani pod kątem choroby perfuzyjnej lub niedokrwiennej. Obecność osób z chorobą niedokrwinną mogła spowodować nieznaczne niedoszacowanie korzyści z leczenia w większej populacji chorych z chorobą perfundowaną. Stosunkowo dobre widzenie (20/200) w populacji chorych na początku badania sugeruje, że u większości chorych występowała choroba perfuzyjna, ale rozwój neowaskularyzacji u 2,6% chorych w grupie leczenia pozorowanego sugeruje, że przynajmniej niektórzy chorzy mieli chorobę niedokrwinną.
- u chorzy, którzy nie otrzymali drugiego implantu DEX, po 6 mies. przerwano monitorowanie pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa. Należy jednak zaznaczyć, że większość chorych kontynuowała leczenie i w 180. dniu w ramach otwartej części badania otrzymała drugi implant DEX.

10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej skuteczność i bezpieczeństwo deksametazonu względem triamcynolonu w analizowanej populacji chorych oceniono na podstawie badania RCT (*Mishra 2018*), 3 badań retrospektywnych (*Dikel 2019*, *Ozkok 2015* i *Yumusak 2015*) oraz badania prospektywnego *Yumusak 2016*.

Analizy dokonano względem punktów końcowych dotyczących zmian w zdolności widzenia ocenianych w oparciu o BCVA, zmian strukturalnych oraz wartości IOP.

Dodatkowo w ramach analizy zaprezentowano wyniki 8 badań RWE (*Bulut 2016*, *Fortoul 2015*, *Georgalas 2019*, *Michalska-Malecka 2016*, *Pacella 2017*, *Reid 2015*, *Unsal 2015*, *Yap 2021*) dla wskazanych powyżej punktów końcowych.

Na prośbę Analityków AOTMiT zawartymi w piśmie OT.423.1.37.2025.11.MR z dnia 12 czerwca 2025 r. w Analizie klinicznej uwzględniono dodatkowo 11 badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym badania, w których kolejne dawki deksametazonu podawano w odstępach ≥ 4 mies. Aktualizacja wynika ze zmiany zapisu dotyczącego dawkowania DEX w wyniku uzgodnienia zapisów wnioskowanego PL. Warto przy tym zaznaczyć, że zgodnie z ChPL Ozurdex® deksametazon powinien zostać ponownie podany w odstępach nie krótszych niż 6 mies., ponieważ dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych są bardzo ograniczone.

Uzupełniając przedstawiono również wyniki z randomizowanego badania rejestracyjnego *GENEVA* dla deksametazonu.

Wyniki zaprezentowano w zależności od dostępności wyników dla populacji całkowitej, tj. chorych z RVO oraz w podgrupach obejmujących chorych z CRVO i BRVO.

10.1. Ocena skuteczności

Porównanie bezpośrednie

Wyniki wskazują na porównywalną skuteczność leczenia DEX 0,7 mg i ITA ocenianą na podstawie wartości BCVA oraz CMT zarówno w krótszym (3 mies.), jak i dłuższym okresie obserwacji (ok. 19 mies.). Różnice między analizowanymi grupami nie były znamienne statystycznie.

W obu grupach raportowano poprawę BCVA w porównaniu z wartością początkową. Wartości BCVA raportowane dla poszczególnych okresów obserwacji wskazywały na łagodne upośledzenie wzroku – wartości w zakresie 0,2-0,5 logMAR [MP 2025]. Jedynie w przypadku badania *Ozkok 2015*, dla podgrupy CRVO i okresu obserwacji ok. 18 mies., raportowano wartości wskazujące na umiarkowane upośledzenie wzroku (wartości w zakresie 0,6-0,9 logMAR) [MP 2025].

Również w przypadku wartości CMT raportowano poprawę wyników względem wartości początkowej. Natomiast uzyskane wartości w większości zawierały się w prawidłowym zakresie 190-330 μ m [Gołębiewska 2020]. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Podsumowanie wyników przedstawiono poniżej.

Tabela 38.

Podsumowanie kluczowych wyników skuteczności – porównanie bezpośrednie

Badanie	OBS	Parametr	Populacja	Porównanie bezpośrednie		IS^
				DEX	ITA	
Wartość BCVA [logMAR]						
Mishra 2018	3 mies.	Mediana (zakres)	CRVO	0,477 (b/d)	0,477 (b/d)	NIE p=0,6990
Yumusak 2015			BRVO	0,52 (0,00; 1,69)	0,49 (0,15; 1,00)	b/d
Dikel 2019		Średnia (SD)		0,31 (0,50)	0,52 (0,88)	
Mishra 2018	6 mies.	Mediana (zakres)	CRVO	0,477 (b/d)	0,389 (b/d)	NIE p=0,5828
Dikel 2019		Średnia (SD)	BRVO	0,31 (0,48)	0,35 (0,53)	b/d
	12 mies.			0,34 (0,49)	0,48 (0,56)	
Ozkok 2015	Ok. 19 mies.*				0,36 (b/d)	0,36 (b/d)
	Ok. 18 mies.**	CRVO	0,72 (b/d)	0,64 (b/d)	NIE p=0,496	
Zmiana CMT [µm]						
Yumusak 2015	3 mies.	Mediana (zakres)	BRVO	352 (254; 762)	299 (236; 423)	b/d
Mishra 2018*		Średnia (SD)	CRVO	270 (b/d)	240 (b/d)	NIE p=0,6201
Dikel 2019			BRVO	371,8 (141,0)	367,5 (105,3)	b/d
Mishra 2018*	6 mies.		CRVO	232 (b/d)	230 (b/d)	NIE p=0,4244
Dikel 2019			BRVO	364,9 (134,5)	379,5 (71,9)	b/d

Badanie	OBS	Parametr	Populacja	Porównanie bezpośrednie		IS^
				DEX	ITA	
	12 mies.			344,7 (89,4)	393,2 (95,9)	
Ozkok 2015	Ok. 19 mies.*			310,3 (b/d)	311,6 (82,3)	
	Ok. 18 mies.**		CRVO	330,1 (93,1)	327,5 (86,2)	NIE p=0,933
SFCT [µm]						
Dikel 2019	3 mies.	Średnia (SD)	BRVO	204,4 (41,6)	234,2 (23,2)	b/d
	6 mies.			191,8 (36,0)	224,4 (34,3)	
	12 mies.			196,6 (38,4)	222,6 (34,6)	

[^]p-wartość wskazana przez autorów publikacji

*82,1 $\pm$ 40,3 tygodnia w grupie DEX oraz 81,4 $\pm$ 30,4 tygodnia w grupie ITA

**74,1 $\pm$ 29,8 tygodnia w grupie DEX oraz 87,1 $\pm$ 23,7 tygodnia w grupie ITA

Badania RWE

Dane dla średniej wartości BCVA dostępne były dla badań: *Bulut 2016*, *Georgalas 2019*, *Michalska-Malecka 2016*, *Unsal 2015*, *Pacella 2017*, *Yap 2021* oraz *Fortoul 2015*.

We wszystkich badaniach RWE, dla których dostępne były dane, dla BCVA, dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies. oraz 12 mies. raportowano poprawę ostrości widzenia. Znamienne statystycznie poprawę BCVA w porównaniu z wartościami początkowymi raportowano w przypadku podgrupy chorych BRVO w badaniu *Bulut 2016* i *Georgalas 2019* oraz w badaniu *Pacella 2017*. Istotne statystycznie zmiany względem wartości początkowej raportowano również w badaniu *Georgalas 2019* dla OBS 12 mies. (podgrupa BRVO).

Częstość występowania poprawy/pogorszenia BCVA zgłoszono w badaniu *Fortoul 2015* i *Yap 2021*, dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies.:

- poprawę BCVA o >65 liter (20/50 w skali Snellena) u ok. 27% chorych z RVO;
- poprawę BCVA o ≥ 5 liter raportowano u ok. 63% chorych w grupie BRVO i CRVO;
- poprawę BCVA o ≥ 15 liter raportowano u ok. 25% chorych w grupie BRVO i CRVO;
- pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter raportowano u ok. 6% chorych w grupie BRVO i CRVO.

Wyniki te wskazują na skuteczność leczenia DEX stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W przypadku zmian strukturalnych, w badaniach ocenie poddano wartości CMT, CRT oraz CST. Dostępne były dane z badań: *Bulut 2016*, *Pacella 2017*, *Unsal 2015*, *Georgalas 2019*, *Michalska-Malecka 2016* oraz *Yap 2021*. We wszystkich badaniach dla okresu obserwacji

wynoszącego 6 mies. oraz 12 mies. raportowano zmniejszenie obrzęku płamki wskazujące na skuteczność leczenia DEX.

Badania RWE – analiza uzupełniająca

Zgodnie z prezentowanymi w danych (Tabela 46) średnia początkowa wartość BCVA (w skali logMAR) raportowana w badaniach zawierała się w zakresie:

- 0,42 do 1,11 w przypadku BRVO;
- 0,41 do 1,67 w przypadku CRVO.

We wszystkich badaniach RWE, dla których dostępne były dane BCVA, raportowano poprawę ostrości widzenia. Znamiennej statystycznie poprawę BCVA w porównaniu z wartościami początkowymi raportowano w badaniach *Blanc 2018*, *Vural 2019*, *Nicula 2020*, *Simsek 2018*, *Bezatis 2013*, *Parodi 2015*, *Maggio 2014*, *Battaglia Parodi 2017* dla populacji chorych z RVO, BRVO i CRVO.

Częstość występowania poprawy/pogorszenia BCVA zgłoszono w badaniach *Augustin 2014*, *Blanc 2018*, *Coscas 2014*, *Maggio 2014*, *Parodi 2015*, *Pommier 2016*, *Vural 2019*:

- poprawę BCVA o ≥ 15 liter raportowano u ok. 30-68% chorych w grupie RVO;
- poprawę BCVA o ≥ 15 liter raportowano u ok. 28-62% chorych w grupie BRVO;
- poprawę BCVA o ≥ 15 liter raportowano u ok. 22-75% chorych w grupie CRVO;

Ogółem poprawę BCVA o ≥ 10 oraz ≥ 5 liter raportowano u odpowiednio ok. 48-66% oraz 76-86% chorych. Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter zgłaszano natomiast u nie więcej niż 11% chorych.

Zgodnie z prezentowanymi w danych (Tabela 46) średnia początkowa grubość siatkówki raportowana w badaniach³¹ zawierała się w zakresie:

- 518,5 μm do 707 μm w przypadku RVO;
- 430,25 μm do 654 μm w przypadku BRVO;
- 504,38 μm do 973 μm w przypadku CRVO.

³¹ W badaniach grubość siatkówki wyrażono jako centralną grubość siatkówki (CRT), centralną grubość podpoła (CST), centralną grubość płamki (CMT) lub centralną grubość dołka środkowego siatkówki (CFT)

W badaniach RWE, gdzie podano średnią zmianę grubości siatkówki względem wartości początkowej wykazano, że grubość zmniejszyła się średnio o:

- 255,53 μm do 363,1 μm w przypadku RVO;
- 214,6 μm do 307,9 μm w przypadku BRVO;
- 260,64 μm do 347,50 μm w przypadku CRVO.

Podsumowując, wyniki z badań RWE uwzględnionych w ramach aktualizacji są spójne z wynikami przedstawionymi w pierwotnej wersji analizy. We wszystkich 11 dodatkowo uwzględnionych badaniach RWE raportowano zarówno poprawę ostrości widzenia, jak i istotną statystycznie redukcję grubości siatkówki względem wartości przed rozpoczęciem leczenia implantem DEX, co potwierdza jego skuteczność praktyczną w leczeniu obrzęku płamki wtórnego do RVO.

Badanie rejestracyjne – GENEVA

Skuteczność leczenia implantem DEX 0,7 mg potwierdzają również uzupełniające przedstawione w analizie wyniki z badania GENEVA. Wykazano, że pojedyncze podanie DEX 0,7 mg znacząco poprawia ostrość wzroku w porównaniu z procedurą pozorowaną. U chorych leczonych DEX szybciej osiągnięto poprawę BCVA o 15-liter, osiągnięto niższe wskaźniki znacznego pogorszenia BCVA i wyższą redukcję CST. Porównywalnie wysoką skuteczność leczenia obserwowano również po ponownym podaniu implantu DEX 0,7 mg po 6 miesiącach od pierwszej iniekcji.

10.2. Ocena bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie

W badaniu *Mishra 2018* dla okresu obserwacji wynoszącego 3 i 6 miesięcy raportowano istotnie statystycznie niższe wartości IOP w grupie DEX w porównaniu z ITA. W pozostałych badaniach otrzymane wyniki wskazują na porównywalne wartości IOP w czasie leczenia DEX 0,7 mg i ITA. Dla okresu obserwacji wynoszącego 3., 6. i 12 mies. raportowane wartości IOP zawierały się na ogół w prawidłowym zakresie tj. 10-21 mmHg [Pogrzebielski 2013].

Dodatkowo istotne zwiększenie IOP oraz IOP >6 mmHg i IOP >21 mmHg zgłaszano rzadziej w grupie DEX w porównaniu z ITA, jednak różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 39.

Podsumowanie kluczowych wyników bezpieczeństwa – porównanie bezpośrednie

Badanie	OBS	Parametr	Populacja	Porównanie bezpośrednie		IS^
				DEX	ITA	
IOP [mmHg]						
Mishra 2018	3 mies.	Mediana (zakres)	CRVO	18 (b/d)	26 (b/d)	TAK p=0,0354
Yumusak 2015			BRVO	19 (12; 22)	22 (15; 26)	b/d
Dikel 2019		Średnia (SD)		18,19 (5,47)	19,50 (4,88)	
Mishra 2018	6 mies.	Mediana (zakres)	CRVO	16 (b/d)	25 (b/d)	TAK p=0,0110
Dikel 2019		12 mies.	Średnia (SD)	BRVO	17,44 (4,18)	17,00 (3,46)
	16,06 (2,96)				14,10 (3,64)	
Istotne zwiększenie IOP						
Dikel 2019	12 mies.	n (%)	BRVO	3 (18,8)	3 (30,0)	NIE
Zwiększenie IOP >6 mmHg						
Ozkok 2015	Ok. 19 mies.*	n (%)	BRVO i CRVO	7 (20,0)	10 (25,6)	NIE p=0,764
Zwiększenie IOP >21 mmHg						
Ozkok 2015	Ok. 19 mies.*	n (%)	BRVO i CRVO	11 (31,4)	15 (38,5)	NIE p=0,462

[^]p-wartość wskazana przez autorów publikacji

*82,1 ± 40,3 tygodnia w grupie DEX oraz 81,4 ± 30,4 tygodnia w grupie ITA

Nie zgłaszano innych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z iniekcjami jak zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki lub urazowe uszkodzenie soczewki. Natomiast w badaniu *Mishra 2018* wskazano, że względne ryzyko progresji zaćmy w przypadku ITA było 3,5 razy wyższe w porównaniu z DEX. W okresie badania w żadnej z grup nie odnotowano przypadków infekcyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Badania RWE

Dane dotyczące wartości IOP dostępne były w badaniach: *Bulut 2016*, *Michalska-Malecka 2016*, *Reid 2015*, *Unsal 2015* oraz *Yap 2021*. We wszystkich badaniach zarówno dla okresu obserwacji 6, jak i 12 mies. wartość IOP zawierała się w zakresie prawidłowych wartości tj. 10-21 mmHg [Pogrzebielski 2013]. W przypadku badania *Yap 2021* dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy wartość IOP wynosiła ok. 7 mmHg.

Badania RWE – analiza uzupełniająca

Dane dotyczące wartości IOP dostępne były w badaniach *Augustin 2014, Maggio 2014, Blanc 2018, Pommier 2016, Nicula 2020, Coscas 2014, Simsek 2018* oraz *Vural 2019*.

We wszystkich badaniach dla raportowanych punktów czasowych wartość IOP zawierała się w zakresie prawidłowych wartości tj. 10-21 mmHg [*Pogrzebielski 2013*].

Wzrost IOP >21 mmHg był często przejściowy i możliwy do kontrolowania za pomocą leczenia miejscowego.

Badanie rejestracyjne – GENEVA

Bezpieczeństwo leczenia implantem DEX 0,7 mg potwierdzają również wyniki badania *GENEVA*. Leczenie DEX było dobrze tolerowane (zarówno po pierwszym, jak i drugim podaniu), z przejściowym wzrostem IOP. Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego po drugim podaniu implantu DEX 0,7 mg był podobny do tego po pierwszym wstrzyknięciu. Liczba chorych z podwyższonym IOP osiągnęła szczyt po 60 dniach od każdego leczenia. Wyniki sugerują, brak postępującego wzrostu liczby chorych z podwyższonym IOP po powtórным leczeniu, odnotowano natomiast wzrost progresji zaćmy wraz z ponownym podaniem implantu. Jednakże w przypadku większości chorych leczenie implantem DEX można powtórzyć bez występowania nowych sygnałów bezpieczeństwa.

10.3. Wnioski

Analiza wyników skuteczności leczenia z wykorzystaniem implantu deksametazonu względem triamcynolonu wykazała porównywalne lub lepsze (przewaga numeryczna, nieistotna statystycznie) wyniki dla kluczowych efektów zdrowotnych tj. BCVA oraz CMT zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji (od 3 do 12 miesięcy).

Przedstawione uzupełniająco wyniki badania *GENEVA* również wskazują na skuteczność analizowanej interwencji zarówno po pojedynczym, jak i wielokrotnym podaniu implantu DEX (dwie iniekcje). Korzystny wpływ na skuteczność leczenia wyrażoną jako wyniki BCVA oraz CST był porównywalny po pierwszym i drugim podaniu implantu DEX 0,7 mg.

Wyniki te potwierdziły również dane pochodzące z badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej, stosowania implantu DEX 0,7 mg w analizowanej populacji chorych.

Analiza profilu bezpieczeństwa implantu deksametazonu względem komparatora wykazała, że głównym zdarzeniem niepożądanym raportowanym w obu grupach było zwiększenie IOP oraz progresja zaćmy. Wzrost IOP był porównywalny w obu grupach i ulegał obniżeniu po 3 miesiącach od iniekcji. Mimo, że część chorych wymagała leczenia, większość z nich nie wymagała interwencji chirurgicznej i była leczona zachowawczo. Zbieżne wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano w badaniach dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej, stosowania implantu DEX 0,7 mg w analizowanej populacji chorych. Według danych z badania *GENEVA* wzrost IOP po drugim podaniu implantu DEX 0,7 mg był porównywalny do obserwowanego po pierwszej iniekcji – zarówno odsetek chorych, u których doszło do znacznego wzrostu IOP w stosunku do wartości początkowej, jak i w przebiegu czasowym wzrostu IOP. Najwięcej chorych z podwyższonym IOP raportowano po 60 dniach od każdego z dwóch podań DEX 0,7 mg.

Dodatkowo w dokumencie *EMA 2023* dotyczącym podsumowania planu zarządzania ryzykiem dla produktu Ozurdex®, podkreślono brak konieczności dostarczenia informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których obecnie brakuje i które należy zebrać (np. na temat długotrwałego stosowania leku), dlatego też mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania deksametazonu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) we wnioskowanym wskazaniu.

11. Dyskusja

Niedrożność żył siatkówki (RVO) polegająca na zamknięciu światła naczyń siatkówki w wyniku powstania skrzepliny jest drugim najczęstszym zaburzeniem naczyniowym siatkówki po retinopatii cukrzycowej i często wiąże się z utratą wzroku [AAO 2024, EURETINA 2019]. Niedrożność żył siatkówki klasyfikowana jest według lokalizacji jej wystąpienia, w związku z tym wyróżnić można:

- CRVO – niedrożność żyły środkowej siatkówki, występująca na wysokości lub przy głowie nerwu wzrokowego lub za nią;
- BRVO – całkowita lub częściowa niedrożność gałęzi żyły siatkówki lub dopływu żyły środkowej siatkówki oraz
- HRVO – niedrożność żył obejmujących połowę siatkówki, obejmująca zwykle obejmuje połowę neurosensorycznego drenażu żylnego siatkówki, może dotyczyć górnego lub dolnego pola półkolistego [AAO 2024, Karia 2010].

Główne czynniki ryzyka wystąpienia RVO obejmują ogólnoustrojowe nadciśnienie tętnicze, miażdżycę tętnic i cukrzycę [AAO 2024]. Częstym powikłaniem RVO jest rozwój obrzęku plamki (ME) oraz niedokrwienie siatkówki prowadzące do neowaskularyzacji tęczówki i/lub siatkówki. Konsekwencją niedrożności żył siatkówki jest wzrost ciśnienia w naczyniach włosowatych, co prowadzi do zwiększonej ich przepuszczalności i w efekcie do wycieku płynu i krwi do siatkówki [RCO 2025].

Upośledzenie wzroku spowodowane ME wtórnym do RVO jest poważnym problemem zdrowia publicznego ze względu na rosnącą częstość występowania RVO [Song 2019, WHO 2022]. Dodatkowo ME jest chorobą przewlekłą w związku z czym wymaga długotrwałego leczenia, a schematy leczenia oparte na częstych iniekcjach mają znaczący, negatywny wpływ na jakość życia chorych [Sivaprasad 2016, Gale 2021, Ip 2023]. Dlatego też kluczowe jest wdrażanie nowych terapii mogących przyczynić się do zmniejszenia obciążenia zarówno chorych na RVO, jak i ich opiekunów.

Aktualne wytyczne kliniczne wśród opcji preferowanych w leczeniu chorych z ME wtórnym do RVO zalecają terapię z wykorzystaniem anty-VEGF lub kortykosteroidów podawanych doszkliskowo. W przypadku chorych, u których w niedawnym wywiadzie wystąpił poważny incydent sercowo-naczyniowy, opcję rekomendowaną stanowią kortykosteroidy w podaniu doszkliskowym. Kortykosteroidy są również zalecane u chorych, którzy nie chcą przychodzić

na comiesięczne zastrzyki (i/lub monitorowanie) przez pierwsze 6 miesięcy terapii oraz u tych chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie anty-VEGF (po 3-6 wstrzyknięciach, w zależności od specyficznej odpowiedzi każdego chorego [EURETINA 2019, AAO 2024]. Wytyczne zalecają przede wszystkim zastosowanie deksametazonu w implancie doszkliskowym lub jako alternatywę doszkliskową iniekcję triamcynolonu³² [RCO 2025].

Terapie doszkliskowe anty-VEGF stosowane w leczeniu ME wtórnego do RVO związane są ze znacznym obciążeniem chorych, opiekunów, lekarzy i systemu opieki zdrowotnej wynikającym z konieczności częstych iniekcji i wizyt monitorujących wymaganych do uzyskania i utrzymania długoterminowych wyników leczenia [Sivaprasad 2016, Prem Senthil 2019]. W związku z powyższym, interwencje zmniejszające częstość iniekcji są wysoko cenione przez chorych z chorobami siatkówki [Sivaprasad 2016].

Należy zaznaczyć, że w populacji docelowej, w sytuacji niedostępności deksametazonu, triamcynolon stanowi obecnie jedyną opcję refundowaną w Polsce, mimo, że z wielu powodów nie jest preferowany i zalecany. Wśród problemów wskazuje się, że:

- ITA jest opcją stosowaną poza wskazaniem rejestracyjnym, a dodatkowo produkty lecznicze zawierające tę substancję czynną muszą być sprowadzane do Polski w ramach importu docelowego;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

³² wytyczne RCO 2025 wskazują, że obecnie leczenie triamcynolonem jest rzadko oferowane chorym i nie jest zalecane. Należy zauważyć, że takie zalecenie wynika m.in. z faktu, iż m.in. z faktu, iż w Wielkiej Brytanii deksametazon w postaci implantu, jako opcja zarejestrowana w leczeniu ME wtórnego do RVO jest finansowany ze środków publicznych, w związku z czym w przypadku decyzji o zastosowaniu kortykosteroidu jest opcją preferowaną

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- sterydy podawane doszklstkowo ogólnie mogą powodować zaćmę, dlatego preferowane jest rzadsze podawanie, które w przypadku triamcynolonu nie jest możliwe (podanie co miesiąc), a na które pozwala implant z deksametazonem.

Należy również zauważyć, że zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego, nieleczonego zakrzep żyły środkowej siatkówki po stu dniach prowadzi do rozwinięcia jaskry krwotocznej, której konsekwencją może być ślepota, a nawet konieczność usunięcia oka. Prof. Rękas podkreślił, że chociaż RVO jest chorobą, którą leczy się tak samo jak AMD i DME, to dostęp do terapii jest utrudniony [Janik 2024]. Od kwietnia 2025 roku w Polsce program lekowy dedykowany chorobom siatkówki rozszerzono o wskazanie RVO. Póki co dostępny w refundacji, w ramach wspomnianego programu lekowego jest jedynie jeden anty-VEGF – bewacyzumab. Oznacza to, że obecnie chorzy na RVO mają znacznie ograniczony w porównaniu do chorych z DME i nAMD, dostęp do systematycznego leczenia. Powyższe potwierdza zatem znaczną niezaspokojoną potrzebę w populacji docelowej, a także wskazuje na nierówny dostęp do technologii lekowych w przypadku chorób siatkówki.

Wśród koniecznych do przeprowadzenia zmian, Konsultant Krajowy wskazał również możliwość wykonywania małych i średnich zabiegów okulistycznych w ramach AOS. Jak zaznaczył, umożliwiłoby to chorym lepszą dostępność, szybsze wykonanie procedury oraz zmniejszenie kosztów wynikających obecnie z hospitalizacji [Janik 2024].

Podsumowując, istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna dotycząca opracowania opcji terapeutycznych, które mogą zapewnić optymalną kontrolę choroby, trwałą skuteczność leczenia przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby wizyt i iniekcji, a tym samym zmniejszyć obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Odpowiedzią na istniejącą niezaspokojoną potrzebę medyczną oraz oczekiwania chorych związane z rzadszymi iniekcjami jest deksametazon, będący silnie działającym kortykosteroidem wskazanym do leczenia BRVO lub CRVO [ChPL Ozurdex®].

Produkt leczniczy Ozurdex® (deksametazon) jest silnie działającym kortykosteroidem w postaci implantu do ciała szklanego powstrzymującym procesy zapalne, działając przeciwoobrzękowo, zmniejszając odkładanie fibryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych

i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny. Do zalet takiej formy podania leku zaliczyć należy bezpośrednie działanie w miejscu implantacji oraz stałe uwalnianie substancji leczniczej przez okres kilku miesięcy co z kolei pozwala na wyeliminowanie ogólnoustrojowych działań niepożądanych charakterystycznych dla leczenia kortykosteroidami [ChPL Ozurdex®, Kliniki 2015].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji zidentyfikowano:

- 20 opracowań wtórnych;
- 5 badań dotyczących bezpośredniego porównania DEX z triamcynolonem w tym randomizowane badanie *Mishra 2018* umiarkowanej jakości, 3 badania retrospektywne (*Dikel 2019, Ozkok 2015, Yumusak 2015*) oraz prospektywne badanie *Yumusak 2016*.
- 19 badań dotyczących stosowania DEX w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz
- randomizowane badanie rejestracyjne *GENEVA*;
- 6 dokumentów uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 6 rekordów dotyczących zakończonych i nieopublikowanych badań klinicznych dla interwencji badanej w populacji docelowej, spośród których 5 zakończono do 2021 roku natomiast jedno w 2024 roku. Ze względu na czas zakończenia niniejszych badań oraz brak opublikowania ich wyników zasadnym jest założenie, że badania te nie wpłyną na zmianę wnioskovania. W związku z powyższym, zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako umiarkowaną. Wiarygodność wewnętrzną, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań, poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. W przypadku badań *Mishra 2018* i *GENEVA* ryzyko błędu systematycznego ocenione zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook za pomocą narzędzia RoB-2 określono odpowiednio jako umiarkowane oraz niskie, a ponadto badania uzyskały odpowiednio ocenę 2/5 oraz 5/5 w skali Jadad. Obserwacyjne badania dla porównania bezpośredniego oceniono z wykorzystaniem skali NOS. W ramach analizy uwzględniono również jednoramienne badania RWE, spośród których 1 badanie oceniono na 15/18 punktów, 13 badań oceniono na 16/18 punktów, a pozostałe 5 na 17/18

punktów w skali IHE. Punkty odjęto za retrospektywną metodykę badań, prowadzenie ich w jednym ośrodku i/lub brak informacji, czy chorych włączano kolejno.

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako wysoka. W raporcie dla interwencji badanej uwzględniono wyniki z odnalezionych opracowań wtórnych. W celu zaprezentowania możliwie najnowszych informacji przedstawionych w opracowaniach wtórnych zdecydowano o szczegółowym przedstawieniu danych zaprezentowanych w dokumentach opublikowanych od 2023 roku. W związku z powyższym szczegółowo opisano przeglądy *Tang 2024* (IA, 5/5 wg Cook), *Carnevali 2024* (IB, 4/5 wg Cook) i *Cornish 2023* (IA, 4/5 wg Cook). Przegląd *Tang 2024* oceniono jako przegląd umiarkowanej jakości, a przeglądy *Carnevali 2024* i *Cornish 2023* jako bardzo niskiej jakości. W publikacji *Tang 2024* wykazano, że DEX wykazuje wyższą skuteczność leczenia w porównaniu z anti-VEGF. Leczenie DEX prowadziło do istotnej redukcji obrzęku płamki oraz znacznej poprawy BCVA. Implant DEX wykazywał większą skuteczność w zmniejszeniu ME niż leczenie anti-VEGF w przypadku okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy. Implanty DEX mogą być opcją terapeutyczną dla chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie anti-VEGF, chorych z soczewkami pseudofakijnymi oraz z niskim ryzykiem IOP. W pozostałych odnalezionych przeglądach raportowano na ogół wyniki spójne z przedstawionymi w publikacji *Tang 2024*. Wyniki przeglądów *Qiu 2022*, *Yuan 2022*, *Hunter 2022* oraz *Hu 2019* wykazują, iż leczenie doszkliskową iniekcją DEX u chorych z RVO jest skuteczną terapią ME z korzystnym profilem bezpieczeństwa długoterminowego. W 4 pozostałych publikacjach nie określono jednoznacznie wyższej skuteczności DEX w porównaniu z leczeniem anti-VEGF, jednakże już pojedyncze podanie DEX może poprawić szybkość i częstość występowania poprawy widzenia w krótkim okresie.

Dla interwencji badanej uwzględniono również wyniki dla porównania z komparatorem pochodzące z randomizowanego eksperymentalnego badania oraz badań obserwacyjnych, których wyniki wskazują na porównywalną skuteczność leczenia DEX 0,7 mg i ITA. Ponadto przedstawiono również wyniki jednoramiennych badań obserwacyjnych odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną. Dodatkowo w celach uzupełniających przedstawiono również wyniki dla porównania DEX 0,7 mg vs leczenie pozorowane. W związku z powyższym możliwe było odniesienie skuteczności eksperymentalnej interwencji do skuteczności praktycznej w populacji chorych z RVO.

Dane RWE potwierdzają skuteczność oraz bezpieczeństwo deksametazonu. W badaniu *Yap 2021* stwierdzono istotną statystycznie różnicę w szczytowej poprawie ostrości widzenia w grupach CRVO i BRVO na korzyść implantu DEX w porównaniu z wcześniejszą iniekcją

anty-VEGF. Stwierdzono również znamiennej statystycznie na korzyść implantu DEX, różnicę w szczytowej zmianie CST dla podgrupy BRVO. Warto również zaznaczyć, że w ramach danych RWE do analizy włączono również badanie *Michalska-Matecka 2016* prowadzone w Polsce, którego wyniki potwierdzają, że doszkliskowy implant DEX jest bezpieczny, dobrze tolerowany i może prowadzić do szybkiej poprawy morfologicznej i funkcjonalnej plamki żółtej oraz korekcji wzroku u chorych z ME z powodu niedrożności żył siatkówki. Natomiast wyniki przedstawione w publikacji *Ozkok 2015* dotyczącej oceny korzyści i zagrożeń związanych z dodaniem DEX lub ITA do monoterapii BEW wskazują na widoczne zmniejszenie częstości wstrzyknięć BEW w grupach DEX. Wyniki te wskazują na dłuższy czas działania DEX w porównaniu z ITA. Dodatkowo, dane z badania *GENEVA* wskazują na porównywalnie wysoką skuteczność leczenia oraz bezpieczeństwo po ponownym podaniu implantu DEX 0,7 mg po 6 miesiącach od pierwszej iniekcji. Wyniki te pozwalają wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Dodatkowo badana w analizie populacja chorych ze względu na jej zgodność z populacją wnioskowaną w ramach proponowanego *Programu lekowego* może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Stosowanie kortykosteroidów, w tym doszkliskowa implantacja DEX, może powodować wystąpienie zaćmy podtorebkowej tylnej, podwyższenie IOP oraz wtórne zakażenia oczu wywołane przez bakterie, grzyby lub wirusy. W badaniach dla porównania bezpośredniego nie zgłaszano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z iniekcjami takich jak zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki lub urazowe uszkodzenie soczewki. Natomiast w badaniu *Mishra 2018* wskazano, że względne ryzyko progresji zaćmy w przypadku ITA było 3,5 razy wyższe w porównaniu z DEX. Dane dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że zarówno dla okresu obserwacji 6, jak i 12 mies. wartość IOP zawierała się w zakresie prawidłowych wartości tj. 10-21 mmHg [Pogrzebielski 2013]. W przypadku badania *Michalska-Matecka 2016* po doszkliskowej implantacji DEX u jednego chorego zgłoszono krwotok podspojówkowy i zmętnienie ciała szklistego. Dane dotyczące bezpieczeństwa z włączonych badań wskazują, że deksametazon był ogólnie dobrze tolerowany z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Nie zgłoszono również nowych, nieznanych wcześniej sygnałów dotyczących bezpieczeństwa DEX.

W RVO kortykosteroidy zmniejszają obrzęk plamki poprzez stabilizację bariery krew-siatkówka oraz redukcję odczynu zapalnego. Zmniejszają również napływ leukocytów do obszaru niedokrwienia, hamują odkładanie fibryny, syntezę prostaglandyn, cytokin prozapalnych a także hamują ekspresję VEGF. Podanie kortykosteroidu bezpośrednio do ciała szklistego

pozwała na osiągnięcie optymalnego stężenia terapeutycznego w tkankach oka. Natomiast stosowanie biodegradowalnych implantów z deksametazonem, o przedłużonym czasie działania, umożliwia mniejszą częstość iniekcji [Michalska-Małecka 2019, ChPL Ozurdex®]. Pomagając chorym odzyskać i utrzymać wzrok przy mniejszej liczbie wstrzyknięć w porównaniu z obecną doszkliskową terapią anty-VEGF czy ITA. Wprowadzenie kolejnej, skutecznej opcji terapeutycznej, jaką jest deksametazon, daje możliwość znacznego zmniejszenia obciążenia związanego z obecnymi terapiami anty-VEGF zarówno chorych, ich opiekunów, jak i systemu opieki zdrowotnej, jednocześnie zwiększając niezależność osób żyjących z ME wtórnym do RVO.

Podsumowując, przedstawione w niniejszym raporcie wyniki obejmują kompleksową analizę dostępnych dowodów zarówno dla interwencji badanej, jak i komparatora stosowanych obecnie w praktyce klinicznej w leczeniu ME wtórnego do RVO. Wyniki analiz potwierdzają, że zastosowanie implantu deksametazonu w analizowanej populacji chorych pozwala na uzyskanie poprawy wyników w zakresie poprawy ostrości wzroku i oraz zmian strukturalnych. Istotnym z punktu widzenia chorych jest również fakt, iż leczenie DEX związane jest z iniekcjami co 6 miesięcy, a skuteczność oraz bezpieczeństwo ponownego podania DEX jest porównywalne do obserwowanego dla pierwszej iniekcji. Dodatkowo DEX jest odpowiednią opcją terapeutyczną dla chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, u których występują przeciwwskazania do leczenia oraz którzy nie wyrażają zgody na leczenie anty-VEGF. W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Ozurdex® w leczeniu dorosłych chorych z ME wtórnym do RVO.

12. Załączniki

12.1. Wyniki badania rejestracyjnego – ocena skuteczności

Ocenę skuteczności deksametazonu w populacji chorych na RVO przeprowadzono na podstawie dwóch randomizowanych badań fazy II, w ramach których udział brali chorzy z rozpoznaniem BRVO oraz CRVO. Wyniki tych dwóch badań zostały następnie połączone w celu dokonania analizy – badania *GEVEVA* (publikacja *Haller 2010*).

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki porównań dla DEX (dawka 0,7 mg) względem PLC, które stanowiła procedura pozorowana podania leczenia.

Skuteczność DEX została oceniona względem następujących pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych:

- zmian w zdolności widzenia ocenianej w oparciu o najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (BCVA);
 - czas do osiągnięcia poprawy BCVA o co najmniej 15-liter w porównaniu z wartością początkową;
 - odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 15-liter w 180. dniu w porównaniu z wartością początkową;
 - odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 10-14-liter w porównaniu z wartością początkową;
 - odsetek oczu, które wykazały 15-literowe pogorszenie BCVA w porównaniu z wartością początkową;
 - średnia zmiana BCVA w porównaniu z wartością początkową;
- zmian strukturalnych ocenianych w oparciu o CST.

Całkowity okres obserwacji wynosił 180 dni, natomiast ocenę skuteczności przeprowadzono w 30., 60., 90. oraz 180. dniu. W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki wyłącznie dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. 180 dni.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

12.1.1. Zmiany w zdolności widzenia

W celu określenia stopnia zaawansowania chorób siatkówki i oceny efektów leczenia należy ocenić ostrość wzroku, tj. zdolność widzenia dwóch punktów jako odrębne.

Badanie ostrości wzroku można przeprowadzić z korekcją okularową lub bez niej. W przypadku badania z korekcją okularową wynik określany jest jako najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) [AOTMiT 2021a].

W badaniu *GENEVA* BCVA mierzono przy użyciu standardowego protokołu *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Badanie przeprowadzono w standardowej odległości (4 m) w standardowych warunkach oświetleniowych.

Według dostępnych danych minimalną różnicę istotną klinicznie dla wyniku BCVA określono jako poprawę o ≥ 2 linie liter na tablicy ETDRS, odpowiadającej zyskowi 10 liter w BCVA [Lescrauwaet 2017].

12.1.1.1. Czas do osiągnięcia poprawy BCVA o co najmniej 15-liter

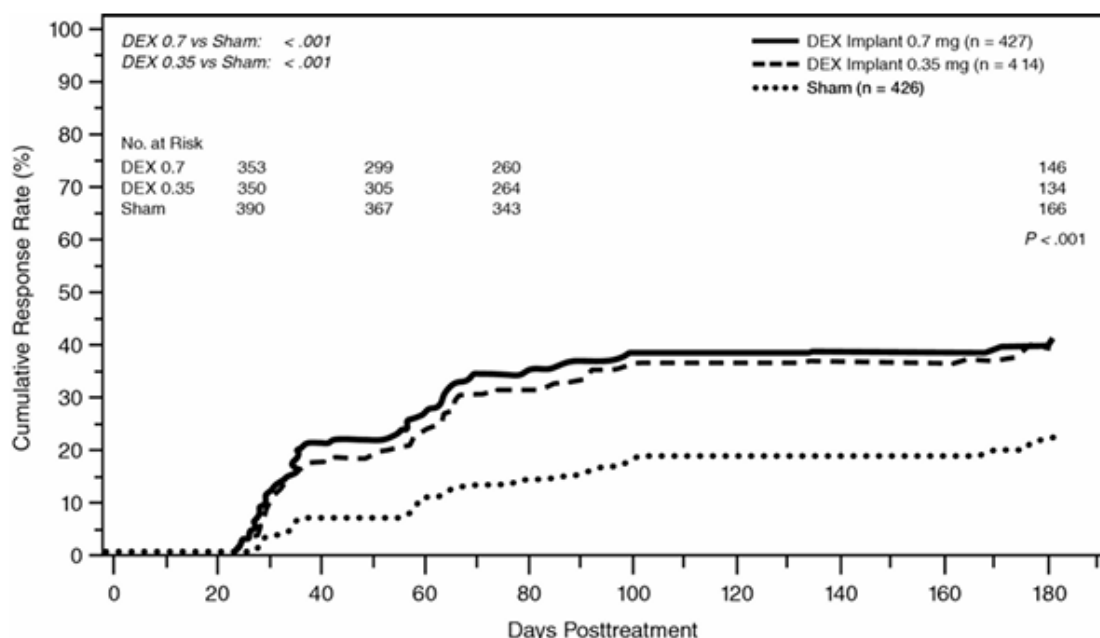
W badaniu *GENEVA* czas do osiągnięcia poprawy BCVA o co najmniej 15-liter w porównaniu z wartością początkową stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy.

Czas do osiągnięcia poprawy BCVA o co najmniej 15-liter w porównaniu z wartością początkową został wyznaczony przez FDA jako pierwszorzędowy dla jednego z dwóch identycznych randomizowanych badań składających się na badanie *GENEVA*.

Chorzy, którzy otrzymali implant DEX w dawce 0,7 mg osiągnęli poprawę BCVA o co najmniej 15-liter znacznie szybciej niż ci, których leczono PLC (leczenie pozorowane). Wyniki przedstawiono w postaci krzywej skumulowanego odsetka odpowiedzi dla czasu do osiągnięcia 15-literowej poprawy w stosunku do początkowej BCVA (różnica między grupami była istotna statystycznie $p < 0,001$).

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 11.
Czas do osiągnięcia poprawy BCVA o co najmniej 15-liter w porównaniu z wartością początkową



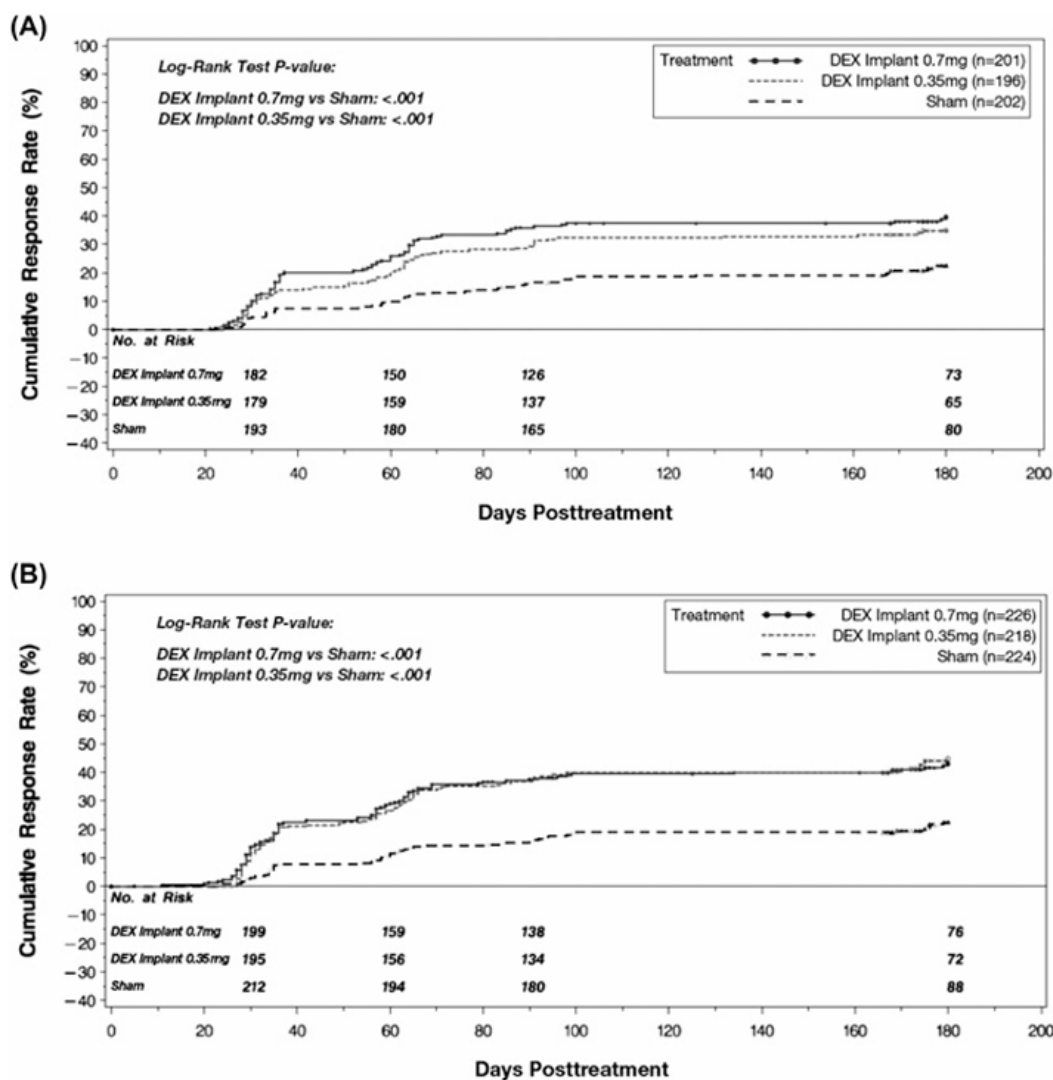
Źródło: GENEVA (Haller 2010)

W 180. dniu skumulowany odsetek odpowiedzi wynosił 41% w grupie DEX 0,7 mg oraz 23% w grupie PLC. Różnice między grupami w czasie do uzyskania 15-literowej poprawy BCVA w porównaniu z wartością początkową były istotne statystycznie na korzyść DEX, zarówno gdy każde z dwóch rejestracyjnych badań analizowano osobno, jak i w analizie dla populacji zgodnej z protokołem. W badaniu osiągnięto zatem pierwszorzędowy punkt końcowy wymagany przez FDA.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Rysunek 12.

Czas do osiągnięcia poprawy BCVA o co najmniej 15-liter w porównaniu z wartością początkową, wyniki dla dwóch badań fazy III oddzielnie – badanie pierwsze (A), badanie drugie (B)



Źródło: GENEVA (Haller 2010)

12.1.1.2. Odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 15-liter

Odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 15-liter w 180. dniu w porównaniu z wartością początkową stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy jednego z badań składających się na badania GENEVA, zgodnie z wymaganiami FDA.

W 180. dniu obserwacji odsetek oczu osiągających poprawę BCVA o co najmniej 15-liter wynosił 22% vs 18% odpowiednio w grupie DEX 0,7 mg i grupie kontrolnej, jednak różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Zbieżne wyniki zaobserwowano podczas rozdzielnej analizy dwóch badań rejestracyjnych. W badaniu nie osiągnięto zatem pierwszorzędowego punktu końcowy wymaganego przez FDA, mimo że różnica między grupami była istotna statystycznie między dniem 30. a 90.

Dodatkowo dla tego punktu końcowego przeprowadzono analizę dla populacji zgodnej z protokołem, tj. populacji bez uwzględnienia chorych, których ostatnia wizyta odbyła się później niż w 180. dniu obserwacji. W przypadku tej analizy różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść DEX 0,7 mg, a odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 15-liter w 180. dniu obserwacji wynosił 26% vs 17% odpowiednio dla grupy DEX 0,7 mg i grupy kontrolnej.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 15-liter

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	DEX		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 15-liter – populacja ITT										
GEVEVA (Haller 2010)	180 dni	BRVO i CRVO	92 (21,5)	427	75 (17,6)	426	1,29 (0,92; 1,81)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
Odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 15-liter – populacja zgodna z protokołem										
GEVEVA (Haller 2010)	180 dni	BRVO i CRVO	55 (26,4)	208	39 (17,0)	229	1,75 (1,10; 2,78)	0,09 (0,02; 0,17)	12 (6; 50)	TAK p<0,017

*p wartość podana przez autorów publikacji

12.1.1.3. Odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 10-14 liter

W badaniu *GENEVA* drugorzędowe punkty końcowe dotyczące BCVA obejmowały:

- odsetek oczu, które uzyskały poprawę BCVA o ≥ 14 , ≥ 13 , ≥ 12 , ≥ 11 lub ≥ 10 liter na tablicy ETDRS;
- odsetek oczu, które uniknęły utraty ≥ 15 liter w BCVA na tablicy ETDRS.

Odsetek oczu, które uzyskały ≥ 14 , ≥ 13 , ≥ 12 lub ≥ 10 liter poprawy BCVA w porównaniu z wartością początkową był istotnie statystycznie wyższy w grupie DEX w porównaniu z grupą

kontrolną przez cały okres badania (tj. do 180. dnia). Odsetek oczu, które uzyskały ≥ 11 liter poprawy BCVA w porównaniu z wartością początkową również był istotnie statystycznie wyższy w grupie DEX w porównaniu z grupą kontrolną za wyjątkiem oceny w 180. dniu.

W trakcie całego badania oczy leczone DEX 0,7 mg były mniej narażone na pogorszenie widzenia o 15 liter niż oczy leczone w grupie kontrolnej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Częstość osiągnięcia poprawy BCVA o co najmniej 10-14 liter

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS* w porównaniu z PLC
				n (%)^	N	
GEVEVA (Haller 2010)	180 dni	BRVO i CRVO	Poprawa BCVA o ≥ 14 liter	b/d (25,0)	427	TAK p=0,033
			Poprawa BCVA o ≥ 13 liter	b/d (27,0)	427	TAK p=0,039
			Poprawa BCVA o ≥ 12 liter	b/d (30,0)	427	TAK p=0,040
			Poprawa BCVA o ≥ 11 liter	b/d (32,0)	427	NIE p $\geq$ 0,05
			Poprawa BCVA o ≥ 10 liter	b/d (37,0)	427	TAK p=0,037
			Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter^^	b/d (6,0)	427	TAK p $\leq$ 0,036

^odsetki podane przez autorów publikacji, ze względu na możliwe rozbieżności odstępiono od samodzielnego obliczenia wartości n

^^ w grupie PLC pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter zgłoszono u 11% chorych

* p wartość podana przez autorów publikacji

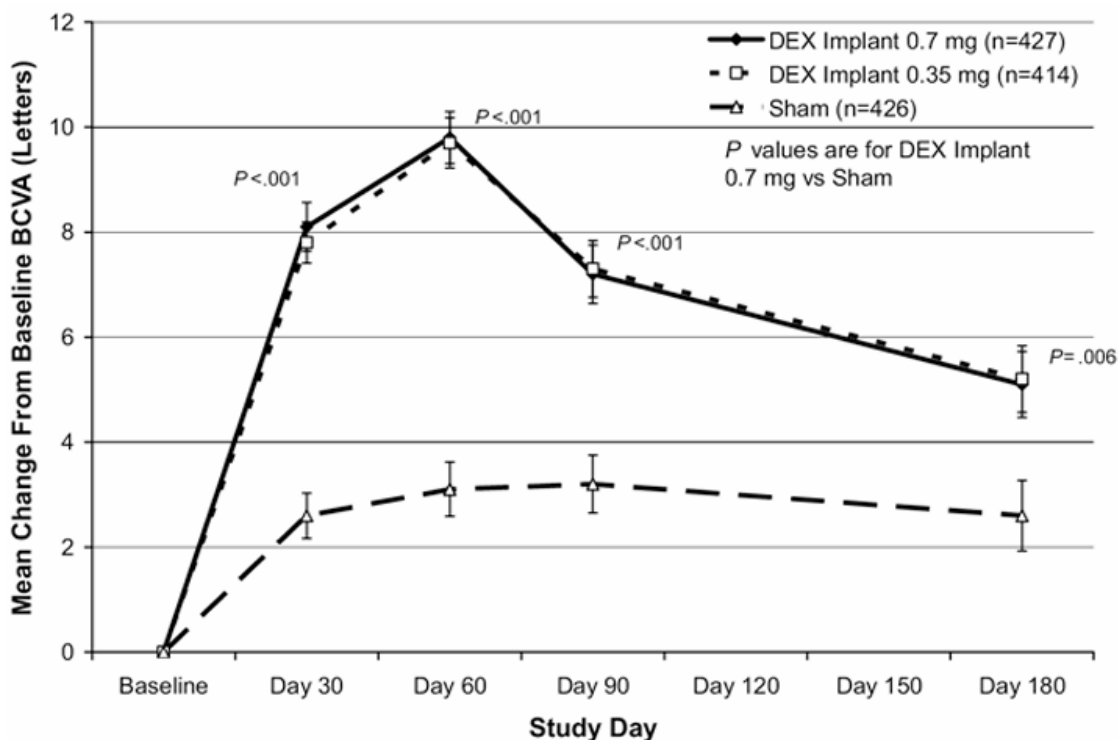
12.1.1.4. Zmiana BCVA

W czasie trwania badania GENEVA, we wszystkich punktach czasowych raportowano wyższą średnią zmianę BCVA względem wartości początkowej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść DEX 0,7 mg. Największą różnicę między grupami (ok. 7 liter) raportowano w 60. dniu okresu obserwacji.

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 13.

Średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej



Źródło: GENEVA (Haller 2010)

Słupki błędów reprezentują 95% przedział ufności

Przedstawiono p wartości dla DEX 0,7 mg vs PLC

12.1.2. Zmiany strukturalne

W badaniu GENEVA w ramach oceny zmian strukturalnych ocenie poddano zmianę CST względem wartości początkowej.

Wyniki przedstawiono poniżej.

12.1.2.1. Zmiana CST

Zmiana grubości siatkówki w polu centralnym jest markerem w ocenie odpowiedzi na leczenie. Większa redukcja świadczy o większej skuteczności leczenia.

Średnia zmiana grubości siatkówki w polu centralnym oceniana w 180. dniu obserwacji była nieistotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Zmiana CST

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	DEX		PLC		Różnica (95% CI)*	IS**
			Średnia (SD) [µm]	N	Średnia (SD) [µm]	N		
Zmiana CST względem wartości początkowej (populacja ITT)								
GEVEVA (Haller 2010)	180 dni	BRVO i CRVO	-119 (203)	427	-119 (188)	426	0,00 (-26,26; 26,26)	NIE p≥0,05

* obliczone samodzielnie

** p wartość podana przez autorów publikacji

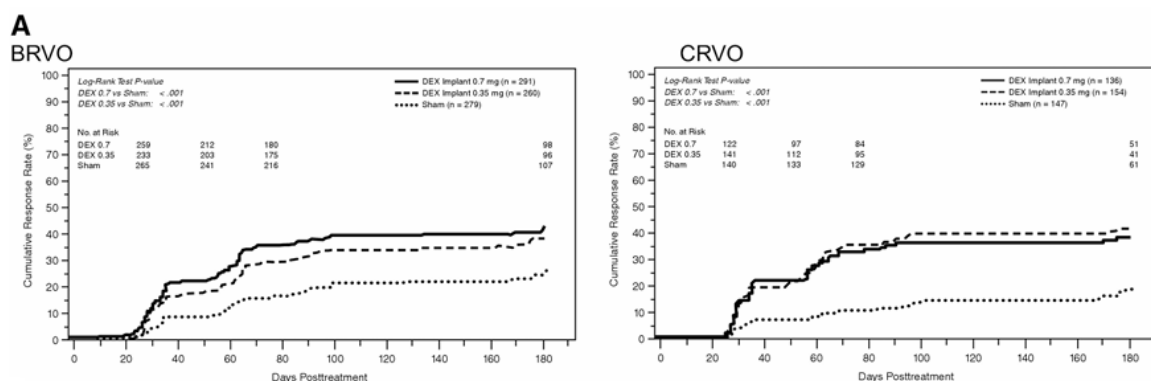
12.1.3. Analiza skuteczności w podgrupach wyróżnionych według wyjściowego typu RVO

Analizy skuteczności dla kluczowych punktów końcowych (czas do poprawy BCVA o co najmniej 15-liter oraz odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 15-liter oraz średnia zmiana BCVA w stosunku do wartości początkowej) zostały ocenione osobno dla populacji BRVO i CRVO (prospektywnie zdefiniowana analiza podgrup).

Odpowiedź na leczenie w obu podgrupach była zbieżna z odpowiedzią obserwowaną dla populacji RVO ogółem. Odpowiedź na leczenie w grupie kontrolnej była wyższa u chorych z BRVO niż u chorych z CRVO. Różnica między grupami kontrolnymi była szczególnie wyraźna w analizie średniej zmiany BCVA w stosunku do wartości początkowej (Rysunek 16).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

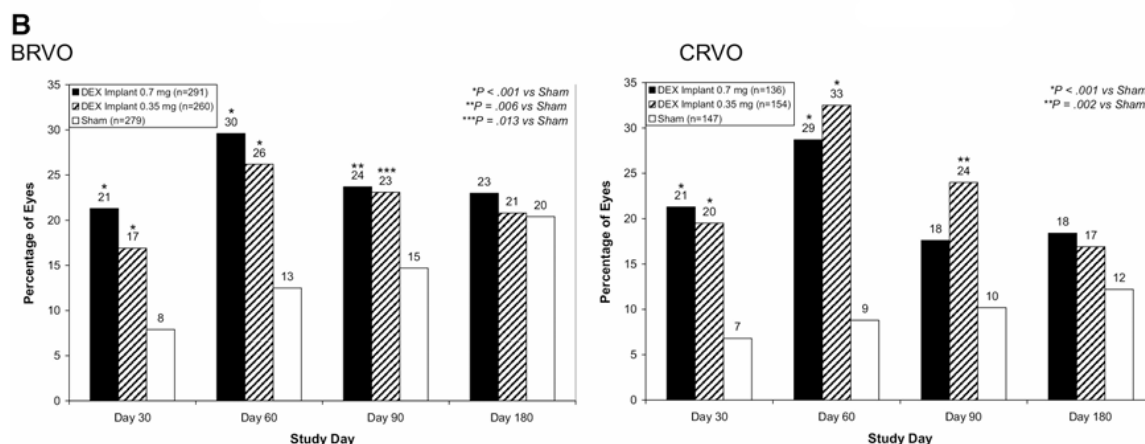
Rysunek 14.
Czas do osiągnięcia poprawy BCVA o co najmniej 15-liter w stosunku do wartości początkowej – podgrupy BRVO i CRVO



Źródło: GENEVA (Haller 2010)

Rysunek 15.

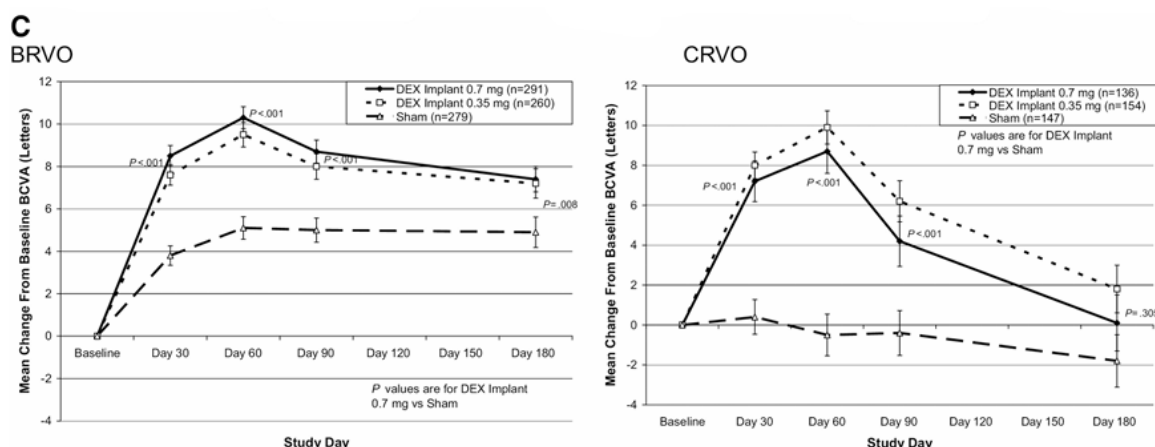
Odsetek oczu, w których uzyskano poprawę BCVA o co najmniej 15-liter w stosunku do wartości początkowej – podgrupy BRVO i CRVO



Źródło: GENEVA (Haller 2010)

Rysunek 16.

Średnia zmiana BCVA w stosunku do wartości początkowej – podgrupy BRVO i CRVO



Źródło: GENEVA (Haller 2010)

12.1.4. Analiza skuteczności w podgrupach wyróżnionych według czasu trwania ME na początku badania

Analiza *post-hoc* dla podgrup wyróżnionych na podstawie czasu trwania ME na początku badania wykazała, że odpowiedź na leczenie była często większa wśród oczu z krótszym czasem trwania ME na początku badania (≤ 90 dni) w porównaniu z dłuższym czasem trwania ME. U chorych z krótszym czasem trwania ME (ME ≤ 90 dni) obserwowano:

- w grupie PLC wyższą poprawę BCVA niż u chorych z dłuższym czasem trwania ME >90 dni;
- u chorych z BRVO wyższą poprawę BCVA niż u chorych z dłuższym czasem trwania ME >90 dni.

12.2. Wyniki badania rejestracyjnego – ocena bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa DEX w porównaniu z PLC (procedura pozorowana) w populacji chorych z niedrożnością żył siatkówki przeprowadzono na podstawie badania *GENEVA* (publikacja *Haller 2010*).

Okres obserwacji wynosił 180 dni.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane w obrębie oka (OAE).

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

12.2.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach (5,0% w grupie DEX 0,7 mg vs 5,6% w grupie kontrolnej). U jednego dodatkowego chorego w grupie pozorowanej wystąpił nawrót czerniaka (prawa pacha), który spełniał kryteria SAE jednak nie został zgłoszony przez badacza jako ciężkie zdarzenie niepożądane.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 43.
Ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	DEX 0,7 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
SAE									
GEVEVA (Haller 2010)	180 dni	BRVO i CRVO	21 (5,0)	421	25 (5,9)	423	0,84 (0,46; 1,52)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE

12.2.1. Zaburzenia w obrębie oka

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obrębie oka była znamienne statystycznie wyższa w grupie DEX w porównaniu z grupą PLC (62,9% vs 42,8%, $p < 0,001$).

Jedynymi AE, które występowały według autorów badania istotnie statystycznie częściej w grupie DEX niż w grupie pozorowanej, były: ból oka, nadciśnienie oczne i występowanie komórek w komorze przedniej oka. Według obliczeń analityków istotnie statystycznie częściej w grupie DEX występował także krwotok spojówkowy. Częstość występowania neowaskularyzacji siatkówki była istotnie statystycznie niższa w grupie implantu DEX 0,7 mg niż w grupie pozorowanej ($p = 0,032$).

Ogólny odsetek zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z oczami był podobny w 3 grupach leczenia (implant DEX 0,7 mg: 30%, leczenie pozorowane: 31%). Nie było statystycznie istotnych różnic między grupami na początku badania w jakichkolwiek parametrach życiowych lub wynikach badań fizykalnych ani nie uległy one istotnej statystycznie zmianie w czasie badania.

Zaćmę (termin zbiorczy dla zdarzeń sklasyfikowanych jako: zaćma, zaćma korowa, zaćma jądrowa lub zaćma podtorebkowa) w badanym oku raportowano u 7,3% chorych w grupie DEX 0,7 mg i 4,5% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zaćmę podtorebkową raportowano u 1,7% chorych w grupie DEX oraz u 0,7% chorych w grupie kontrolnej. U ok. 31% chorych zdarzenia niepożądane dotyczące zaćmy raportowano obustronnie. Trzech chorych (po jednym w każdej z grup) przeszło ekstrakcję zaćmy w czasie badania.

Odwarstwienie siatkówki raportowano u dwóch chorych w leczonych oczach (po jednym w grupie DEX 0,7 mg i PLC). Zdarzenie to nie wystąpiło w oczach, które nie były poddane leczeniu. Nie obserwowano różnic w częstości występowania krwotoków do ciała szklistego lub siatkówki. Nie odnotowano przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Większość przypadków nadciśnienia wewnątrzgałkowego wyleczono za pomocą miejscowych leków obniżających ciśnienie, jednak 3 oczu w grupie DEX wymagało wykonania zabiegu zmniejszającego ciśnienie. W grupie badanej odsetek chorych leczonych na IOP zwiększył się z ok. 6% do 24% do 180. dnia. badania. W grupie kontrolnej nie uległ zmianie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Zaburzenia w obrębie oka

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX 0,7 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia w obrębie oka											
GEVEVA (Haller 2010)	180 dni	BRVO i CRVO	Krwotok spojówkowy	85 (20,2)	421	63 (14,9)	423	1,45 (1,01; 2,07)	0,05 (0,002; 0,10)	NNH=20 (10; 500)	TAK^
			Ból oka	31 (7,4)	421	16 (3,8)	423	2,02 (1,09; 3,76)	0,04 (0,005; 0,07)	NNH=25 (14; 200)	TAK^ p=0,023
			Zaćma ³³	31 (7,4) ³⁴	421	19 (4,5)	423	1,69 (0,94; 3,04)	0,03 (-0,003; 0,06)	n/d	NIE p=0,079
			Przekrwienie spojówek	28 (6,7)	421	20 (4,7)	423	1,44 (0,80; 2,59)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
			Makulopatia	19 (4,5)	421	23 (5,4)	423	0,82 (0,44; 1,53)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
			IOP	17 (4,0)	421	3 (0,7)	423	5,89 (1,71; 20,25)	0,03 (0,01; 0,05)	NNH=33 (20; 100)	TAK p=0,002
			Męty w ciele szklistym	13 (3,1)	421	6 (1,4)	423	2,21 (0,83; 5,88)	0,02 (-0,003; 0,04)	n/d	NIE
			Odwartwienie ciała szklanego	12 (2,9)	421	8 (1,9)	423	1,52 (0,62; 3,76)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			Krwotok siatkówkowy	12 (2,9)	421	10 (2,4)	423	1,21 (0,52; 2,84)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

³³ Obejmuje zdarzenia niepożądane sklasyfikowane jako zaćma, zaćma korowa, zaćma jądrowa lub zaćma podtorebkowa

³⁴ W publikacji podano 7,3%, różnica wynika prawdopodobnie z różnych wartości N dla grupy DEX i PLC podanych przez autorów publikacji w jej treści oraz w tabeli podsumowującej wyniki

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX 0,7 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
			Odczuwanie obecności ciała obcego w oku	11 (2,6)	421	11 (2,6)	423	1,00 (0,43; 2,34)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			Krwotok do ciała szklanego	10 (2,4)	421	12 (2,8)	423	0,83 (0,36; 1,95)	-0,005 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
			Wysięk siatkówkowy	10 (2,4)	421	14 (3,3)	423	0,71 (0,31; 1,62)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
			Obrzęk spojówek	9 (2,1)	421	7 (1,7)	423	1,30 (0,48; 3,52)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Zaćma podtorebkowa	7 (1,7)	421	3 (0,7)	423	2,37 (0,61; 9,22)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Zmniejszona ostrość widzenia	7 (1,7)	421	9 (2,1)	423	0,78 (0,29; 2,11)	-0,005 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			Komórki w komorze przedniej	5 (1,2)	421	0 (0,0)	423	<i>Peto</i> OR=7,50 (1,29; 43,45)	0,01 (0,001; 0,02)	NNH=100 (50; 1 000)	TAK p=0,007
			Neowaskularyzacja siatkówki	3 (0,7)	421	11 (2,6)	423	0,27 (0,07; 0,97)	-0,02 (-0,04; -0,002)	NNT=50 (25; 500)	TAK p=0,032
			Odwartwienie siatkówki	1 (0,2)	421	1 (0,2)	423	1,00 (0,06; 16,12)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Zapalenie wnętrza gałki ocznej	0 (0,0)	421	0 (0,0)	423	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,00)	n/d	NIE

*p wartość podana przez autorów publikacji

^autorzy publikacji wskazali brak istotności statystycznej, w przypadku bólu oka p-wartość podano prawdopodobnie to grupy DEX 0,35, w przypadku krwotoku spojówkowego przyczyna rozbieżności nieznana

12.3. Długookresowe wyniki badania rejestracyjnego

Długoterminowe wyniki dla skuteczności leczenia DEX w porównaniu do PLC w analizowanej populacji chorych przedstawiono na podstawie publikacji *Haller 2011*.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- BCVA;
- zmiany strukturalne;
- IOP.

Do badania włączono 1 256 chorych, którzy na początku otrzymali iniekcję implantu DEX 0,7 mg (N=421 chorych), DEX 0,35 mg (N=412 chorych) oraz leczenie pozorowane (N=423 chorych). Wszyscy chorzy, którzy ukończyli randomizowaną część badania kwalifikowali się do leczenia implantem DEX 0,7 mg w 180. dniu, jeśli BCVA wynosiła 84 litery (20/20) lub CST >250 μ m w centralnym 1 mm polu płamki mierzonym za pomocą OCT3.

W 180. dniu łącznie 1 196 chorych ukończyło randomizowaną część badania, natomiast 997 chorych otrzymało otwarte leczenie implantem DEX 0,7 mg.

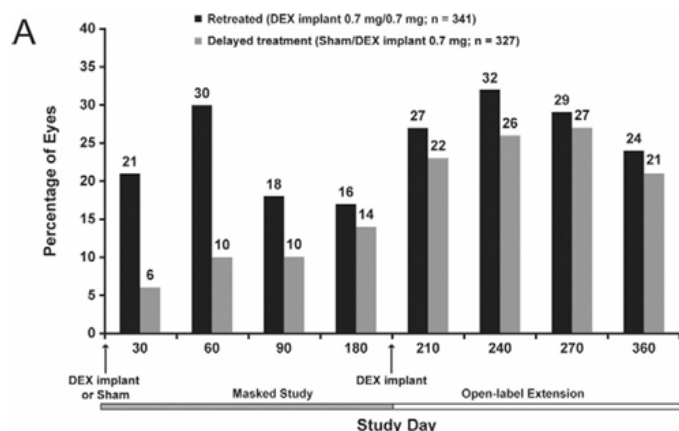
Okres obserwacji otwartego przedłużenia badania wynosił 6 miesięcy.

12.3.1. BCVA

W okresie otwartego przedłużenia badania odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 15-liter wynosił 32% w grupie DEX 0,7 mg → DEX 0,7 mg. Natomiast odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 10-liter wynosił 55% w grupie DEX 0,7 mg → DEX 0,7 mg. Odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa ostrości wzroku o co najmniej 15 liter, odsetek chorych, u których nastąpiło co najmniej 15-literowe pogorszenie BCVA po drugim zabiegu z zastosowaniem implantu DEX 0,7 mg były porównywalne do wartości obserwowanych po pierwszej iniekcji.

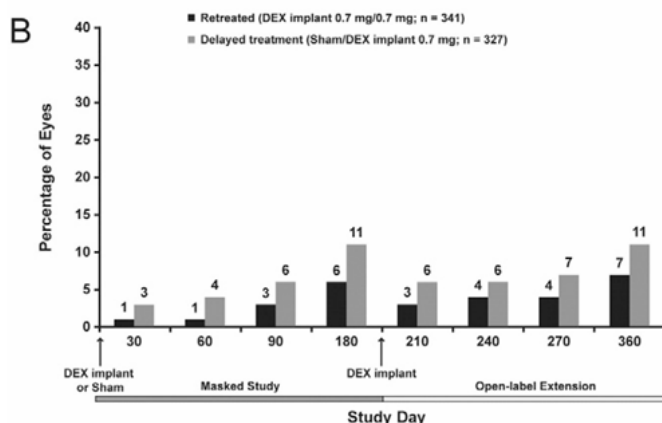
Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresach.

Rysunek 17.
Odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 15-liter



Źródło: GENEVA (Haller 2011)

Rysunek 18.
Odsetek oczu, które wykazały 15-literowe pogorszenie BCVA

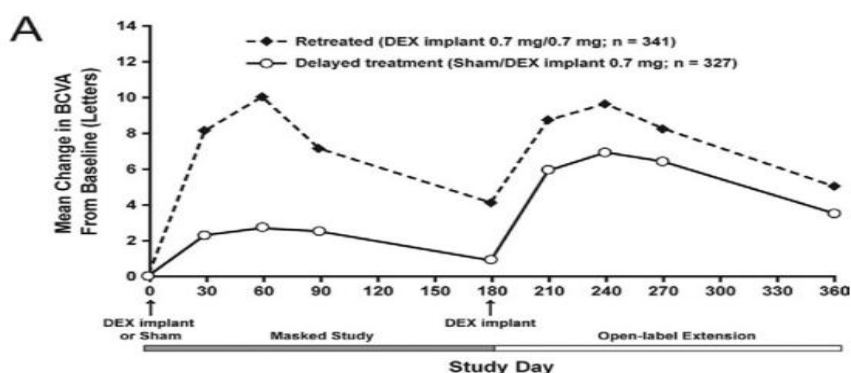


Źródło: GENEVA (Haller 2011)

Średnia zmiana wartości BCVA w populacji RVO po drugim zabiegu z zastosowaniem implantu DEX 0,7 mg była porównywalna do wartości obserwowanej po pierwszej iniekcji. Zbieżne wyniki obserwowano również w podgrupach BRVO i CRVO. Szczytowa poprawa średniej wartości BCVA wynosiła około 10 liter i występowała 60 dni po każdej iniekcji DEX 0,7 mg (dzień 0. oraz dzień 180.).

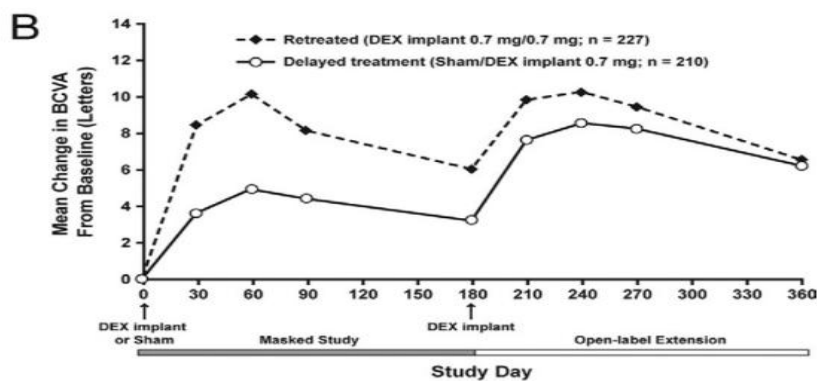
Szczegóły przedstawiono na poniższych wykresach.

Rysunek 19.
Średnia zmiana BCVA – populacja RVO



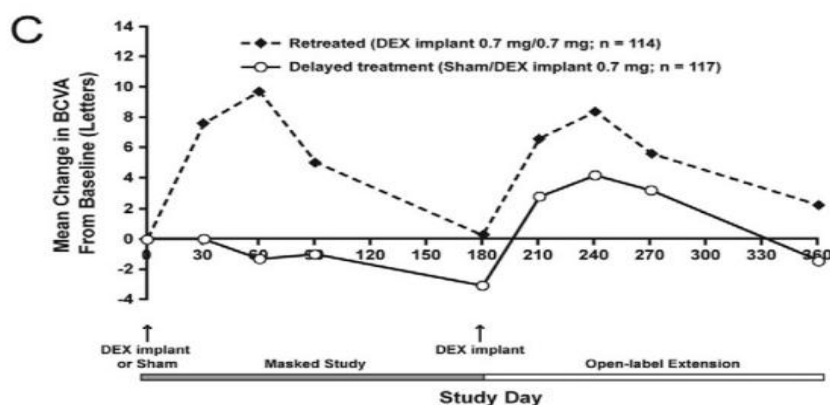
Źródło: GENEVA (Haller 2011)

Rysunek 20.
Średnia zmiana BCVA – populacja BRVO



Źródło: GENEVA (Haller 2011)

Rysunek 21.
Średnia zmiana BCVA – populacja CRVO



Źródło: GENEVA (Haller 2011)

12.3.2. Zmiany strukturalne

Drugie wstrzyknięcie implantu DEX 0,7 mg u chorych, którzy zakwalifikowali się do ponownego leczenia zmniejszyło CST podobnie jak pierwsze wstrzyknięcie. Poprawa CST po drugim podaniu implantu DEX 0,7 mg była porównywalna do obserwowanej po pierwszej iniekcji.

Po 90 dniach od podania drugiego implantu w okresie otwartego przedłużenia badania średnia (SD) wartość CST uległa zmniejszeniu względem wartości początkowej (dzień 180.) w grupie DEX 0,7 mg → DEX 0,7 mg i wynosiła 263 (217) μm .

12.3.3. IOP

Wzrost ciśnienia wewnątrz gałkowego był najczęściej obserwowany w badanych oczach 60 dni po podaniu implantu DEX.

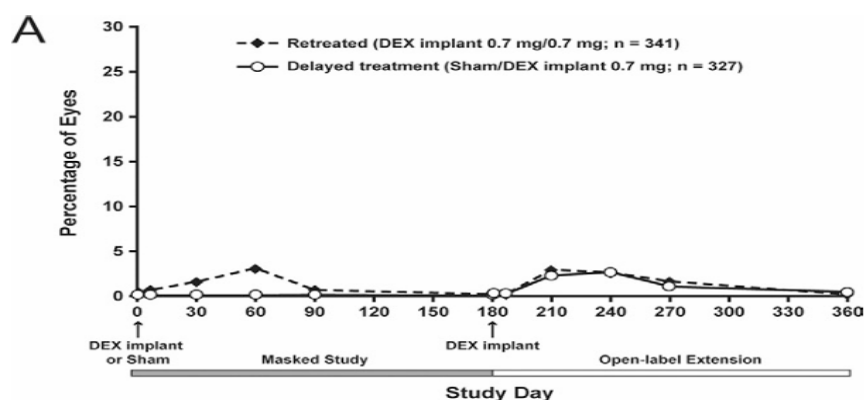
W grupie DEX 0,7 mg → DEX 0,7 mg wzrost IOP o ≥ 10 mmHg w stosunku do wartości początkowej (dzień 0.) zaobserwowano w 12,6% badanych oczu po 60 dniach od pierwszego wstrzyknięcia implantu DEX i w 15,4% badanych oczu po 60 dniach od drugiego wstrzyknięcia implantu DEX (dzień 180.). Ogółem, u 32,8% badanych oczu w grupie DEX 0,7 mg → DEX 0,7 mg zgłoszono wzrost IOP o co najmniej 10 mmHg w stosunku do wartości początkowej w całym 12-sto miesięcznym okresie obserwacji badania.

W grupie DEX 0,7 mg → DEX 0,7 mg wzrost IOP o ≥ 25 mmHg po ponownym podaniu DEX 0,7 mg w dniu 180. zgłoszono u mniej niż 20% chorych, natomiast wzrost IOP o ≥ 35 mmHg u mniej niż 5% chorych.

W prawie wszystkich przypadkach wzrost IOP ustąpił w okresie do 180 dni po leczeniu implantem DEX, a większość przypadków wzrostu IOP udało się skutecznie kontrolować za pomocą obserwacji lub miejscowych leków obniżających IOP.

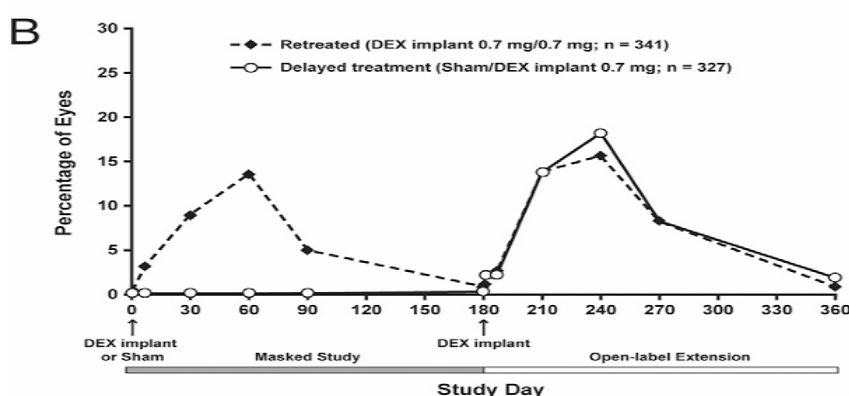
Szczegóły przedstawiono na poniższych wykresach.

Rysunek 22.
Odsetek oczu, w których raportowano wzrost IOP ≥ 35 mmHg



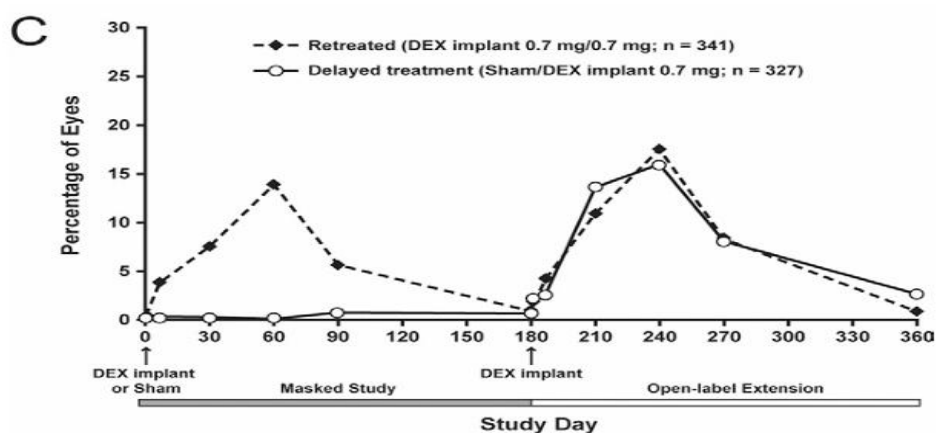
Źródło: GENEVA (Haller 2011)

Rysunek 23.
Odsetek oczu, w których raportowano wzrost IOP ≥ 25 mmHg



Źródło: GENEVA (Haller 2011)

Rysunek 24.
Odsetek oczu, w których raportowano wzrost IOP ≥ 10 mmHg



Źródło: GENEVA (Haller 2011)

12.4. Rzeczywista praktyka kliniczna – badania uwzględnione w ramach uzupełnienia AKL³⁵

12.4.1. Charakterystyka badań

Tabela 45.
Charakterystyka badań RWE – metodyka (uzupełnienie AKL)

Nazwa badania	Metodyka	N ³⁶	N iniekcji DEX	OBS	Ocena wiarygodności	Podtyp RVO	Laser ³⁷
<i>Augustin 2014</i>	Retrospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o*	87	2-4	3-6 mies. po ostatnim podaniu DEX**	IHE: 16/18 (dane nie zbierane prospektywnie, brak informacji, że chorych włączano kolejno)	RVO: N=87 BRVO: N=46 CRVO: N=41	Tak RVO: n=9 BRVO: n=6 CRVO: n=3
<i>Battaglia Parodi 2017</i>	Prospektywne, otwarte, jednoramienne, bez randomizacji, interwencyjna seria przypadków Klasyfikacja AOTMiT: n/o*	30	Średnia (SD): 2,07 (0,8)	12 mies.	IHE: 16/18 (brak informacji, na temat liczby ośrodków; brak informacji, że chorych włączano kolejno)	CRVO: N=30	Tak CRVO (nie-dokrwienne): n=1
<i>Bezatis 2013</i>	Retrospektywne, kliniczna seria przypadków, jednoramienne	102	1-2	6 mies.	IHE: 16/18 (dane nie zbierane prospektywnie, brak informacji, że	RVO: N=102 BRVO: N=54	Tak RVO: n=13

³⁵ W niniejszym rozdziale zaprezentowano charakterystykę oraz wyniki pochodzące z badań RWE (w tym badań, w których ponowne podanie DEX stosowano w odstępach co ≥ 4 mies.), uwzględnionych w ramach uzupełnień w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.37.2025.11.MR z dnia 12 czerwca 2025 r.

³⁶ Liczba chorych w badaniu

³⁷ Stosowanie fotokoagulacji jako leczenia wspomagającego w czasie leczenia DEX

Nazwa badania	Metodyka	N ³⁶	N iniekcji DEX	OBS	Ocena wiarygodności	Podtyp RVO	Laser ³⁷
	Klasyfikacja AOTMiT: n/o*				chorych włączano kolejno)	CRVO: N=48	BRVO: n=6 CRVO: n=7
<i>Blanc 2018</i>	Retrospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o*	66	Mediana (zakres): 5 (1; 10)	36 mies.	IHE: 16/18 (dane nie zbierane prospektywnie, brak informacji, że chorych włączano kolejno)	RVO: N=66 BRVO: N=27 CRVO: N=39	Tak RVO: n=42
<i>Coscas 2014</i>	Retrospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o*	128	1-3	12 mies.	IHE: 16/18 (dane nie zbierane prospektywnie, brak informacji, że chorych włączano kolejno)	RVO: N=128 BRVO: N=58 CRVO: N=70	b/d
<i>Maggio 2014</i>	Retrospektywne, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o*	43	Średnia (zakres): 2 (1; 4)	≥12 mies. (średnia 14 mies.)	IHE: 16/18 (dane nie zbierane prospektywnie, brak informacji, na temat liczby ośrodków)	RVO: N=43 BRVO: N=20 CRVO/ HRVO: N=23	Tak RVO: n=18 BRVO: n=6 CRVO: n=10 HRVO: n=2
<i>Nicula 2020</i>	Retrospektywne, bez randomizacji, na podstawie dokumentacji medycznej chorych, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o*	36	1	~12 mies. (48 tyg.)	IHE: 16/18 (dane nie zbierane prospektywnie, dane z jednego ośrodka)	RVO: N=36 BRVO: N=12 CRVO: N=24	Tak RVO: n=4 BRVO: n=1 CRVO: n=3
<i>Parodi 2015</i>	Prospektywne, otwarte, jednoramienne, bez randomizacji, seria przypadków, badanie interwencyjne Klasyfikacja AOTMiT: n/o*	29	Średnia CRVO: 2,8 BRVO: 2	12 mies.	IHE: 17/18 (brak informacji, na temat liczby ośrodków)	RVO: N=29 BRVO: N=14 CRVO: N=15	Tak RVO: n=7 BRVO: n=2 CRVO: n=5
<i>Pommier 2016</i>	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe	94	Średnia (zakres): 2,6 (1; 6)	Średnia 26,3 mies.	IHE: 16/18 (dane nie zbierane prospektywnie, brak informacji, że chorych włączano kolejno)	RVO: N=94 BRVO: N=51 CRVO: N=43	b/d

Nazwa badania	Metodyka	N ³⁶	N iniekcji DEX	OBS	Ocena wiarygodności	Podtyp RVO	Laser ³⁷
	Klasyfikacja AOTMiT: n/o*						
<i>Simsek 2018</i>	Prospektywne, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o*	71	2	8 mies. [^]	IHE: 16/18 (brak informacji, że chorych włączano kolejno, brak informacji, na temat liczby ośrodków)	RVO: N=71 BRVO: N=40 CRVO: N=31	b/d
<i>Vural 2019</i>	Retrospektywne, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o*	25	Średnia (zakres): 2,6 (1; 6)	Średnia 14,6 mies.	IHE: 15/18 (dane nie zbierane prospektywnie, brak informacji, że chorych włączano kolejno, brak informacji, na temat liczby ośrodków)	RVO: N=25 BRVO: N=13 CRVO: N=12	b/d

*w klasyfikacji AOTMiT nie wyszczególniono jednoramienne badania obserwacyjnego

** w badaniu okres obserwacji wynosił 3-6 mies. po każdym podaniu implantu, włączono chorych po 2. (87 chorych, 100%), 3. (17 z 87 chorych, 19,5%) i 4. implantach (3 z 87 chorych, 3,4%)

[^]nie podano dokładnego okresu obserwacji, okres 8 mies. dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa po podaniu dwóch implantów DEX

Tabela 46.

Charakterystyka badań RWE – populacja (uzupełnienie AKL)

Badanie	Terapia i liczba chorych w grupie ³⁸	Wiek, średnia (SD)	Płeć, n (%)	BCVA, średnia (SD) [logMAR]	Grubość siatkówki ³⁹ , średnia (SD) [μm]	IOP, Średnia (SD) [mmHg]	Wcześniejsza terapia, n (%)	Czas trwania choroby
<i>Augustin 2014</i>	DEX 0,7 mg (N=87)	Ogółem: 68 (zakres: 47; 86)	M: 58 (66,7)	Liczba liter ETDRS: RVO: 51 BRVO: 59	<u>CRT</u> RVO: 594,76 (217,87)	15,3 (74)	RVO: Wcześniej leczeni: 46 (52,9)	Mediana: 99 dni (N=58)

³⁸ Liczba chorych odpowiadała liczbie leczonych oczu

³⁹ W badaniach oceniano centralną grubość siatkówki (CRT), centralną grubość podpoła (CST), centralną grubość plamki (CMT), centralną grubość dołka środkowego siatkówki (CFT)

Badanie	Terapia i liczba chorych w grupie ³⁸	Wiek, średnia (SD)	Płeć, n (%)	BCVA, średnia (SD) [logMAR]	Grubość siatkówki ³⁹ , średnia (SD) [µm]	IOP, Średnia (SD) [mmHg]	Wcześniejsza terapia, n (%)	Czas trwania choroby
			K: 29 (33,3)	CRVO: 43	BRVO: 542,45 (198,54) CRVO: 653,24 (26,41)		BEW: 39 (84,8) ITA: 16 (34,8) RAN: 2 (4,3) Inne: 7 (15,2)	
<i>Battaglia Parodi 2017</i>	DEX 0,7 mg (N=30)	59,5 (14,5)	b/d	0,85 (0,6; 1)*	CMT: 624 (500; 721)*	n/d	Chorzy wcześniej nieleczeni	Średnia (SD): 17 (5) mies. dla CRVO oraz 9,8 (4) mies. dla ME
<i>Bezatis 2013</i>	DEX 0,7 mg (N=102)	Ogółem: b/d BRVO: 68,5 (10,3) CRVO: 65,9 (11,9)	M: 45 (44,1) K: 57 (55,9)	RVO: b/d BRVO: 0,6 (0,25) CRVO: 0,7 (0,20)	<u>CRT</u> RVO: b/d BRVO: 474 (192) CRVO: 973 (350)	n/d	b/d	Mediana: CRVO: 42,40 tyg. BRVO: 24 tyg.
<i>Blanc 2018[^]</i>	DEX 0,7 mg ogółem N=66 chorzy bez zmiany leczenia N=50	Chorzy bez zmiany leczenia: 72,0 (65,0; 82,0)**	Chorzy bez zmiany leczenia: M: 23 (46,0) K: 27 (54,0)	Chorzy bez zmiany leczenia: Liczba liter ETDRS: 50,0 (20,0; 65,0)**	Chorzy bez zmiany leczenia: <u>CRT</u> 518,5 (432,0; 641,0)**	b/d	Chorzy wcześniej nieleczeni	b/d
<i>Coscas 2014</i>	DEX 0,7 mg (N=128)	65,8 (12,9)	M: 75 (58,6) K: 53 (41,4)	RVO: 0,42 (0,32) BRVO: 0,44 (0,27) CRVO: 0,41 (0,36)	<u>CMT</u> RVO: b/d BRVO: 507,5 (158,0) CRVO: 629,4 (191,2)	b/d	Wcześniej leczeni: 68 (53,1) anty-VEGF: 39 (30,2) laser: 9 (7,0) laser+ anty-VEGF: 8 (6,2) inny steroid: 10 (7,8)	Czas trwania ME <6 mies. u 62 (48,4%) chorych

Badanie	Terapia i liczba chorych w grupie ³⁸	Wiek, średnia (SD)	Płeć, n (%)	BCVA, średnia (SD) [logMAR]	Grubość siatkówki ³⁹ , średnia (SD) [µm]	IOP, Średnia (SD) [mmHg]	Wcześniejsza terapia, n (%)	Czas trwania choroby
<i>Maggio 2014</i>	DEX 0,7 mg (N=43)	68 (12)	M: 19 (44,2) K: 24 (55,8)	RVO: 0,73 (0,43) BRVO: 0,64 (0,34) CRVO/HRVO: 0,82 (0,49)	<u>CMT</u> RVO: 707 (187) BRVO: 654 (170) CRVO/HRVO: 752 (193)	b/d	Chorzy wcześniej nieleczeni	<10 tyg. ⁴⁰
<i>Nicula 2020</i>	DEX 0,7 mg (N=36)	59,33 (15,74)	M: 22 (61,1) K: 14 (38,9)	RVO: b/d BRVO: 0,42 (0,23) CRVO: 0,72 (0,16)	<u>CFT</u> RVO: b/d BRVO: 430,25 (100,5) CRVO: 504,38 (112,91)	b/d	Chorzy wcześniej nieleczeni	ME <3 mies.
<i>Parodi 2015</i>	DEX 0,7 mg (N=29)	67 (8)	b/d	Liczba liter ETDRS: RVO: b/d BRVO: 48 (29; 70)*** CRVO: 10 (1; 19)***	<u>CFT</u> RVO: b/d BRVO: 459 (427;664)*** CRVO: 749 (665; 897)***	b/d	Chorzy wcześniej nieleczeni	Średnia: 18,5 mies. dla RVO oraz 12,8 mies. dla ME
<i>Pommier 2016</i>	DEX 0,7 mg (N=94)	72,1 (10,4)	M: 47 (50,0) K: 47 (50,0)	Liczba liter ETDRS: 41,9 (20,3)	<u>CRT</u> 687,8 (226,8)	b/d	55,3% chorych nieleczonych	Średnia (SD): 9,03 (12,22) mies. dla ME

⁴⁰ Kryterium wykluczenia z badania stanowił czas trwania choroby przekraczający 10 tygodni

Badanie	Terapia i liczba chorych w grupie ³⁸	Wiek, średnia (SD)	Płeć, n (%)	BCVA, średnia (SD) [logMAR]	Grubość siatkówki ³⁹ , średnia (SD) [μm]	IOP, Średnia (SD) [mmHg]	Wcześniejsza terapia, n (%)	Czas trwania choroby
<i>Simsek 2018</i>	DEX 0,7 mg (N=71)	Ogółem: b/d BRVO: 62,22 (10,00) CRVO: 64,35 (10,52)	M: 31 (43,7) K: 40 (56,3)	BRVO: 1,11 (0,61) CRVO: 1,67 (0,70)	<u>CFT</u> BRVO: 570,65 (172,01) CRVO: 723,70 (204,39)	BRVO: 14,89 (0,77) CRVO: 14,67 (0,61)	Chorzy wcześniej nieleczeni	b/d
<i>Vural 2019</i>	DEX 0,7 mg (N=25)	59,5 (13,3)	M: 15 (60,0) K: 10 (40,0)	0,72 (0,50)	<u>CFT</u> b/d	13,60 (2,59)	Chorzy wcześniej nieleczeni	b/d

*mediana (zakres)

**mediana (IQR)

***mediana (95% CI)

^w analizie uwzględniono grupę stosującą wyłącznie DEX, odstąpiono od prezentowania wyników dla grupy DEX → anty-VEGF

Tabela 47.

Charakterystyka badań RWE – punkty końcowe (uzupełnienie AKL)

Nazwa badania	BCVA	Zmiany strukturalne	IOP
<i>Augustin 2014</i>	BCVA stanowiło drugorzędowy punkt końcowy oceniany w okresie 7-12 tyg. po wstrzyknięciu implantu.	Ocena CRT za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej.	IOP oceniono w ramach analizy bezpieczeństwa.
<i>Battaglia Parodi 2017</i>	Głównym punktem końcowym oceny skuteczności było zarejestrowanie zmian w zewnętrznych warstwach siatkówki podczas badania przeprowadzonego 12 miesięcy po wszczepieniu implantu. W badaniu oceniano zmianę BCVA i CMT.		Nie oceniano.
<i>Bezatis 2013</i>	BCVA mierzona przy użyciu ETDRS, biomikroskopii za pomocą lampy szczelinowej, badanie dna oka po rozszerzeniu źrenicy oraz SD-OCT.	CRT mierzono za pomocą SD-OC i zdefiniowano jako odległość między wewnętrzną granicą siatkówki (wewnętrzna błona ograniczająca) a zewnętrzną granicą siatkówki (zewnętrzna granica fotoreceptorów).	Nie oceniano

Nazwa badania	BCVA	Zmiany strukturalne	IOP
<i>Blanc 2018</i>	BCVA mierzono przy użyciu SD-OCT w każdym punkcie czasowym w porównaniu z wartościami początkowymi.	CRT mierzono przy użyciu SD-OCT w każdym punkcie czasowym w porównaniu z wartościami początkowymi.	IOP oceniono w ramach analizy bezpieczeństwa.
<i>Coscas 2014</i>	Oceniono poprawę ostrości wzroku w stosunku do wartości początkowej, odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa o 15 liter po co najmniej 2 wstrzyknięciach DEX.	Oceniono CMT po co najmniej 2 wstrzyknięciach DEX.	IOP oceniono w ramach analizy bezpieczeństwa.
<i>Maggio 2014</i>	Oceniono poprawę BCVA w stosunku do wartości początkowej w całym okresie obserwacji. Drugorzędowymi punktami końcowymi była liczba oczu, które uzyskały poprawę o ≥ 3 linie w stosunku do wartości początkowej w czasie 3 mies. od każdego wstrzyknięcia.	Oceniono poprawę CMT w stosunku do wartości początkowej w całym okresie obserwacji.	IOP oceniono w ramach analizy bezpieczeństwa.
<i>Nicula 2020</i>	BCVA oceniono przy użyciu tablicy projekcyjnej z odległości 5 m, badaniu biomikroskopowemu za pomocą lampy szczelinowej, badaniu dna oka przy użyciu soczewki o mocy +90 dioptrii i soczewki kontaktowej z trzema zwierciadłami.	OCT została wykorzystana do pomiaru grubości centralnej plamki żółtej (CFT), którą zdefiniowano jako średnią grubość siatkówki neurosensorycznej w centralnym obszarze o średnicy 1 mm i obliczono za pomocą oprogramowania do mapowania OCT dostarczonego wraz z urządzeniem.	IOP mierzono za pomocą tonometru aplanacyjnego oraz fotografii dna oka w kolorze.
<i>Parodi 2015</i>	Średnia zmiana wyniku liter ETDRS podczas badania po 12 miesiącach była pierwszorzędnym punktem końcowym badania.	Średnia zmiana CFT w czasie badania była dodatkowym punktem końcowym.	Nie oceniano
<i>Pommier 2016</i>	Funkcjonalnym punktem końcowym była poprawa BCVA o co najmniej 15 liter podczas wizyt przed każdym podaniem i 3 miesiące po podaniu w porównaniu z wizytą początkową. Oceniono również odsetek oczu, które osiągnęły poprawę ≥ 15 liter po każdym podaniu w porównaniu z początkową wartością BCVA oraz odsetek oczu, w których osiągnięto poprawę o co najmniej 15 liter (co najmniej 10 i co najmniej 5) niezależnie od liczby podań w okresie obserwacji.	Punktem końcowym anatomicznym była zmiana CRT, oceniana podczas wizyty początkowej, wizyt poprzedzających każde podanie oraz wizyt 3 miesiące po każdym podaniu.	IOP oceniono w ramach analizy bezpieczeństwa.

Nazwa badania	BCVA	Zmiany strukturalne	IOP
<i>Simsek 2018</i>	Oceniono BCVA jako wskaźnik funkcjonalny.	Oceniono CFT jako wskaźnik anatomiczny.	IOP oceniono w ramach analizy bezpieczeństwa.
<i>Vural 2019</i>	Podczas wszystkich wizyt przeprowadzano kontrolne badania okulistyczne, w tym badanie BCVA z użyciem skali ETDRS, szczegółowe badanie biomikroskopowe dna oka, tonometrię i badanie OCT.	Grubość plamki żółtej mierzono za pomocą TD-OCT podczas każdej wizyty. Szczegółowe oceny plamki żółtej przeprowadzono za pomocą SD-OCT na początku badania i podczas badania końcowego.	IOP mierzono z wykorzystaniem tonometru aplanacyjnego Goldmanna.

12.4.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

Implant DEX wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu ME związanego z RVO. Powtarzane iniekcje prowadziły do istotnej statystycznie poprawy zarówno wyników anatomicznych (CFT, CRT, CMT), jak i funkcjonalnych (BCVA). Wykazano, że skuteczność DEX może ulegać zmniejszeniu z czasem, dlatego też u części chorych korzystne może być podanie DEX po czasie krótszym niż zalecane 6 miesięcy.

Implant DEX był również dobrze tolerowany, wartości IOP zarówno po pierwszym, jak i drugim podaniu implantu nie przekroczyły średniej wartości 17 mmHg. Natomiast IOP ≥ 25 mmHg raportowano maksymalnie u ok. 28% chorych. Warto zaznaczyć, że wzrost IOP był przejściowy i łatwo kontrolowany leczeniem farmakologicznym.

Szczegóły przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

12.4.2.1. BCVA

Tabela 48.
Średnia wartość BCVA – badania RWE (uzupełnienie AKL)

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS*
				Średnia (SD)	N	
<i>Augustin 2014</i> (retrospektywne)	≥ 6 mies.**	RVO	Wartość BCVA u chorych z BCVA na początku badania < 55 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]	55,91 (14,77)	36	b/d
		RVO	Wartość BCVA u chorych z BCVA na początku badania ≥ 55 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]	63,32 (17,74)	41	b/d
<i>Pommier 2016</i> (retrospektywne)	Średnia 26,3 mies.	RVO	Wartość BCVA po 6 podaniu implantu [liczba liter na tablicy EDTRS]	62,1 (25,4)	94	b/d
<i>Coscas 2014</i> (retrospektywne)	12 mies.	RVO – ogółem	Wartość BCVA [logMAR]	0,48 (0,38)	128	NIE $p=0,13$
		RVO – chorzy uprzednio nieleczeni		0,38 (0,28)	60	b/d
		RVO – chorzy uprzednio leczeni		0,54 (0,35)	68	b/d
		BRVO		0,48 (0,27)	58	NIE $p=0,24$

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy		DEX		IS*
					Średnia (SD)	N	
		CRVO			0,489 (0,46)	70	NIE p=0,14
<i>Maggio 2014</i> (retrospektywne)	≥12 mies.	RVO			0,57 (0,5)	43	b/d
<i>Nicula 2020</i> (retrospektywne)	6 mies.	BRVO			0,22 (0,22)	12	TAK p<0,0001
		CRVO			0,33 (0,24)	24	TAK p<0,0001
	12 mies.	BRVO			0,21 (0,23)	12	TAK p<0,0001
		CRVO			0,31 (0,23)	24	TAK p<0,0001
<i>Simsek 2018</i> (prospektywne)	8 mies. [^]	BRVO	Wartość BCVA [logMAR]	4 mies. po 1. podaniu DEX	0,96 (0,70)	40	TAK p<0,001
		CRVO			1,30 (0,66)	31	
		BRVO		4 mies. po 2. podaniu DEX	0,97 (0,50)	40	
		CRVO			1,51 (0,71)	31	

*wartość podana przez autorów publikacji, różnica w porównaniu z wartością początkową

**w badaniu okres obserwacji wynosił 3-6 mies. po każdym podaniu implantu, włączono chorych po 2. (87 chorych, 100%), 3. (17 z 87 chorych, 19,5%) i 4. implantach (3 z 87 chorych, 3,4%)

[^]nie podano dokładnego okresu obserwacji, okres 8 mies. dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa po podaniu dwóch implantów DEX

Tabela 49.

Mediana wartości BCVA – badania RWE (uzupełnienie AKL)

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy		DEX		IS
					Mediana (95% CI)	N	
<i>Battaglia Parodi 2017</i> (prospektywne)	12 mies.	CRVO	Wartość BCVA [logMAR]		0,45 (0,3; 0,78)	30	TAK p=0,0001*
<i>Bezatis 2013</i> (retrospektywne)	6 mies.	BRVO			0,45 (b/d)	54	TAK p<0,001*
		CRVO			0,52 (b/d)	48	TAK p<0,001*
<i>Blanc 2018</i> (retrospektywne)	36 mies.	RVO	Końcowa wartość BCVA [liczba liter na tablicy EDTRS]		60,0 (30,0; 75,0)**	50	NIE p=0,364*
			Wartość BCVA po podaniu kolejnych implantów DEX [liczba liter na tablicy EDTRS]	1 [^]	67,5 (50,0; 78,0)**	66	TAK p<0,001 ^{^^}
				2 [^]	65,0 (50,0; 77,0)**	62	TAK p<0,001 ^{^^}
				3 [^]	65,0 (45,0; 75,0)**	60	TAK p<0,001 ^{^^}
				4 [^]	60,0 (35,0; 75,0)**	48	TAK p<0,001 ^{^^}

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy		DEX		IS
					Mediana (95% CI)	N	
				5^	58,5 (40,0; 77,0)**	38	TAK p<0,001^^
				6^	60,0 (30,0; 77,0)**	26	NIE p=0,164^^
				7^	60,0 (25,0; 70,0)**	17	NIE p=0,830^^
				8^	70,0 (35,0; 77,0)**	9	TAK p=0,020^^
				9^	82,0 (77,0; 85,0)**	3	NIE p=0,165^^
				10^	79,5 (77,0; 82,0)**	2	NIE p=0,180^^
Parodi 2015 (prospektywne)	12 mies.	BRVO	Wartość BCVA [liczba liter na tablicy EDTRS]	62 (39; 79)	14	TAK p=0,006*	
		CRVO		37 (9; 39)	15	TAK p=0,002*	

*wartość podana przez autorów publikacji, różnica w porównaniu z wartością początkową

**mediana (IQR)

[^]liczba podanych implantów

^{^^}wartość podana przez autorów publikacji, różnica w porównaniu z wartością przed podaniem implantu

Tabela 50.

Średnia zmiana BCVA – badania RWE (uzupełnienie AKL)

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS*
				Średnia (SD)	N	
<i>Augustin 2014</i> (retrospektywne)	≥6 mies.**	RVO	Zmiana BCVA [liczba liter na tablicy EDTRS]	9 (20,42)	87	b/d
		BRVO		6 (17,68)	46	
		CRVO		12 (22,67)	41	
		RVO	Zmiana BCVA u chorych z BCVA na początku badania <55 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]	20,91 (16,17)	36	b/d
		RVO	Wartość BCVA u chorych z BCVA na początku badania ≥55 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]	-1,20 (18,12)	41	b/d
<i>Coscas 2014</i> (retrospektywne)	12 mies.	RVO – chorzy uprzednio nieleczeni	Zmiana BCVA [logMAR]	0,26 (0,36)	60	b/d
		RVO – chorzy uprzednio leczeni		0,04 (0,26)	68	b/d
<i>Maggio 2014</i> (retrospektywne)	≥12 mies.	RVO		0,16 (b/d)	43	TAK p=0,0001
		BRVO		0,24 (0,12)	20	TAK p=0,0001

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS*
				Średnia (SD)	N	
		CRVO/HRVO		0,10 (0,15)	23	TAK p=0,0036
<i>Vural 2019</i> (retrospektywne)	6 mies.	RVO		b/d	25	TAK p<0,005
	12 mies.			b/d	b/d	TAK p<0,005
	Wizyta końcowa			b/d	b/d	TAK p<0,005

*wartość podana przez autorów publikacji, różnica w porównaniu z wartością początkową

**w badaniu okres obserwacji wynosił 3-6 mies. po każdym podaniu implantu, włączono chorych po 2. (87 chorych, 100%), 3. (17 z 87 chorych, 19,5%) i 4. implantach (3 z 87 chorych, 3,4%)

Tabela 51.

Poprawa/pogorszenie BCVA – badania RWE (uzupełnienie AKL)

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS
				n (%)	N	
<i>Augustin 2014</i> (retrospektywne)	≥6 mies.*	RVO	Poprawa BCVA o ≥10 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]	49 (56,3)	87	b/d
		BRVO		22 (47,8)	46	
		CRVO		27 (65,8)	41	
		RVO	Poprawa BCVA o ≥15 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]	44 (50,5)	87	b/d
		BRVO		19 (41,3)	46	
		CRVO		25 (60,9)	41	
<i>Blanc 2018</i> (retrospektywne)	36 mies.	RVO	Poprawa BCVA o ≥15 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]	22 (44,0)	50	b/d
<i>Coscas 2014</i> (retrospektywne)	12 mies.	RVO	Poprawa BCVA o ≥15 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]	50 (39,1)	128	b/d
		BRVO		16 (27,6)	58	
		CRVO		34 (48,6)	70	
		RVO	Pogorszenie BCVA o ≥15 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]	13 (10,2)	128	b/d
		BRVO		5 (8,6)	58	
		CRVO		8 (11,4)	70	
<i>Maggio 2014</i> (retrospektywne)	≥12 mies.	RVO	Poprawa BCVA o ≥15 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]	Ogółem	22 (51,2)	b/d
				3 mies. po 1. podaniu DEX	13 (30,2)	
				3 mies. po 2. podaniu DEX	b/d (38,7)	
				3 mies. po 3. podaniu DEX	b/d (30,7)	
				3 mies. po 4. podaniu DEX	b/d (50,0)	
		BRVO	Poprawa BCVA o ≥15 liter 3 mies. po 1. podaniu DEX [liczba liter na tablicy EDTRS]	8 (40,0)	20	b/d
		CRVO		5 (21,7)	23	

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy		DEX		IS
					n (%)	N	
		RVO	Pogorszenie BCVA o ≥15 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]		0 (0,0)	43	b/d
		RVO	Pogorszenie BCVA o ≥5 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]		3 (7,0)	43	b/d
Parodi 2015 (prospektywne)	12 mies.	BRVO	Poprawa BCVA	≥15 liter	5 (35,7)	14	b/d
				≥5 liter	12 (85,7)	14	
		CRVO		≥15 liter	7 (46,7)	15	
				≥5 liter	12 (80,0)	15	
		BRVO	Brak zmian BCVA		1 (7,1)	14	b/d
		CRVO			1 (6,7)	15	
		BRVO	Pogorszenie BCVA	≥15 liter	1 (7,1)	14	b/d
				≥5 liter	1 (7,1)	14	
		CRVO		≥15 liter	0 (0,0)	15	
				≥5 liter	2 (13,3)	15	
Pommier 2016 (retrospektywne)	Średnia 26,3 mies.	RVO	Poprawa BCVA o ≥15 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]	Ogółem	b/d (58,6)	b/d	b/d
				po 2. podaniu DEX	35 (53,8)	65	
				po 3. podaniu DEX	17 (45,9)	37	
				po 4. podaniu DEX	10 (55,6)	18	
				po 5. podaniu DEX	6 (54,5)	11	
				po 6. podaniu DEX	4 (44,4)	9	
			Poprawa BCVA o ≥10 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]		b/d (64,3)	b/d	b/d
			Poprawa BCVA o ≥5 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]		b/d (75,7)	b/d	b/d
			Vural 2019 (retrospektywne)	6 mies.	RVO	Poprawa BCVA o ≥15 liter [liczba liter na tablicy EDTRS]	17 (68,0)
BRVO	8 (61,5)	13					
CRVO	9 (75,0)	12					
12 mies.	RVO	b/d (61,1)		b/d			
	BRVO	b/d (60,0)		b/d			
	CRVO	b/d (62,5)		b/d			
Wizyta końcowa	RVO	b/d (56,0)		b/d			
	BRVO	b/d (53,8)		b/d			
	CRVO	b/d (58,3)		b/d			

*w badaniu okres obserwacji wynosił 3-6 mies. po każdym podaniu implantu, włączono chorych po 2. (87 chorych, 100%), 3. (17 z 87 chorych, 19,5%) i 4. implantach (3 z 87 chorych, 3,4%)

12.4.2.2. Zmiany strukturalne

Tabela 52.

Średnia wartość parametrów dotyczących grubości siatkówki (uzupełnienie AKL)

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy		DEX		IS*
					Średnia (SD)	N	
<i>Bezatis 2013</i> (retrospektywne)	6 mies.	BRVO	Wartość CRT [μm]		367 (93)	54	TAK p<0,001
		CRVO			563 (334)	48	TAK p<0,001
<i>Pommier 2016</i> (retrospektywne)	Średnia 26,3 mies.	RVO			324,8 (145,6)	94	b/d
<i>Maggio 2014</i> (retrospektywne)	≥12 mies.	RVO	Wartość CMT [μm]		383 (134)	43	TAK p=0,0001
<i>Nicula 2020</i> (retrospektywne)	6 mies.	BRVO	Wartość CFT [μm]		251,08 (64,85)	12	TAK p<0,0001
		CRVO			277,92 (96,27)	24	TAK p<0,0001
	12 mies.	BRVO			250,80 (84,65)**	12	TAK p<0,0001
		CRVO			255,50 (67,86)	24	TAK p<0,0001
<i>Simsek 2018</i> (prospektywne)	8 mies. [^]	BRVO	Wartość CFT [μm]	4 mies. po 1. podaniu DEX	424,90 (161,13)	40	TAK p<0,001
		CRVO			445,28 (152,67)	31	
		BRVO		4 mies. po 2. podaniu DEX	363,56 (140,01)	40	
		CRVO			424,25 (166,42)	31	

*wartość podana przez autorów publikacji, różnica w porównaniu z wartością początkową

**wartość podana w treści publikacji, na wykresie podano wartość 253,50 (84,65) μm przyczyna rozbieżności nieznana, natomiast w związku z tym, iż przebieg krzywej ma tendencję spadkową w tabeli przedstawiono wartość niższą

[^]nie podano dokładnego okresu obserwacji, okres 8 mies. dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa po podaniu dwóch implantów DEX

Tabela 53.

Mediana wartości parametrów dotyczących grubości siatkówki – badania RWE (uzupełnienie AKL)

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy		DEX		IS
					Mediana (95% CI)	N	
<i>Battaglia Parodi 2017</i> (prospektywne)	12 mies.	CRVO	Wartość CMT [μm]		330 (276; 488)	30	TAK p=0,0001*
<i>Blanc 2018</i> (retrospektywne)	36 mies.	RVO	Końcowa wartość CRT [μm]		285,0 (231,0; 331,0)**	50	TAK p<0,001*
			Wartość CRT po	1 [^]	271,5 (228,0; 312,0)	66	TAK p<0,001 ^{^^}

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS
				Mediana (95% CI)	N	
			podaniu kolejnych implantów DEX [μm]	2^	255,0 (222,0; 298,0)	62 TAK p<0,001^^
				3^	266,5 (217,5; 312,0)	60 TAK p<0,001^^
				4^	269,5 (211,5; 306,5)	48 TAK p<0,001^^
				5^	253,0 (226,0; 298,0)	38 TAK p<0,001^^
				6^	241,5 (181,0; 282,0)	26 TAK p<0,001^^
				7^	250,0 (184,0; 287,0)	17 TAK p<0,001^^
				8^	231,0 (177,0; 258,0)	9 TAK p=0,020^^
				9^	206,0 (197,0; 228,0)	3 NIE p=0,165^^
				10^	230,0 (203,0; 257,0)	2 NIE p=0,180^^
<i>Parodi 2015</i> (prospektywne)	12 mies.	BRVO	Wartość CFT [μm]	323 (248; 350)	14	TAK p=0,0002*
		CRVO		363 (260; 514)	15	TAK p=0,0001*

*wartość podana przez autorów publikacji, różnica w porównaniu z wartością początkową

**mediana (IQR)

^liczba podanych implantów

^^wartość podana przez autorów publikacji, różnica w porównaniu z wartością przed podaniem implantu

Tabela 54.

Średnia zmiana CRT, CMT i CFT – badania RWE (uzupełnienie AKL)

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy		DEX		IS*
					Średnia (SD)	N	
Augustin 2014 (retrospektywne)	≥6 mies.**	RVO	Zmiana CRT [μm]	po 1. podaniu DEX	−283,37	43	b/d
		BRVO			−290,56	25	
		CRVO			−273,39	18	
		RVO		po 2. podaniu DEX	−255,53	40	b/d
		BRVO			−216,11	28	
		CRVO			−347,50	12	
		RVO		po ostatnim podaniu DEX	−259,21	34	b/d
		BRVO			−258,52	23	
		CRVO			−260,64	11	
Coscas 2014 (retrospektywne)	12 mies.	BRVO	Zmiana CMT [μm]	−214,6 (b/d)	58	TAK p<0,002	
		CRVO		−355,1 (b/d)	70	TAK p<0,002	

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS*
				Średnia (SD)	N	
<i>Maggio 2014</i> (retrospektywne)	≥12 mies.	BRVO		-307,9 (133,7)	20	TAK p=0,0001
		CRVO/ HRVO		-337,2 (214,8)	23	TAK p=0,0001
<i>Pommier 2016</i> (retrospektywne)	Średnia 26,3 mies.	RVO		-363,1 (b/d)	94	b/d
<i>Vural 2019</i> (retrospektywne)	6 mies.	RVO	Zmiana CFT [μm]	b/d	25	TAK p<0,005
	12 mies.			b/d	b/d	TAK p<0,005
	Wizyta końcowa			b/d	b/d	TAK p<0,005

*wartość podana przez autorów publikacji, różnica w porównaniu z wartością początkową

**w badaniu okres obserwacji wynosił 3-6 mies. po każdym podaniu implantu, włączono chorych po 2. (87 chorych, 100%), 3. (17 z 87 chorych, 19,5%) i 4. implantach (3 z 87 chorych, 3,4%)

12.4.2.3. IOP

Tabela 55.

Średnia wartość IOP – badania RWE (uzupełnienie AKL)

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS*	
				Średnia (SD)	N		
IOP [mmHg]							
Augustin 2014 (retrospektywne)	≥6 mies.**	RVO	Wartość IOP	po 1. podaniu DEX	14,1 (b/d)	12	b/d
				po 2. podaniu DEX	14,5 (b/d)	2	
Simsek 2018 (prospektywne)	8 mies.^	BRVO	Wartość IOP	4 mies. po 1. podaniu DEX	15,15 (0,73)	40	b/d
		CRVO			15,03 (0,68)	31	
		BRVO		4 mies. po 2. podaniu DEX	15,23 (0,67)	40	
		CRVO			15,34 (0,63)	31	
Vural 2019 (retrospektywne)	6 mies.	RVO	Wartość IOP		16,52 (2,71)	25	TAK p<0,005
	Wizyta końcowa				15,76 (2,91)	b/d	TAK p=0,022

*wartość podana przez autorów publikacji, różnica w porównaniu z wartością początkową

**w badaniu okres obserwacji wynosił 3-6 mies. po każdym podaniu implantu, włączono chorych po 2. (87 chorych, 100%), 3. (17 z 87 chorych, 19,5%) i 4. implantach (3 z 87 chorych, 3,4%)

^nie podano dokładnego okresu obserwacji, okres 8 mies. dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa po podaniu dwóch implantów DEX

Tabela 56.
Częstość występowania zwiększonego IOP – badania RWE (uzupełnienie AKL)

Badanie (typ)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	DEX		IS
				n (%)	N	
IOP						
Augustin 2014 (retrospektywne)	≥6 mies.*	RVO	IOP >25 mmHg	17 (19,5)	87	b/d
		RVO	Wzrost IOP [mmHg]	16 (18,4)	87	b/d
		BRVO		4 (8,7)	46	
		CRVO		12 (29,3)	41	
Maggio 2014 (retrospektywne)	≥12 mies.	RVO	Przejściowy wzrost IOP (20-32 mmHg)	12 (27,9)	43	b/d
Blanc 2018 (retrospektywne)	36 mies.	RVO	IOP >21 mmHg	36 (54,5)	66	b/d
Pommier 2016 (retrospektywne)	Średnia 26,3 mies.	RVO	IOP ≥10 lub ≥25 mmHg po 4 podaniu implantu	0 (0,0)	94	b/d
Nicula 2020 (retrospektywne)	12 mies.	BRVO	IOP >25 mmHg 2 mies. po podaniu implantu	2 (16,7)	12	b/d
		CRVO		3 (12,5)	24	
		BRVO	IOP >10 mmHg (nie wskazano po jakim czasie od podania implantu)	1 (8,3)	12	
		CRVO		2 (8,3)	24	
Coscas 2014 (retrospektywne)	12 mies.	RVO	IOP ≥10 lub ≥25 mmHg	9 (7,0)	128	b/d
Simsek 2018 (prospektywne)	8 mies.^	BRVO	IOP ≥25 mmHg wymagające zastosowania miejscowego leczenia przeciw jaskrze	7 (17,5)	40	b/d
		CRVO		5 (16,1)	31	
Vural 2019 (retrospektywne)	Średnia 14,6 mies.	RVO	≥25 mmHg (35 mmHg)	1 (4,0)	25	b/d

*w badaniu okres obserwacji wynosił 3-6 mies. po każdym podaniu implantu, włączono chorych po 2. (87 chorych, 100%), 3. (17 z 87 chorych, 19,5%) i 4. implantach (3 z 87 chorych, 3,4%)

^nie podano dokładnego okresu obserwacji, okres 8 mies. dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa po podaniu dwóch implantów DEX

12.5. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>A 12-month, Open-label, Multicenter, Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of OZURDEX® Implant 700 µg (Dexamethasone) on Patients With Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion in China (YANGTZE Study)</i>	NCT03908307	Zakończone	Allergan	Otwarte, międzynarodowe, fazy 4	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności implantu OZURDEX® 700 µg w leczeniu ME spowodowanego RVO u chorych, którzy nigdy nie byli leczeni z powodu RVO.	25.07.2019 r.	26.09.2021 r.
<i>A Retrospective Data Collection Study in Patients Receiving Dexamethasone Intravitreal Implant (Ozurdex®) for Macular Oedema Due to Retinal Vein Occlusion (RVO)</i>	NCT01445626	Zakończone	Allergan	Obserwacyjne, kohortowe, retrospektywne	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i odstępów między kolejnymi wstrzyknięciami preparatu OZURDEX® w leczeniu ME spowodowanego RVO.	Październik 2011 r.	Styczeń 2012 r.
<i>Retrospective Data Collection Study in Patients Receiving Two or More OZURDEX® Injections for Macular Oedema Secondary to Retinal Vein Occlusion</i>	NCT01566526	Zakończone	Allergan	Obserwacyjne, kohortowe, retrospektywne	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i odstępów między kolejnymi wstrzyknięciami preparatu OZURDEX® w leczeniu ME spowodowanego RVO u chorych którzy otrzymali preparat OZURDEX® w ramach belgijskiego programu potrzeb medycznych.	Marzec 2012 r.	Czerwiec 2012 r.
<i>Retrospective Data Collection Study in Patients With Macular Oedema Receiving OZURDEX®</i>	NCT02181530	Zakończone	Allergan	Obserwacyjne, kohortowe, retrospektywne	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności preparatu OZURDEX® (implant deksametazonu do ciała szklistego 0,7 mg) w leczeniu ME spowodowanego RVO w praktyce klinicznej.	Lipiec 2014 r.	Październik 2014 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Post Market Surveillance of OZURDEX® for Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO) and Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)</i>	NCT01568021	Zakończone	Allergan	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne, wieloośrodkowe	Ocena skuteczności i tolerancji preparatu OZURDEX® w praktyce klinicznej oraz ocena czasu, w którym chorzy są brani pod uwagę przy ponownym leczeniu.	Październik 2011 r.	Listopad 2013 r.
<i>Functional and Anatomical Outcomes of Dexamethasone Intra-vitreous Implant in Patients with Resistant Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion After Intravitreal Anti-VEGF Injection</i>	NCT05003258	Zakończone	Assiut University	Interwencyjne, otwarte, jednoramienne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa iniekcji produktu Ozurdex® u chorych z ME związanym z RVO.	07.10.2021 r.	30.10.2024 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 24.03.2025 r.

12.6. Strategia wyszukiwania

12.6.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – SLR dla implantu z deksametazonem

Tabela 57.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – SLR dla implantu z deksametazonem

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	(retinal OR retina OR branch OR central)	2 217 068	1 757 775	2 240 512
#2	(vein OR veins OR venous)	635 732	695 191	54 219
#3	(occlusion OR occlusions OR thrombosis OR thromboses OR diseases OR disease)	9 053 708	7 721 187	653 060
#4	#1 AND #2 AND #3	46 692	39 949	27 609
#5	(RVO OR CRVO OR BRVO)	4 285	5 125	701
#6	#4 OR #5	47 699	40 525	27 650
#7	(ozurdex OR dexamethasone)	84 414	101 703 ^{^^}	17 204
#8	#6 AND #7	629	891	466 [^]
#9	#8 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) – przez embase	n/d	468	n/d

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (388), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: 72 w Cochrane Reviews, 4 w Cochrane Protocols, 2 w Clinical Answers

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 04.12.2024 r.

12.6.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 58.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – SLR dla implantu z deksametazonem

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) https://www.ema.europa.eu	dexamethasone	109
	Ozurdex	12
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	dexamethasone	1
	Ozurdex	1
	dexamethasone	1

Baza	Strategia	Wynik
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Ozurdex	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	dexamethasone	526
	Ozurdex	5
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(dexamethasone OR Ozurdex) AND (Retinal Vein Occlusion OR RVO)	38
EU Clinical Trials Register http://www.clinicaltrialsregister.eu	(dexamethasone OR Ozurdex) AND (Retinal Vein Occlusion OR RVO)	13
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	deksametazon	0
	Ozurdex	0

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

Data wyszukiwania: 25.03.2025 r.

12.7. Opracowania wtórne

Rozdział uzupełniono zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.37.2025.11.MR z dnia 12 czerwca 2025 r.

12.7.1. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 59.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Tang 2024</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o umiarkowanej jakości	Pubmed, Embase i Cochrane library Data przeszukania baz: do: 21.11.2022 r. Przeszukano referencje bibliograficzne odpowiednich artykułów, metaanaliz, recenzji i streszczeń.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa implantów anti-VEGF i DEX w leczeniu ME wtórnego do RVO i DME.	Do przeglądu z metaanalizą włączono 8 badań klinicznych w których badano łącznie 336 oczu. Dwa z włączonych badań: <i>Kumar 2019</i> i <i>Guignier 2013</i> prowadzono w populacji BRVO leczonej DEX. W porównaniu z terapią anti-VEGF, leczenie DEX wykazało większą skuteczność w zakresie poprawy wyników BCVA i zmniejszenia ME. Redukcja CMT była istotnie większa w grupie leczonej implantem DEX w porównaniu z anti-VEGF, jednakże porównanie to cechowało się wysoką heterogenicznością. Wykazano, że leczenie implantem DEX wiąże się z większym ryzykiem podwyższonego IOP, jednakże brak jest długoterminowych danych dla obu analizowanych interwencji. W ocenie postępu zaćmy nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami leczonymi implantem DEX a anti-VEGF.
<i>Carnevali 2024</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny włączonych badań) Klasyfikacja AOTMIT: IB	PubMed, Medline, Embase i Google Scholar	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania implantu DEX	Do przeglądu włączono 5 badań RCT oraz 44 badania RWE.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Przeszukano ręcznie listy referencyjne odpowiednich badań, przeglądów systematycznych i metaanaliz Data przeszukania baz: od stycznia 2018 r. do września 2023 r.	w leczeniu ME wtórnego do CRVO lub BRVO	Dowody wskazują, że implant DEX znacznie poprawia BCVA i zmniejsza CRT w populacji chorych z ME wtórnym do CRVO oraz BRVO, wykazując szybkie i trwale działanie. Typowe działania niepożądane związane ze stosowaniem implantu DEX obejmowały możliwe do opanowania powikłania, takie jak kontrolowane farmakologicznie podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i postęp zaćmy.
<i>Cornish 2023</i>	Cook: 4/5 (brak opisu strategii wyszukiwania) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Cochrane, PubMed, MEDLINE (przez Ovid), rejestr ISRCTN, ClinicalTrials.gov oraz WHO ICTRP Data przeszukania baz: sierpień 2022 r.	Ocena skuteczności leczenia ME wtórnego do RVO za pomocą lasera, anty-VEGF oraz kortykosteroidów	Do przeglądu włączono 21 badań RCT oraz 15 badań RWE. W przypadku CRVO: DEX okazał się lepszy niż PLC. Efekt leczenia utrzymywał się przez około 3-4 miesiące. Raportowano więcej zdarzeń niepożądanych dotyczących oczu niż w przypadku leków anty-VEGF, ale przy mniejszej liczbie wymaganych wstrzyknień. W przypadku BRVO: DEX wykazał najwyższą poprawę wyników wizualnych i anatomicznych w okresie od 6 tygodni do 3 miesięcy po wstrzyknięciu. Był mniej skuteczny niż anty-VEGF i charakteryzował się większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych zdarzeń z oczami. Równocześnie autorzy zaznaczyli, że leczenie II. linii za pomocą implantów DEX do ciała szklistego w przypadku CRVO i BRVO nadal oferuje możliwość poprawy wzroku przy mniejszej liczbie wizyt terapeutycznych, chociaż nadal wymagane są wizyty kontrolne w celu oceny wystąpienia zaćmy i ciśnienia wewnątrzgałkowego.

12.7.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 60.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Tang 2024	Carnevali 2024	Cornish 2023
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	TAK ⁴¹	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	NIE	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE

⁴¹ W badaniu zawarto informacje o ilości badań wykluczonych z poszczególnych powodów, nie przedstawiono natomiast pełnej listy wykluczonych badań

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Tang 2024	Carnevali 2024	Cornish 2023
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	n/d	TAK
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	n/d	NIE
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	NIE	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	NIE	TAK
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	NIE	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Umiarkowana jakość	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

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

12.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

12.8.1. Badania pierwotne dla porównania DEX vs ITA

12.8.1.1. Mishra 2018

Mishra 2018 (Mishra 2018)
METODYKA
Badanie randomizowane, prospektywne, z grupami równoległymi W badaniu liczba chorych odpowiadała liczbie leczonych oczu Identyfikator badania: PMC5883339⁴²; Opis metody randomizacji: badanie opisano jako randomizowane, nie przedstawiono opisu randomizacji. Zaślepienie: b/d; Opis metody zaślepienia: b/d; Opis utraty chorych z badania: wszyscy włączeni chorzy ukończyli badanie; Skala Jadad: 2/5 (brak informacji na temat zaślepienia, brak opisu zaślepienia, brak opisu randomizacji); Skala RoB: umiarkowane ryzyko; Wyniki dla populacji ITT: tak, analiza skuteczności została przeprowadzona dla populacji ITT; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (Indie); Okres obserwacji: 6 miesięcy; Analiza statystyczna: Zmienne wyników, takie jak BCVA, IOP, CMT, porównano między grupami przy użyciu testu Wilcoxa Ranksum, a w obrębie grupy przy użyciu testu Wilcoxa Signed Ranksum, ponieważ wielkość próby jest mała. Istotność statystyczna została zdefiniowana jako wartość <0,05. Ostrość wzroku jest konwertowana do logMAR w celu przeprowadzenia analizy statystycznej. Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.
POPULACJA
Kryteria włączenia: • niedokrwienne CRVO ze znaczącym obrzękiem płamki (>330 µm); • potwierdzenie rozpoznania przez FFA i OCT z istotnym cystoidalnym ME (CME) zgodnie z definicją CRVO Study Group; • wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu; Kryteria wykluczenia: • występowanie innych chorób naczyniowych siatkówki tj. retinopatia cukrzycowa, zwyrodnienie związane z wiekiem; • jaskra w wywiadzie; • wcześniejsze leczenie doszkliskowe CRVO lub fotokoagulacja laserowa; • neowaskularyzacja tęczówki; • >10 dysków niedokrwienia siatkówki w FFA;

⁴² badanie zostało zarejestrowane na uniwersytecie w Delhi pod numerem rejestracyjnym: MS-OPHTHALMOLOGY: 2012-2015/2/22

Mishra 2018 (Mishra 2018)		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (DEX)	Grupa kontrolna (ITA)
Liczba chorych	20	20
Mężczyźni, n (%)	12 (60,0)	9 (45,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	58,6 (10,41)	57,9 (8,77)
Obecni palacze, n (%)	8 (40,0)	9 (45,0)
Nadciśnienie w wywiadzie, n (%)	4 (20,0)	6 (30,0)
Hiperlipidemia w wywiadzie, n (%)	3 (15,0)	4 (20,0)
BCVA, średnia (SD) [logMAR]	1,06 (0,13)	0,99 (0,15)
CMT, średnia (SD) [μm]	551 (17,16)	547,5 (13,79)
Ciśnienie wewnątrzgałkowe, średnia (SD) [mmHg]	16,7 (1,16)	16,1 (2,60)
INTERWENCJA		
Badanie rozpoczęło od pierwszego wstrzyknięcia leku, dokonując pomiarów wyników w 1. dniu, po 4 tyg. badania a następnie co miesiąc przez okres 6 mies. Ponowne wstrzyknięcia doszkliskowe były dozwolone w przypadkach nawracającego obrzęku⁴³ i uzasadniających leczenie ocen badacza. Interwencja badana: DEX w dawce 0,7 mg w postaci implantu w iniekcji do ciała szklistego Badanie zostało przeprowadzone z udziałem 40 chorych z nieischemicznym centralnym RVO z istotnym ME (ME >300μm) trwającym powyżej 3 miesięcy. Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy; IVD otrzymała 0,7 mg implantu deksametazonu a grupa ITA 4mg/0,1 ml acetonid triamcynolonu. Badanie rozpoczęło od dnia wstrzyknięcia, pomiar kontrolny wykonano w pierwszym dniu oraz 4 tygodniu. Kolejno sprawdzano wyniki co miesiąc przez okres 6 miesięcy. Do podania kolejnej dawki leku włączeniem było pojawienie się u chorego nawracającego obrzęku. Nawrót ME opisano jako VA ≤ 2 linii lub wzrostu płynu śródsiatkówkowego lub podsiatkówkowego, z ME ≥320 μm; Leczenie wspomagające: w przypadku gdy IOP wynosiło <25 mmHg, stosowano leczenie przeciwwjaskrowe lub skojarzone krople do oczu; Interwencja kontrolna: ITA (acetonid triamcynolonu) w dawce 4 mg/0,1ml w postaci iniekcji do ciała szklistego.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: - wynik BCVA; - zmiany strukturalne (CMT); - wyniki IOP; - profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie: - wyniki dotyczące zmian wewnątrz grup tj. zmian wyniku w danym punkcie czasowym w grupie DEX/ITA względem wartości początkowej.		

⁴³ definiowanego jako spadek ostrości widzenia ≤2 linii lub wzrost ilości płynu śródsiatkówkowego lub podsiatkówkowego, przy ME ≥320 μm

12.8.1.2. Dikel 2019

Dikel 2019 (Dikel 2019)			
METODYKA			
Badanie kohortowe, retrospektywne, porównawcze W badaniu liczba chorych odpowiada liczbie leczonych oczu Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych leczonych z powodu ME wtórnego do RVO w okresie od stycznia 2014 r. do stycznia 2017 r. Badane grupy (DEX, ITA, RAN) wyodrębniono na podstawie informacji dotyczących leczenia z kart chorych; Skala NOS: Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***; Opis utraty chorych z badania: wszyscy włączeni chorzy ukończyli badanie; Klasyfikacja AOTMiT: IIID; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: b/d; Okres obserwacji: 12 miesięcy; Analiza statystyczna: porównania wewnątrz grup przeprowadzono z wykorzystaniem testu Kruskala-Wallisa. Analizy statystyczne dla danych demograficznych między dwoma zależnymi grupami przeprowadzono z wykorzystaniem Wilcoxa testu znakowanych rang. Gdy stwierdzono istotną różnicę między trzema niezależnymi grupami w celu znalezienia źródła różnicy zastosowano test U Manna-Whitneya i korektę <i>post-hoc</i> Bonferroniego. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie; Podejście do testowania hipotezy: n/d. W badaniu ocenie poddano zmiany wyniku względem wartości początkowych w obrębie każdej z analizowanych grup. Nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej dla różnicy między analizowanymi grupami (tj. DEX vs ITA).			
POPULACJA			
Kryteria włączenia: - dorośli; - leczenie w okresie od stycznia 2014 r. do stycznia 2017 r.; - leczenie zastrzykami doszklistkowymi DEX, ITA, RAN z powodu obrzęku płamki wtórnego do BRVO; - wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu; Kryteria wykluczenia: - jaskra, nadciśnienie oczne, błona nadsiatkówkowa, trakcja szklkowo-siatkówkowa; - centralna grubość płamki $< 250 \mu\text{m}$; - fotokoagulacja laserowa płamki w wywiadzie; - obszar niedokrwienia o średnicy > 10 tarcz; - iniekcja doszklistkowa w wywiadzie lub niedawna operacja oka (w czasie 6 mies.).			
Dane demograficzne			
Parametr	DEX	ITA	RAN
Liczba chorych	16	10	17
Wiek, średnia (SD) [lata]	57,25 (17,06)	66,10 (2,13)	67,65 (10,0)
Mężczyźni, n (%)	5 (31,3)	4 (40,0)	6 (35,3)
Choroba układowa w wywiadzie, n (%)	Ogółem	11 (68,8)	6 (60,0)
	Cukrzyca	3 (18,8)	0 (0,0)
	Nadciśnienie	5 (31,3)	3 (30,0)
	Cukrzyca+ Nadciśnienie	3 (18,8)	3 (30,0)
Leczenie laserem w wywiadzie, n (%)	6 (37,5)	4 (40,0)	3 (17,6)

Dikel 2019 (Dikel 2019)				
Liczba iniekcji, średnia (SD)		1,88 (0,62)*	2,90 (0,57)*	2,35 (1,00)
Liczba iniekcji, n (%)	1	4 (25,0)	0 (0,0)	4 (23,5)
	2	10 (62,5)	2 (20,0)	5 (29,4)
	3	2 (12,5)	7 (70,0)	6 (35,2)
	4	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (5,8)
	5	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,8)
Stan soczewki, n (%)	Fakijna z soczewką przroczystą	6 (37,5)	0 (0,0)	5 (29,4)
	Fakijna ze zmętnieniem soczewki	6 (37,5)	6 (60,0)	8 (47,1)
	Pseudofakijna	4 (25)	4 (40,0)	4 (23,5)
INTERWENCJA				
W badaniu nie określono ścisłych kryteriów dla dawki nasycającej leczenia. Kryteriami powtórnego wstrzyknięcia były: progresja CMT ≥ 300 μm lub utrzymująca się lub zwiększona ilość płynu śródsiatkówkowy lub podsiatkówkowy na podstawie wyników optycznej koherentnej tomografii wraz ze spadkiem ostrości widzenia o 5 liter. Leczenie prowadzono w okresie od stycznia 2014 r. do stycznia 2017 r. Interwencja badana: DEX w dawce 0,7 mg w postaci doszkliskowej iniekcji; Interwencja kontrolna: ITA w dawce 4 mg oraz RAN w dawce 0,5 mg/0,05 ml w postaci doszkliskowej iniekcji; Leczenie wspomagające: w czasie badania u 17,6% w grupie RAN, 37,5% w DEX oraz 40% w grupie ITA wykonano fotokoagulację laserową typu „scatter” obszarów niedokrwienych. Natomiast 18,8% chorych w grupie DEX oraz 30% w ITA wymagało podania leków przeciwjaskrowych;				
PUNKTY KOŃCOWE				
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: - wynik BCVA; - zmiany strukturalne (CMT); - grubość naczyniówki podtwardówkowej (SFCT); - wyniki IOP; - profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie: - wyniki dotyczące zmian wewnątrz grup wyniki dotyczące zmian wewnątrz grup tj. zmian wyniku w danym punkcie czasowym w grupie DEX/ITA względem wartości początkowej.				
KOMENTARZ				
*w porównaniach parami <i>post-hoc</i> stwierdzono istotną różnicę między grupami DEX i ITA ($p < 0,017$)				

12.8.1.3. Ozkok 2015

Ozkok 2015 (Ozkok 2015)				
METODYKA				
Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, porównawcze W badaniu liczba chorych odpowiada liczbie leczonych oczu Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych z rozpoznaniem CME, u których w okresie od listopada 2009 r. do grudnia 2013 r. zmieniono leczenie z BEW na DEX Następnie chorych podzielono na dwie grupy w zależności od rozpoznania (BRVO, CRVO), dwie powstałe grupy podzielono następnie w zależności od przyjmowanego leczenia (DEX vs ITA); Skala NOS: ; Dobór próby: ****; Porównywalność:** ; Punkt końcowy: ****; Opis utraty chorych z badania: wszyscy włączeni chorzy ukończyli badanie; Klasyfikacja AOTMiT: IIID; Sponsor: grant instytucjonalny Research to Prevent Blindness(częściowe wsparcie finansowe); Liczba ośrodków: b/d; Okres obserwacji: średnia (SD): BRVO - grupa DEX: 82,1 (40,3) tygodnia; - grupa ITA: 81,4 (30,4) tygodnia; CRVO - grupa DEX: 74,1 (29,8) tygodnia; - grupa ITA: 87,1 (23,7) tygodnia; Analiza statystyczna: W porównaniu danych kategorycznych zastosowano test chi-kwadrat lub test Fishera. Do analizy zmiennych ciągłych wykorzystano dwustronny test t-studenta lub analizę wariancji. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie; Podejście do testowania hipotezy: b/d.				
POPULACJA				
Kryteria włączenia: - dorośli; - rozpoznanie CME wtórnego do RVO potwierdzone angiografią fluoresceinową; - leczenie w okresie od listopada 2009 r. do grudnia 2013 r.; - leczenie doszkliskowymi iniekcjami BEW w dawce 1,25 mg/0,1 ml leczenia następnie leczenie DEX 0,7 mg lub ITA 4 mg/0,1 ml; Kryteria wykluczenia: - niedokrwienie płamki w angiografii fluoresceinowej; - laseroterapia ogniskowa/siatkowa w wywiadzie; - okres obserwacji krótszy niż 12 tygodni przed i po rozpoczęciu leczenia;				
Dane demograficzne				
Parametr	BRVO		CRVO	
	DEX+BEW	ITA+BEW	DEX+BEW	ITA+BEW
Liczba chorych	18	20	17	19
Wiek, średnia (SD) [lata]	69,9 (10,8)	66,2 (13,3)	75,7 (11)	73,3 (12,7)
Mężczyźni, n (%)	11 (61,1)	10 (50,0)	10 (58,8)	8 (42,1)
Nadciśnienie w wywiadzie, n (%)	14 (77,8)	11 (55,0)	10 (58,8)	13 (68,4)
Cukrzyca w wywiadzie, n (%)	5 (27,8)	3 (15,0)	6 (35,3)	4 (21,1)

Ozkok 2015 (Ozkok 2015)
INTERWENCJA
Chorych początkowo leczono co najmniej trzema wstrzyknięciami BEW w monoterapii. Ponowne wstrzyknięcie któregośkolwiek z leków opierało się na utrzymywaniu się lub nawrocie CME wykazanym w spektralnej optycznej koherentnej tomografii. Interwencja badana: DEX w dawce 0,7 mg w postaci doszkliskowej iniekcji; Interwencja kontrolna: ITA w dawce 4 mg/0,1 ml w postaci doszkliskowej iniekcji bez konserwantów; Leczenie wspomagające: 2 chorych w grupie ITA oraz 1 w grupie DEX wymagali operacji zaćmy, Jeden chory w grupie ITA wymagał trabekulektomii. W przypadkach nadciśnienia ocznego w obu grupach kontrolowano IOP kroplami miejscowymi.
PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: - wynik BCVA; - zmiany strukturalne (CMT); - wyniki IOP; - profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie: - wyniki dotyczące zmian wewnątrz grup tj. zmian wyniku w danym punkcie czasowym w grupie DEX/ITA względem wartości początkowej. - nie ekstrahowano wyników przed użyciem steroidów; - nie ekstrahowano danych dotyczących kosztów.

12.8.1.4. Yumusak 2016

Yumusak 2016 (Yumusak 2016)
METODYKA
Badanie kohortowe, prospektywne, porównawcze W badaniu liczba chorych odpowiada liczbie leczonych oczu Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych leczonych z powodu obrzęku płamki wtórnego do RVO. Badane grupy (DEX, ITA, RAN) wyodrębniono na podstawie informacji dotyczących leczenia z kart chorych; Skala NOS: Dobór próby:****; Porównywalność:**; Punkt końcowy: ***; Opis utraty chorych z badania: wszyscy włączeni chorzy ukończyli badanie; Klasyfikacja AOTMiT: IIIB; Sponsor: badanie nie otrzymało zewnętrznego finansowania; Liczba ośrodków: 1 (Turcja); Okres obserwacji: 3 miesiące; Analiza statystyczna: porównania między grupami dla danych demograficznych przeprowadzono z wykorzystaniem testu Kruskala-Wallisa. Dla analiz wewnątrz badanych grup wykorzystano test Friedmana a test U Manna-Whitneya z korektą Bonferroniego wykorzystano do bardziej zaawansowanych analiz dla porównań parami; . Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie; Podejście do testowania hipotezy: n/d. W badaniu ocenie poddano zmiany wyniku względem wartości początkowych w obrębie każdej z analizowanych grup. Nie testowano formalnej hipotezy statystycznej dla analizowanych grup (tj. DEX vs ITA).

Yumusak 2016 (Yumusak 2016)

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- dorośli;
- cukrzyca i nadciśnienie tętnicze bez retinopatii;
- brak wcześniejszego leczenia fotokoagulacją laserową;
- stan refrakcji poniżej $\pm 3D$;
- brak jaskry lub trakcji szkliskowo-plamkowej;
- brak wcześniejszych iniekcji doszklistkowych;
- brak przewlekłych chorób ogólnoustrojowych;
- brak spożywania alkoholu lub palenia tytoniu;

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze leczenie fotokoagulacją laserową;
- jaskra lub trakcja szkliskowo-plamkowa;
- iniekcje doszklistkowe w wywiadzie;
- przewlekłe choroby ogólnoustrojowe;
- spożywanie alkoholu lub palenie tytoniu.

Dane demograficzne

Parametr		DEX	ITA	RAN
Liczba chorych		10	10	15
Wiek, średnia (SD) [lata]		60,5 (14,7)	62,4 (4,6)	61,8 (5,5)
Mężczyźni, n (%)		5 (50,0)	5 (50,0)	7 (46,7)
Choroba układowa w wywiadzie, n (%)	Cukrzyca	2 (20,0)	0 (0,0)	1 (6,7)
	Nadciśnienie	4 (40,0)	7 (70,0)	6 (40,0)
	Cukrzyca + nadciśnienie	4 (40,0)	1 (10,0)	4 (26,7)
	Brak	0 (0,0)	2 (20,0)	4 (26,7)
Stan soczewki, n (%)	Fakijna	7 (70,0)	10 (100,0)	12 (80,0)
	Pseudofakijna	3 (30,0)	0 (0,0)	3 (20,0)
Typ RVO, n (%)	BRVO	5 (50,0)	8 (80,0)	7 (46,7)
	CRVO	5 (50,0)	2 (20,0)	8 (53,3)

INTERWENCJA

Wszystkie iniekcje doszklistkowe były wykonywane w sali operacyjnej w sterylnych warunkach.

Po znieczuleniu miejscowym 0,5% roztworem okulistycznym chlorowodoru proparakainy, powieki oczyszczono 10% jodopowidonem. Rzęsy i spojówkę przepłukano 5% jodopowidonem.

Po sterylnym obłożeniu i założeniu wziernika na powieki podano środek terapeutyczny wstrzykując doszklistkowo w kwadrant górno-skroniowy 4mm od rąbka źrenicy w oczach fakijnych i 3,5mm od rąbka źrenicy w oczach pseudofakijnych oraz afakijnych.

Interwencja badana: DEX w dawce 0,7 mg w postaci doszklistkowej iniekcji;

Interwencja kontrolna: ITA w dawce 4 mg/ml w postaci doszklistkowej iniekcji;

W badaniu stosowano również RAN w dawce 0,5 mg/0,05 ml w postaci doszklistkowej iniekcji;

Leczenie wspomagające: po iniekcji ocenianych interwencji miejscowo stosowano lomefloksacynę 0,3% 4 razy dziennie przez 5 dni.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- grubość naczyniówki podtwardówkowej (SFCT);

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- wyniki dla grupy RAN.

12.8.1.5. Yumusak 2015

Yumusak 2015 (Yumusak 2015)			
METODYKA			
Badanie kohortowe, retrospektywne, porównawcze W badaniu liczba chorych odpowiada liczbie leczonych oczu; Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych leczonych z powodu obrzęku płamki wtórnego do BRVO w okresie od stycznia 2014 do stycznia 2015. Badane grupy (DEX, ITA, RAN) wyodrębniono na podstawie informacji dotyczących leczenia z kart chorych; Skala NOS: ; Dobór próby: ****; Porównywalność:** ; Punkt końcowy:** ; Opis utraty chorych z badania: wszyscy włączeni chorzy ukończyli badanie; Klasyfikacja AOTMiT: IVC; Sponsor: badanie nie otrzymało zewnętrznego finansowania; Liczba ośrodków: 1 (Turcja); Okres obserwacji: mediana (zakres): 3 (2; 5) mies.; Analiza statystyczna: porównania między grupami dla danych demograficznych przeprowadzono z wykorzystaniem testu Kruskala-Wallisa, natomiast test U Manna-Whitneya z poprawką Bonferroniego zastosowano w zaawansowanej analizie porównań parami. Dla analiz wewnątrz badanych grup wykorzystano test Friedmana a test Wilcoxon z korektą Bonferroniego wykorzystano do bardziej zaawansowanych analiz dla porównań parami; Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie; Podejście do testowania hipotezy: n/d. W badaniu ocenie poddano zmiany wyniku względem wartości początkowych w obrębie każdej z analizowanych grup. Nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej dla różnicy między analizowanymi grupami (tj. DEX vs ITA).			
POPULACJA			
Kryteria włączenia: • dorośli; • leczenie w okresie od stycznia 2014 r. do stycznia 2015 r.; • leczenie tylko jednego oka; • brak operacji oka lub iniekcji do ciała szklistego w wywiadzie; • centralna grubość płamki $\geq 250 \mu\text{m}$ w OCT; • brak innych przyczyn utraty wzroku; • brak niedokrwienego obszaru o średnicy > 10 średnic tarczy; • brak leczenia fotokoagulacją laserową w wywiadzie; Kryteria wykluczenia: • adhezja szklistkowo-siatkówkowa; • błona epiretinalna w OCT.			
Dane demograficzne			
Parametr	DEX	ITA	RAN
Liczba chorych	11	10	11
Wiek, mediana (zakres) [lata]	70 (48; 76)	64,5 (61; 72)	62 (48; 81)
Mężczyźni, n (%)	5 (45,5)	5 (50,0)	5 (45,5)
Liczba iniekcji, mediana (zakres)	1 (1; 2) ⁴⁴	1 (1; 2)	2 (1; 4)

⁴⁴ Jeden chory otrzymał dwie iniekcje

Yumusak 2015 (Yumusak 2015)			
Czas trwania obserwacji, średnia (SD) [miesiące]	2,9 (1,5)	3,00 (1,49)	3,09 (1,81)
INTERWENCJA			
Leczenie prowadzono od stycznia 2014 r. do stycznia 2015 r. Wszystkie iniekcje do ciała szklistego były wykonywane na sali operacyjnej w sterylnych warunkach. Po miejscowym znieczuleniu 0,5% roztworem okulistycznym chlorowodorku proparakainy, powieki oczyszczone 10% jodopowidonem. Rzęsy i spojówkę przepłukano 5% jodopowidonem. Po sterylnym obłożeniu i umieszczeniu wziernika na powieki, wstrzyknięto przyżyciowo badane interwencje do kwadrantu górno-skroniowego 4 mm od rąbka w oczach fakijnych i 3,5 mm od rąbka w oczach pseudofakijnych i afakijnych. Kryteriami ponownego wstrzyknięcia ocenianych interwencji były: progresja grubości płamki powyżej 250 µm lub spadek ostrości wzroku o 5 liter. Interwencja badana: DEX w dawce 0,7 mg w postaci doszkliskowej iniekcji; Interwencja kontrolna: ITA w dawce 4 mg/ml oraz RAN w dawce 0,5 mg/0,05 ml w postaci doszkliskowej iniekcji; Leczenie wspomagające: po iniekcji ocenianych interwencji stosowano lomefloksacynę 0,3% 4 razy dziennie przez 5 dni. W grupie ITA u 60% chorych odnotowano wzrost IOP więc zastosowano miejscowe leki przeciwjaskrowe dodatkowo u 20% chorych rozwinęła się zaćma przez co konieczne było wykonanie operacji.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: - wynik BCVA; - zmiany strukturalne (CMT); - wyniki IOP; - profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie: - wyniki dotyczące zmian wewnątrz grup wyniki dotyczące zmian wewnątrz grup tj. zmian wyniku w danym punkcie czasowym w grupie DEX/ITA względem wartości początkowej; - wyniki dla grupy RAN.			

12.8.2. Badania pierwotne dla deksametazonu

12.8.2.1. GEVEVA

GENEVA (Haller 2010, Haller 2011)
METODYKA
Badanie randomizowane, maskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III, z otwartym przedłużeniem W celach regulacyjnych przeprowadzono dwa oddzielne badania kliniczne (każde z nich obejmowało chorych z BRVO i CRVO), ponieważ jednak metodyka badań dla tych badań były identyczne, wyniki zostały połączone Identyfikator badania: NCT00168324 oraz NCT00168298; Opis metody randomizacji: tak, chorych przydzielono losowo, w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej procedurę pozorowaną (PLC) lub deksametazon (DEX) w dawce 0,35 mg lub 0,7 mg. Randomizację przeprowadzono centralnie przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i stratyfikowano według rodzaju RVO (BRVO lub CRVO); Zaślepienie: badanie maskowane; Opis metody zaślepienia: chorych zamaskowano względem otrzymywanego leczenia, a kluczowe wyniki skuteczności zostały zebrane i ocenione przez badaczy kontrolnych, którzy również zostali zamaskowani w odniesieniu do badanego leczenia. Centralny ośrodek odczytu (University of Wisconsin Fundus Photograph Reading Center) został wykorzystany do oceny pomiarów OCT dla CST przy użyciu standardowych procedur i klasyfikatorów zamaskowanych przed przypisaniem do grupy badanej; Przedłużenie badania prowadzono w sposób otwarty;

GENEVA (Haller 2010, Haller 2011)

Opis utraty chorych z badania:

Haller 2010

Z badania utracono łącznie 82 (6,5%) z 1 267 zrandomizowanych chorych, w tym;

- z grupy DEX 0,7 mg 30 (7,0%) z 427 chorych: 7 (1,6%) z osobistych powodów chorych, 5 (1,2%) z powodu ocznych zdarzeń niepożądanych, 4 (0,9%) z powodu naruszenia protokołu, po 3 (0,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych innych niż oczne oraz innych powodów, 2 (0,5%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji. Ponadto 6 (1,4%) chorych nie otrzymało leczenia;
- z grupy DEX 0,35 mg 21 (5,1%) z 414 chorych: po 4 (1,0%) chorych z powodu ocznych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych innych niż oczne i innych powodów, po 3 (0,7%) chorych z powodu braku skuteczności oraz osobistych powodów chorych, 1 (0,2%) chorego z powodu naruszenia protokołu. Ponadto 2 (0,5%) chorych nie otrzymało leczenia;
- z grupy PLC 31 (7,3%) z 426 chorych: 7 (1,6%) chorych z innych powodów, 6 (1,4%) z powodu ocznych zdarzeń niepożądanych, po 4 (0,9%) chorych z powodów braku skuteczności i osobistych powodów chorych, 3 (0,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz po 2 (0,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych innych niż oczne oraz naruszenia protokołu. Ponadto 3 (0,7%) chorych nie otrzymało leczenia;

Haller 2011

Z badania utracono łącznie 125 (10,0%) z 1 256 chorych, w tym:

- z grupy DEX 0,7 mg 18 (4,5%) z 401 chorych, których obserwacja trwała do 180. dnia, 20 (4,8%) z 421 chorych przerwało udział w badaniu przed oceną w dniu 180.;
- z grupy DEX 0,35 mg 23 (5,8%) z 396 chorych, których obserwacja trwała do 180. dnia, 16 (3,9%) z 412 chorych przerwało udział w badaniu przed oceną w dniu 180.;
- z grupy PLC 24 (6,0%) z 399 chorych, których obserwacja trwała do 180. dnia, 24 (5,7%) z 423 chorych przerwało udział w badaniu przed oceną w dniu 180.

część RCT:

Skala Jadad: 5/5;

Skala RoB2: niskie ryzyko;

przedłużenie badania:

Skala IHE: 20/20;

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT, obejmującej wszystkich zrandomizowanych chorych. Analizy bezpieczeństwa obejmowały chorych, którzy otrzymali badane leczenie po randomizacji i opierały się na rzeczywistym leczeniu, które otrzymał każdy chory;

Klasyfikacja AOTMiT:

część RCT: IIA;

przedłużenie badania: IID;

Sponsor: Allergan, Inc.;

Liczba ośrodków: 167 ośrodków (24 kraje);

Okres obserwacji: łącznie 12 mies.;

część RCT: 6 mies.;

przedłużenie badania: 6 mies.;

Analiza statystyczna: czas do osiągnięcia 15-literowej poprawy w stosunku do wartości początkowej oceniano za pomocą metody Kaplana-Meiera, a różnice między grupami leczenia oceniano za pomocą testu log-rank, porównując skumulowane krzywe odsetka odpowiedzi w czasie 6-miesięcznego okresu badania.

Porównania parami między grupami dla kategoriycznych zmian BCVA w stosunku do wartości początkowej przeprowadzono przy użyciu testu sumy rang Wilcoxa. Porównania dla drugorzędowych miar wyników przeprowadzono na poziomie istotności alfa równego 0,05. Wszystkie testy były dwustronne.

Brakujące dane imputowano metodą przeniesienia ostatniej obserwacji dla wszystkich analiz BCVA, z wyjątkiem analizy Kaplana-Meiera.

Wyniki w otwartym rozszerzeniu analizowano dla wszystkich chorych zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem.

Szczegółowe informacje przedstawiono w Rozdziale 4.2.2.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

GENEVA (Haller 2010, Haller 2011)

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 lat;
- obniżona ostrość wzroku w wyniku klinicznie wykrywalnego ME wtórnego do CRVO lub BRVO;
- czas trwania ME (zdefiniowany jako czas od początkowego rozpoznania ME) wynoszący:
 - od 6 tygodni do 9 miesięcy u chorych z CRVO;
 - od 6 tygodni do 12 miesięcy u chorych z BRVO;
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) między 34 literami (20/200) a 68 literami (20/50) w oku badanym oraz lepsza niż 34 litery w oku niebadanym;
- wartość CST (mierzona za pomocą optycznej koherentnej tomografii; OCT2 lub OCT3) wynosząca $\geq 300 \mu\text{m}$ w oku badanym;
- jako oko badane wybierano 1 oko na chorego. Jeśli oboje oczu kwalifikowało się do badania, wybierano oko z krótszym czasem trwania ME;
- niezależnie od początkowego przydziału do leczenia, wszyscy chorzy, którzy ukończyli randomizowaną część badania (dzień 180.), kwalifikowali się do leczenia implantem DEX 0,7 mg jeśli BCVA wynosiła < 84 litery (20/20) lub grubość siatkówki wynosiła $> 250 \mu\text{m}$ w centralnym 1-mm podpolu plamki, mierzonym za pomocą OCT3, a w opinii badacza procedura nie naraziłaby chorego na znaczące ryzyko.

Kryteria wykluczenia:

- obecność klinicznie istotnej błony nasiatkówkowej, aktywnej neowaskularyzacji siatkówki lub tarczy nerwu wzrokowego, aktywnej neowaskularyzacji naczyńówkowej lub neowaskularyzacji naczyńówkowej w wywiadzie;
- obecność rubeozy tęczówki, jakiegokolwiek aktywnego zakażenia, afakia lub przedniokomorowa soczewka wewnątrzgałkowa;
- klinicznie istotne zmętnienie ośrodk, jaskra lub obecne nadciśnienie oczne wymagające więcej niż 1 leku w celu kontroli IOP w badanym oku lub wzrost IOP wywołanego steroidami w którymkolwiek oku w wywiadzie;
- retinopatia cukrzycowa w którymkolwiek oku, jakakolwiek niekontrolowana choroba ogólnoustrojowa;
- stosowanie lub przewidywane stosowanie ogólnoustrojowych steroidów lub leków przeciwzakrzepowych podczas badania;
- jakakolwiek choroba oczu w badanym oku, która w opinii badacza, uniemożliwiłaby poprawę ostrości wzroku o 15 punktów.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana DEX 0,7 mg	DEX 0,35 mg	Grupa kontrolna PLC (procedura pozorowana)
Liczba chorych		427	414	426
Mężczyźni, n (%)		217 (50,8)	220 (53,1)	240 (56,3)
Wiek, średnia (zakres) [lata]		64,7 (33; 90)	64,9 (31; 96)	63,9 (31; 91)
Rasa, n (%)	Kaukaska	321 (75,2)	312 (75,4)	318 (74,6)
	Czarna	15 (3,5)	14 (3,4)	20 (4,7)
	Azjatycka (wyłączając Japończyków)	38 (8,9)	36 (8,7)	44 (10,3)
	Japończycy	0 (0,0)	2 (0,5)	1 (0,2)
	Latynosi	37 (8,7)	29 (7,0)	25 (5,9)
	Inna	16 (3,7)	21 (5,1)	18 (4,2)
Ciemny		241 (56,4)	244 (58,9)	265 (62,2) ⁴⁵

⁴⁵ w publikacji wskazano 62,5%, przyczyna rozbieżności nieznana

GENEVA (Haller 2010, Haller 2011)				
Kolor tęczówki, n (%)	Jasny	186 (43,6)	170 (41,1)	159 (37,3) ⁴⁶
Rozpoznanie w badanym oku, n (%)	BRVO	291 (68,1)	260 (62,8)	279 (65,5)
	CRVO	136 (31,9)	154 (37,2)	147 (34,5)
Czas trwania obrzęku płamki, średnia (zakres)		157,6 (19; 374)	153,0 (49; 944)	156,1 (19; 374)
Czas trwania obrzęku płamki żółtej, n (%)	<90 dni	70 (16,4)	76 (18,4) ⁴⁷	65 (15,3)
	90-179 dni	219 (51,3)	218 (52,7)	220 (51,6)
	180-269 dni	93 (21,8)	89 (21,5)	99 (23,2)
	≥270 dni	45 (10,5)	32 (7,7)	42 (9,9)
Początkowa ostrość wzroku, średnia (SD)/ ekwiwalent Snellena [litery]		54,3 (9,93)/ 20/80	53,9 (10,41)/ 20/80	54,8 (9,86)/ 20/80
Początkowa grubość siatkówki, średnia (SD) [µm]		562 (188)	555 (204)	539 (186)
Fotokoagulacja laserowa w wywiadzie, n (%)	Ogółem	41 (9,6)	44 (10,6)	40 (9,4)
	BRVO	37 (90,2)/N=41	40 (90,9)/N=44	36 (90,0)/N=40
	CRVO	4 (9,8)/N=41	4 (9,1)/N=44	4 (10,0)/N=40
Inne procedury dotyczące RVO, n (%)	Hemodylucja	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,5)
	Wstrzyknięcie wewnątrzgałkowe	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Rodzaj soczewki, n (%) ⁴⁸	Fakijna	373 (87,4) ⁴⁹	362 (87,4)	387 (90,8)
	Pseudofakijna	53 (12,4)	52 (12,6)	39 (9,2)
Cukrzyca, n (%)		64 (15,0)	57 (13,8)	63 (14,8)
Nadciśnienie tętnicze, n (%)		264 (61,8)	264 (63,8)	273 (64,1)
Choroba wieńcowa, n (%)		55 (12,9)	49 (11,8)	38 (8,9)
Stosowanie leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe na początku badania, n (%)		27 (6,3)	24 (5,8)	16 (3,8)
INTERWENCJA				
W dniu 0. badane oko znieczulono miejscowo i podspojówkowo oraz przygotowano zgodnie ze standardową praktyką kliniczną dla oczu poddawanych iniekcji do ciała szklistego. Interwencja badana: DEX w dawce 0,7 mg. Implant DEX wprowadzono do jamy ciała szklistego przez część płaską ciała rzęskowego przy użyciu dostosowanego, jednorazowego aplikatora o rozmiarze 22. Od dnia 180. do końca badania wszyscy chorzy otrzymywali leczenie DEX 0,7 mg. W badaniu podawano również DEX w dawce 0,35 mg.				

⁴⁶ w publikacji wskazano 37,5%, przyczyna rozbieżności nieznana

⁴⁷ w publikacji wskazano 18,1%, przyczyna rozbieżności nieznana

⁴⁸ Na podstawie danych biomikroskopowych na początku badania

⁴⁹ W publikacji wskazano 88%, przyczyna rozbieżności nieznana

GENEVA (Haller 2010, Haller 2011)

Leczenie wspomagające: Chorych leczono miejscowym antybiotykiem okulistycznym 4 razy dziennie, począwszy od 3 dni przed dniem zabiegu (dzień 0.) i kontynuując przez 3 dni po zabiegu.

Leczenie inne niż stosowane w ramach badania uznane za niezbędne dla zapewnienia najlepszej opieki nad chorym mogła być stosowana według uznania badacza. Dawki wszelkich leków, które mogłyby mieć wpływ na wyniki badania, musiały pozostać niezmiennione przez cały czas trwania badania.

O ile nie było to wymagane ze względu na opiekę nad chorym, stosowanie leczenia laserowego/chirurgicznego, miejscowych niesteroidowych środków przeciwzapalnych lub doszkliskowych, okołogałkowych lub miejscowych steroidów w badanym oku było zabronione. Zabronione było również stosowanie ogólnoustrojowych steroidów, leków immunosupresyjnych, immunomodulatorów, leków przeciwzakrzepowych, antymetabolitów i środków alkilujących.

Stosowanie niedozwolonych terapii było rejestrowane jako unikanie leczenia. Chorzy, którzy otrzymywali zabronione terapie, nie musieli przerywać badania, a ich wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zostały uwzględnione w analizach ITT. Dane od chorych, którzy otrzymywali niedozwolone leki, które zostały uznane za poważne naruszenia protokołu, zostały wykluczone z analiz skuteczności dla populacji zgodnej z protokołem.

Interwencja kontrolna: PLC. Wykorzystano bezigłowy aplikator umieszczony na spojówce w celu symulacji umieszczenia badanego leku.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- wynik BCVA;
- zmiany strukturalne (CST);
- wyniki IOP;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- wyniki dla dawki DEX 0,35 mg.

12.8.2.2. Badania RWE

Tabela 61.
Charakterystyka badań RWE – metodyka

Nazwa badania	Metodyka	N ⁵⁰	OBS	Ocena wiarygodności	Interwencja (liczba implantów)	Liczba ośrodków	Podtyp RVO	Laser ⁵¹
<i>Bulut 2016</i>	Prospektywne, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o*	33	6 mies.	IHE: 17/18 (dane z jednego ośrodka)	DEX (1)	1 (Turcja)	BRVO	b/d
<i>Fortoul 2015</i>	Prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o*	26	6 mies.	IHE: 17/18 (dane z jednego ośrodka)	DEX (1)	1 (Francja)	BRVO, CRVO	b/d
<i>Georgalas 2019</i>	Prospektywne, interwencyjne, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: I n/o*	23	12 mies.	IHE: 17/18 (dane z jednego ośrodka)	DEX (2)	b/d	BRVO, CRVO	b/d
<i>Michalska-Malecka 2016</i>	Prospektywne, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o*	36	6 mies.	IHE: 17/18 (dane z jednego ośrodka)	DEX (1)	1 (Polska)	BRVO, CRVO	b/d
<i>Pacella 2017</i>	Prospektywne, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o*	81	6 mies.	IHE: 16/18 (dane nie zbierane prospektywnie, dane z jednego ośrodka)	DEX (1)	1 (Włochy)	BRVO, CRVO	b/d
<i>Reid 2015</i>	Retrospektywne, jednoramienne	61	18 mies.**	IHE: 16/18 (dane nie zbierane)	DEX (3)	1	BRVO, CRVO	Tak RVO: n=2 [^]

⁵⁰ Liczba chorych w badaniu

⁵¹ Stosowanie fotokoagulacji jako leczenia wspomagającego w czasie leczenia DEX

Nazwa badania	Metodyka	N ⁵⁰	OBS	Ocena wiarygodności	Interwencja (liczba implantów)	Liczba ośrodków	Podtyp RVO	Laser ⁵¹
	Klasyfikacja AOTMiT: n/o*			prospektywnie, dane z jednego ośrodka)				
<i>Unsal 2015</i>	Retrospektywne, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o*	22	12 mies.	IHE: 16/18 (dane nie zbierane prospektywnie, dane z jednego ośrodka)	DEX [2; średnia (SD): 1,54 (0,50)]	1 (Turcja)	BRVO	b/d
<i>Yap 2021</i>	Retrospektywne, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o*	62	6 mies.	IHE: 16/18 (dane nie zbierane prospektywnie, dane z jednego ośrodka)	DEX (1)	1 (Wielka Brytania)	RVO, BRVO, CRVO	b/d

*w klasyfikacji AOTMiT nie wyszczególniono jednoramiennego badania obserwacyjnego

**okres obserwacji wynosił 6 miesięcy po każdym podaniu implantu

^w okresie obserwacji po podaniu 2 implantu DEX

Tabela 62.
Charakterystyka badań RWE – populacja

Badanie	Terapia i liczba chorych w grupie ⁵²	Podtyp RVO	Wiek, średnia (SD)	Płeć, n (%)	Czas trwania choroby	BCVA, średnia (SD) [logMAR]	Grubość siatkówki ⁵³ , średnia (SD) [μm]	IOP, średnia (SD) [mmHg]	Wcześniejsza terapia, n (%)
<i>Bulut 2016</i>	DEX 0,7 mg (N=33)	BRVO	55,2 (7,4)	M: 15 (45,45) K: 18 (54,5)	b/d	0,9 (0,3)	CMT: 535,5 (93,8)	17,6 (1,7)	b/d
<i>Fortoul 2015</i>	DEX 0,7 mg (N=26)	BRVO (N=9) CRVO (N=17)	69,3 (12,2)	M: 15 (57,7) K: 11 (42,3)	Średnia (SD): 9,2 (11,43) mies. ⁵⁴	0,98 (0,56)	CST: 619 (b/d)	b/d	Iniekcje doszkliskowe RAN, BEW, ITA: 14 (53,8)
<i>Georgalas 2019</i>	DEX 0,7 mg (N=23)	BRVO (N=13) CRVO (N=10)	BRVO: 62,85 (11,38) CRVO: 69,90 (6,33)	M: 13 (56,5) K: 10 (43,5)	b/d	BRVO: 0,571 (0,133) CRVO: 0,8 (0,244)	CRT: 482,92 (139,99) CRVO: 669,70 (203,21)	b/d	VEGF: 23 (100,0)
<i>Michalska-Malecka 2016</i>	DEX 0,7 mg (N=36)	BRVO (N=20) CRVO (N=16)	58 (15)	M: 19 (52,8) K: 17 (47,2)	b/d	0,166 (0,12)	CRT: 776 (301)	RVO: 16 (3) BRVO: 17 (3) CRVO: 14 (3)	b/d
<i>Pacella 2017</i>	DEX 0,7 mg (N=81)	BRVO (N=35) CRVO (N=46)	62,5 (15,3)	M: 53 (65,4) K: 28 (34,6)	b/d	Liczba liter ETDRS:	CMT: 472,00 (143,67) BRVO: 472,00 (143,67)	b/d	W badaniu brali udział chorzy wcześniej nieleczeni

⁵² Liczba chorych odpowiadała liczbie leczonych oczu

⁵³ W badaniach oceniano centralną grubość siatkówki (CRT), centralną grubość podpoła (CST), centralną grubość płamki (CMT)

⁵⁴ Czas trwania ME

Badanie	Terapia i liczba chorych w grupie ⁵²	Podtyp RVO	Wiek, średnia (SD)	Płeć, n (%)	Czas trwania choroby	BCVA, średnia (SD) [logMAR]	Grubość siatkówki ⁵³ , średnia (SD) [μm]	IOP, średnia (SD) [mmHg]	Wcześniejsza terapia, n (%)
						BRVO: 28,94 (20,62) CRVO: 15,76 (15,56)	CRVO: 626,96 (246,68)		
<i>Reid 2015</i>	DEX 0,7 mg (N=61)	BRVO (N=45) CRVO (N=39)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	RVO: 15,48 (b/d)	Laser: 18 (29,5) VEGF: 13 (21,3) ITA: 3 (4,9)
<i>Unsal 2015</i>	DEX 0,7 mg (N=22)	BRVO	66,8 (8,85)	M: 14 (63,6) K: 8 (36,4)	Czas trwania RVO przed leczeniem, średnia (SD): 3,31 (8,89) mies.	0,97 (0,52)	CMT: 507 (69,97)	16,40 (2,63)	Z badania wykluczono chorych leczonych fotokoagulacją laserową, ITA, VEGF oraz wirektomią
<i>Yap 2021</i>	DEX 0,7 mg (N=62)	BRVO (N=46) CRVO (N=16)	72,0 (10,7)	M: 29 (46,8) K: 33 (53,2)	Mediana (zakres): 2,15 (0,51; 7,67) lat	Liczba liter ETDRS: 47,4 (22,0)	CST: 475 (157)	RVO: 13,2 (4,3) BRVO: 12,9 (3,9) CRVO: 14,2 (5,3)	Do badania włączono chorych po niepowodzeniu leczenia VEGF, 60% chorych nie było wcześniej leczonych DEX

Tabela 63.
Charakterystyka badań RWE – punkty końcowe

Nazwa badania	BCVA	Zmiany strukturalne	IOP
<i>Bulut 2016</i>	BCVA mierzono w decymetrach Snellena i przeliczano na logarytm minimalnego kąta rozdzielczości (logMAR). Wizyty kontrolne przeprowadzono w dniu 1 oraz w miesiącach 1, 2, 3 i 6. BCVA oceniano podczas wizyt w 3. i 6. miesiącu.	W badaniu oceniano CMT. Wizyty kontrolne przeprowadzono w dniu 1 oraz w miesiącach 1, 2, 3 i 6. CMT oceniano podczas wizyt w 1. dniu oraz 1., 3. i 6. miesiącu.	Pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego za pomocą tonometrii aplanacyjnej. Wizyty kontrolne przeprowadzono w dniu 1 oraz w miesiącach 1, 2, 3 i 6. Ciśnienie wewnątrzgałkowe mierzono w 1. dniu, 1. tygodniu oraz w 1., 3. i 6. miesiącu.
<i>Fortoul 2015</i>	Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość uzyskania co najmniej 3-liniowej poprawy względem wartości początkowej BCVA podczas każdej wizyty w badaniu i po 6 miesiącach. BCVA została przekształcona w LogMAR do celów statystycznych, a także została przedstawiona w ekwiwalencie Snellena. Drugorzędownym punktem końcowym była BCVA.	Drugorzędownym punktem końcowym była średnia zmiana CST mierzona za pomocą optycznej koherentnej tomografii w dziedzinie spektralnej.	IOP oceniano podczas każdej wizyty w badaniu.
<i>Georgalas 2019</i>	BCVA mierzona przy użyciu standardowej tablicy Snellena i przeliczona na logMAR. Przedstawiono zmianę wyniku względem wartości początkowej oraz względem kolejnych iniekcji.	CRT mierzono za pomocą angiografii fluoresceinowej i spektralnej optycznej koherentnej tomografii. Przedstawiono zmianę wyniku względem wartości początkowej oraz względem kolejnych iniekcji.	W badaniu podano informację na temat częstości raportowania IOP <30 mmHg. Nie raportowano wyników dla zmiany wartości IOP.
<i>Michalska-Malecka 2016</i>	BCVA oceniono przy użyciu wykresu ostrości wzroku Snellena w identycznych warunkach testowych. Oceny przeprowadzono 1 tydz, 1, 2, 3 i 6 miesięcy po leczeniu.	Obszar plamki oceniono za pomocą OCT, grubość dołka obliczono jako średnią grubość siatkówki w okręgu o promieniu 500 µm, który był wyśrodkowany na dołku. Oceny przeprowadzono 1 tydz, 1, 2, 3 i 6 miesięcy po leczeniu.	IOP oceniano za pomocą tonometru aplanacyjnego Goldmanna. Oceny przeprowadzono 1 tydz, 1, 2, 3 i 6 miesięcy po leczeniu.
<i>Pacella 2017</i>	Pierwszorzędownym punktem końcowym były zmiany średnich wartości BCVA przed i po leczeniu. Implant uznano za skuteczny, gdy zaobserwowano średnią poprawę BCVA ≥10 liter (2 linie ETDRS).	Drugorzędownym punktem końcowym były zmiany wartości CMT między wizytą początkową a wizytami kontrolnymi poprzez analizę struktury warstwy siatkówki za	W badaniu oceniono IOP.

Nazwa badania	BCVA	Zmiany strukturalne	IOP
	BCVA, OCT, CMT, IOP.	pomocą OCT. Oczekiwany wynik byłoby zmniejszona średnia CMT $\geq 250 \mu\text{m}$.	
<i>Reid 2015</i>	n/d	n/d	W badaniu oceniono IOP.
<i>Unsal 2015</i>	BCVA oceniano w jednostkach logMAR przy użyciu wykresu ETDRS.	Pomiary CMT przeprowadzono za pomocą optycznej koherentnej tomografii w domenie spektralnej. Obrzęk plamki definiowano jako CMT $> 300 \mu\text{m}$ w badaniu OCT.	Pomiary IOP przeprowadzono za pomocą tonometru aplanacyjnego Goldmanna.
<i>Yap 2021</i>	Pierwszorzędnym punktem końcowym była ostrość wzroku po 30 dniach. Pomiary pierwotnie zapisano w literach ETDRS lub przekonwertowano na ETDRS, jeśli zostały zapisane w notacji logMAR lub Snellena. Pomiary przeprowadzono z najlepszą korekcją refrakcji, albo ze wspomaganie otworkiem. Oceniano również przyrost ostrości wzroku o 5, 10 i 15 liter w stosunku do wartości początkowej.	CST oceniano za pomocą optycznej koherentnej tomografii w domenie spektralnej. CST plamki żółtej była uśrednioną strefą o średnicy 1 mm wyśrodkowaną na dołku, obliczoną przez wbudowane oprogramowanie.	IOP mierzono za pomocą tonometru odbiciowego. Odnoszono również IOP większe niż 25 mmHg.

12.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 64.
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 65.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

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

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

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

Tabela 66.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
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 67.

Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)		
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	
Ocena RoB		
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji) (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)		
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE lub BRAK INFORMACJI</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	
Ocena RoB		

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)		
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE NIE lub BRAK INFORMACJI Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE NIE Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIENIE TAK lub BRAK INFORMACJI Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	
Ocena RoB		
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)		
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE NIE lub BRAK INFORMACJI Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIENIE TAK lub BRAK INFORMACJI Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIENIE TAK lub BRAK INFORMACJI Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	
Ocena RoB		
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)		
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	
Ocena RoB		
Ogólna ocena RoB		

Niskie ryzyko – niskie ryzyko we wszystkich analizowanych domenach

Umiarkowane ryzyko – umiarkowane ryzyko przynajmniej w jednej z ocenianych domen

Wysokie ryzyko – wysokie ryzyko przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach, co znacząco obniża poziom ufności badania

Tabela 68.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

Tabela 69.
Skala IHE do oceny jakości serii przypadków*

Pytanie	Odpowiedź**
Cel badania	
1. Czy hipoteza/cel badania był jasno określony? (Odpowiedź „częściowo tak”: hipoteza zawiera 1 lub 2 informacje z 3 wymaganych: populacja, interwencja, oceniany efekt)	Tak Częściowo tak Nie
Metodyka badania	
2. Czy badanie zostało przeprowadzone prospektywnie?	Tak Niejasne Nie
3. Czy przypadki były zbierane w więcej niż jednym ośrodku?	Tak Niejasne Nie
4. Czy chorzy byli rekrutowani kolejno (lub wszyscy chorzy kwalifikujący się do badania byli włączani)?	Tak Niejasne Nie
Populacja	
5. Czy opisano charakterystykę chorych objętych badaniem (tj. najbardziej istotne informacje, np. liczba chorych, wiek, pochodzenie etniczne, nasilenie choroby, choroby towarzyszące)? (Odpowiedź „częściowo tak”: opisano niektóre/wybrane dane demograficzne)	Tak Częściowo tak Nie
6. Czy kryteria włączenia i wykluczenia były jasno określone? (Odpowiedź „częściowo tak”: raportowano kryteria włączenia lub kryteria wykluczenia)	Tak Częściowo tak Nie
7. Czy chorzy byli włączani do badania na podobnym etapie choroby?	Tak Niejasne Nie
Interwencja i leczenie wspomagające	
8. Czy badana interwencja była jasno opisana (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
9. Czy dodatkowe interwencje (leczenie wspomagające) były jasno opisane (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
Pomiary punktów końcowych	
10. Czy istotne metody pomiarów punktów końcowych były ustalone <i>a priori</i> ? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe zostały opisane w części badania dot. metodyki)	Tak Częściowo tak Nie
11. Czy osoby oceniające punkty końcowe były zaślepiene na interwencję, którą otrzymywali chorzy?	Tak Niejasne Nie
12. Czy istotne punkty końcowe były zmierzone odpowiednimi metodami obiektywnymi/subiektywnymi#? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe mierzono odpowiednimi metodami)	Tak Częściowo tak Nie
13. Czy istotne punkty końcowe zostały zmierzone przed i po zastosowaniu interwencji?	Tak Niejasne Nie

Pytanie	Odpowiedź**
Analiza statystyczna	
14. Czy do oceny istotnych punktów końcowych użyto odpowiednich testów statystycznych (np. testy parametryczne dla danych o rozkładzie normalnym lub testy nieparametryczne przy braku rozkładu normalnego)?	Tak Niejasne Nie
Wyniki i wnioski	
15. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpiły ważne zdarzenia i punkty końcowe?	Tak Niejasne Nie
16. Czy raportowano utratę chorych z okresu obserwacji? (Odpowiedź „tak”: liczba chorych utraconych z okresu obserwacji jest jasno określona lub raportowano wyniki dla wszystkich włączonych chorych lub liczbę chorych utraconych z okresu obserwacji można obliczyć w oparciu o liczby chorych włączonych do badania i uwzględnionych w ostatecznej analizie)	Tak Niejasne Nie
17. Czy przedstawiono szacunki dot. przypadkowej zmienności w analizie danych dot. istotnych punktów końcowych (np. SE, SD, CI, zakres, IQR)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie dla wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono miary rozrzutu)	Tak Częściowo tak Nie
18. Czy raportowano zdarzenia niepożądane? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie przedstawiono wyników dla wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych)	Tak Częściowo tak Nie
19. Czy wnioski były poparte wynikami badania?	Tak Niejasne Nie
Konflikty interesów i źródła wsparcia	
20. Czy raportowano konflikty interesów i źródła wsparcia (np. finansowego) dla badania? (Odpowiedź „częściowo tak”: przedstawiono informację o konflikcie interesów lub o źródłach wsparcia)	Tak Częściowo tak Nie
Suma	
Badania eksperymentalne^^	20 pkt.
Badania obserwacyjne^^	18 pkt.

*oceniający może zdecydować o usunięciu pozycji, które nie mają zastosowania w analizowanym przypadku

**odpowiedź „tak” – 1 pkt. odpowiedź „częściowo tak” – 0,5 pkt.; odpowiedź „niejasne” – 0 pkt.; odpowiedź „nie” – 0 pkt. (punktacja przyjęta przez analityków)

^^wybór domen odpowiednich dla badań w zależności od ich metodyki został dobrany przez analityków (kolorem jasnoszarym wskazano domeny oceniane wyłącznie w badaniach eksperymentalnych)

#np. testy będące złotym standardem lub standaryzowane testy kliniczne dla metod obiektywnych oraz samodzielnie wypełniane kwestionariusze lub standaryzowane formularze dla metod subiektywnych

Tabela 70.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE					
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.					
Pytanie	Odpowiedź		Suma		
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	(max. ****)		
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*			
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)				
	d) nie określono metody doboru kohorty				
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*			
	b) z innego środowiska (z innej populacji)				
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia				
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*		(max. **)	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*			
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej				
	d) nie określono				
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*			(max. **)
	b) nie				
Porównywalność					
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	(max. **)		
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*			
Punkt końcowy					
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	(max. **)		
	b) łączenie zapisów	*			
	c) raportowane przez chorego				
	d) nie określono				
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*		(max. **)	
	b) nie				
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*			(max. **)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*			
	c) < ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych				
	d) nie określono				

12.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 71.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 72.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

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

Tabela 73.

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.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.7.1.
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 5. i 6.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.7.2.
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4. i 12.6.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.6.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 12.8.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 12.8.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 12.8.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 12.8.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 12.8.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 12.8.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 12.8.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 12.8.
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 5., 6., 7., 12.1., 12.2. i 12.3.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 8.

13. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – przegląd dla interwencji	24
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	37
Tabela 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Mishra 2018</i> i <i>GENEVA</i> wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool</i> <i>for randomized trials</i> (RoB 2.0)	41
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	46
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	54
Tabela 6. Plan analizy statystycznej – porównanie DEX vs ITA	55
Tabela 7. Plan analizy statystycznej – badania RWE	56
Tabela 8. Plan analizy statystycznej – badanie rejestracyjne	58
Tabela 9. Mediana wartości BCVA	61
Tabela 10. Mediana wartości CMT	62
Tabela 11. Średnia wartość BCVA	63
Tabela 12. Średnia wartość CMT	64
Tabela 13. Średnia wartość SFCT	65
Tabela 14. Średnia grubość naczyniówki	67
Tabela 15. Mediana wartości BCVA	69
Tabela 16. Mediana wartości CMT	70
Tabela 17. Średnia wartość BCVA	71
Tabela 18. Zmiana ostrości wzroku	72

Tabela 19. Średnia wartość CMT	73
Tabela 20. Mediana wartości IOP	76
Tabela 21. Częstość progresji zaćmy	77
Tabela 22. Średnia wartość IOP	78
Tabela 23. Częstość wystąpienia istotnego zwiększenia IOP	78
Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	79
Tabela 25. Mediana wartości IOP	80
Tabela 26. Częstość występowania zwiększonego IOP	82
Tabela 27. Częstość przeprowadzania operacji zaćmy lub jaskry	83
Tabela 28. Średnia wartość BCVA – badania RWE.....	84
Tabela 29. Średnia zmiana BCVA – badania RWE	85
Tabela 30. Częstość występowania poprawy/pogorszenia BCVA – badania RWE.....	86
Tabela 31. Średnia wartość parametrów dotyczących grubości siatkówki – badania RWE...87	
Tabela 32. Średnia zmiana CST – badania RWE	87
Tabela 33. Częstość osiągania zmian strukturalnych – badania RWE.....	88
Tabela 34. Średnia wartość IOP – badania RWE	88
Tabela 35. Częstość występowania zwiększonego IOP – badania RWE.....	89
Tabela 36. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych deksametazonem	95
Tabela 37. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRRReports i WHO u chorych leczonych deksametazonem	98
Tabela 38. Podsumowanie kluczowych wyników skuteczności – porównanie bezpośrednie	103

Tabela 39. Podsumowanie kluczowych wyników bezpieczeństwa – porównanie bezpośrednie	107
Tabela 40. Odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 15-liter	121
Tabela 41. Częstość osiągania poprawy BCVA o co najmniej 10-14 liter	122
Tabela 42. Zmiana CST	124
Tabela 43. Ciężkie zdarzenia niepożądane	126
Tabela 44. Zaburzenia w obrębie oka.....	128
Tabela 45. Charakterystyka badań RWE – metodyka (uzupełnienie AKL).....	135
Tabela 46. Charakterystyka badań RWE – populacja (uzupełnienie AKL).....	137
Tabela 47. Charakterystyka badań RWE – punkty końcowe (uzupełnienie AKL).....	140
Tabela 48. Średnia wartość BCVA – badania RWE (uzupełnienie AKL).....	143
Tabela 49. Mediana wartości BCVA – badania RWE (uzupełnienie AKL).....	144
Tabela 50. Średnia zmiana BCVA – badania RWE (uzupełnienie AKL).....	145
Tabela 51. Poprawa/pogorszenie BCVA – badania RWE (uzupełnienie AKL).....	146
Tabela 52. Średnia wartość parametrów dotyczących grubości siatkówki (uzupełnienie AKL)	148
Tabela 53. Mediana wartości parametrów dotyczących grubości siatkówki – badania RWE (uzupełnienie AKL)	148
Tabela 54. Średnia zmiana CRT, CMT i CFT – badania RWE (uzupełnienie AKL).....	149
Tabela 55. Średnia wartość IOP – badania RWE (uzupełnienie AKL)	150
Tabela 56. Częstość występowania zwiększonego IOP – badania RWE (uzupełnienie AKL)	151

Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – SLR dla implantu z deksametazonem	154
Tabela 58. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – SLR dla implantu z deksametazonem	154
Tabela 59. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	156
Tabela 60. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	158
Tabela 61. Charakterystyka badań RWE – metodyka.....	173
Tabela 62. Charakterystyka badań RWE – populacja.....	175
Tabela 63. Charakterystyka badań RWE – punkty końcowe.....	177
Tabela 64. Kryteria Cook.....	179
Tabela 65. Skala AMSTAR 2.....	179
Tabela 66. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	180
Tabela 67. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	181
Tabela 68. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	183
Tabela 69. Skala IHE do oceny jakości serii przypadków*	184
Tabela 70. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	185
Tabela 71. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	187
Tabela 72. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	187
Tabela 73. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	187

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – SLR dla implantu z deksametazonem	29
Rysunek 2. Zmiana wartości BCVA w czasie badania	64
Rysunek 3. Zmiana wartości CMT w czasie badania	65
Rysunek 4. Zmiana wartości SFCT w czasie badania	66
Rysunek 5. Zmiana wartości BCVA w czasie badania	69
Rysunek 6. Zmiana wartości CMT w czasie badania	70
Rysunek 7. Średnia wartość BCVA w czasie trwania badania	72
Rysunek 8. Średnia wartość CMT w czasie trwania badania	74
Rysunek 9. Zmiana wartości IOP w czasie badania	78
Rysunek 10. Zmiana wartości IOP w czasie badania.....	81
Rysunek 11. Czas do osiągnięcia poprawy BCVA o co najmniej 15-liter w porównaniu z wartością początkową.....	119
Rysunek 12. Czas do osiągnięcia poprawy BCVA o co najmniej 15-liter w porównaniu z wartością początkową, wyniki dla dwóch badań fazy III oddzielnie – badanie pierwsze (A), badanie drugie (B).....	120
Rysunek 13. Średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej	123
Rysunek 14. Czas do osiągnięcia poprawy BCVA o co najmniej 15-liter w stosunku do wartości początkowej – podgrupy BRVO i CRVO	124
Rysunek 15. Odsetek oczu, w których uzyskano poprawę BCVA o co najmniej 15-liter w stosunku do wartości początkowej – podgrupy BRVO i CRVO	125
Rysunek 16. Średnia zmiana BCVA w stosunku do wartości początkowej – podgrupy BRVO i CRVO	125

Rysunek 17. Odsetek oczu, które osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 15-liter	131
Rysunek 18. Odsetek oczu, które wykazały 15-literowe pogorszenie BCVA.....	131
Rysunek 19. Średnia zmiana BCVA – populacja RVO.....	132
Rysunek 20. Średnia zmiana BCVA – populacja BRVO	132
Rysunek 21. Średnia zmiana BCVA – populacja CRVO	132
Rysunek 22. Odsetek oczu, w których raportowano wzrost IOP ≥ 35 mmHg	134
Rysunek 23. Odsetek oczu, w których raportowano wzrost IOP ≥ 25 mmHg	134
Rysunek 24. Odsetek oczu, w których raportowano wzrost IOP ≥ 10 mmHg	134

15. Bibliografia

15.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>Augustin 2014</i>	Augustin, A. J., Holz, F. G., Haritoglou, C., i in. (2014). Retrospective, Observational Study in Patients Receiving a Dexamethasone Intravitreal Implant 0.7 mg for Macular Oedema Secondary to Retinal Vein Occlusion. <i>Ophthalmologica</i> , 233(1), 18–26.
<i>Battaglia Parodi 2017</i>	Battaglia Parodi M, Iacono P, i in., OUTER RETINAL LAYER CHANGES AFTER DEXAMETHASONE IMPLANT FOR CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION. <i>Retina</i> . 2017 Oct;37(10):1888-1895
<i>Bezatis 2013</i>	Bezatis, A., Spital, G., Höhn, F., i in. (2013). Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up - The SOLO study. <i>Acta Ophthalmologica</i> , 91(5), e340–e347.
<i>Blanc 2018</i>	Blanc J, Deschasse C, Kodjikian L, i in., Safety and long-term efficacy of repeated dexamethasone intravitreal implants for the treatment of cystoid macular edema secondary to retinal vein occlusion with or without a switch to anti-VEGF agents: a 3-year experience. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol</i> . 2018 Aug;256(8):1441-1448
<i>Bulut 2016</i>	Bulut MN, Öztürk Y, Çallı Ü, i in., Evaluation of Peripapillary Nerve Fiber Layer after Dexamethasone Implantation (Ozurdex) in Branch Retinal Vein Occlusions. <i>J Ophthalmol</i> . 2016;2016:2050796
<i>Coscas 2014</i>	Coscas G, Augustin A, Bandello F, i in., Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. <i>Eur J Ophthalmol</i> . 2014 Jan-Feb;24(1):1-9
<i>Dikel 2019</i>	Dikel NH, Yumusak E, Gokcinar NB. Long-term Results of Ranibizumab, Dexamethasone Implant, and Triamcinolone in Macular Edema due to Branch Retinal Vein Occlusion. <i>Beyoglu Eye J</i> . 2019 Dec 27;4(3):141-148.
<i>Fortoul 2015</i>	Fortoul, V., Denis, P., & Kodjikian, L. (2015). Anatomical and functional recurrence after dexamethasone intravitreal implants: a 6-month prospective study. <i>Eye</i> , 29(6), 769–775.
<i>GENEVA (Haller 2010)</i>	Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, i in., Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion, <i>Ophthalmology</i> . 2010 Jun;117(6):1134-1146.e3
<i>GENEVA (Haller 2011)</i>	Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, i in., Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. <i>Ophthalmology</i> . 2011 Dec;118(12):2453-60
<i>Georgalas 2019</i>	Georgalas L, Tservakis I, Kiskira EE, i in., Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion resistant to anti-VEGF therapy: a 12-month prospective study. <i>Cutan Ocul Toxicol</i> . 2019 Dec;38(4):330-337
<i>Maggio 2014</i>	Maggio E, Polito A, Guerriero M, Pertile G. Intravitreal dexamethasone implant for macular edema secondary to retinal vein occlusion: 12-month follow-up and prognostic factors. <i>Ophthalmologica</i> . 2014;232(4):207-15

Odwolanie	Opis bibliograficzny
<i>Michalska-Malecka 2016</i>	Michalska-Malecka, K., Gaborek, A., Nowak, M. i in. (2016). Evaluation of the effectiveness and safety of glucocorticoids intravitreal implant therapy in macular edema due to retinal vein occlusion. <i>Clinical Interventions in Aging</i> , 699.
<i>Mishra 2018</i>	Mishra, S. K., Gupta, A., Patyal, S. i in. (2018). Intravitreal dexamethasone implant versus triamcinolone acetonide for macular oedema of central retinal vein occlusion: quantifying efficacy and safety. <i>International Journal of Retina and Vitreous</i> , 4(1).
<i>Nicula 2020</i>	Nicula C, Nicula D, Rednik A, i in., Morphological and Functional Outcomes after Intravitreal Dexamethasone Injection for Macular Edema in Patients with Central Vein Occlusion at 48-Week Follow-Up. <i>J Ophthalmol.</i> 2020 Feb 11;2020:6830148
<i>Ozkok 2015</i>	Ozkok, A., Saleh, O. A., Sigford, (2015). THE OMAR STUDY. <i>Retina</i> , 35(7), 1393–1400.
<i>Pacella 2017</i>	Pacella F, La Torre G, Basili S, i in., Comparison between "early" or "late" intravitreal injection of dexamethasone implant in branch (BRVO) or central (CRVO) retinal vein occlusion: six-months follow-up. <i>Cutan Ocul Toxicol.</i> 2017 Sep;36(3):224-230
<i>Parodi 2015</i>	Parodi MB, Iacono P, Petruzzi G, i in., DEXAMETHASONE IMPLANT FOR MACULAR EDEMA SECONDARY TO ISCHEMIC RETINAL VEIN OCCLUSIONS. <i>Retina.</i> 2015 Jul;35(7):1387-92
<i>Pommier 2016</i>	Pommier, S., Meyer, F., Guigou, S. i in. (2016). Long-Term Real-Life Efficacy and Safety of Repeated Ozurdex® Injections and Factors Associated with Macular Edema Resolution after Retinal Vein Occlusion: The REMIDO 2 Study. <i>Ophthalmologica</i> , 236(4), 186–192.
<i>Reid 2015</i>	Reid GA, Sahota DS, Sarhan M. OBSERVED COMPLICATIONS FROM DEXAMETHASONE INTRAVITREAL IMPLANT FOR THE TREATMENT OF MACULAR EDEMA IN RETINAL VEIN OCCLUSION OVER 3 TREATMENT ROUNDS. <i>Retina.</i> 2015 Aug;35(8):1647-55.
<i>Simsek 2018</i>	Simsek, Mert; Citirik, Mehmet; Ozates, Serdar; Ozkoyuncu, Dilara. The efficacy of intravitreal dexamethasone implant as the first-line treatment for retinal vein occlusion-related macular edema in a real-life scenario. <i>Indian Journal of Ophthalmology</i> 66(6):p 831-836, June 2018.
<i>Unsal 2015</i>	Unsal E, Eltutar K, Sultan P, Gungel H. The Efficiency of Intravitreal Dexamethasone Implants in the Treatment of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. <i>J Ocul Pharmacol Ther.</i> 2015 Jul-Aug;31(6):350-6.
<i>Vural 2019</i>	Vural E., Kadayifcilar S., Eldem B., Visual and anatomic outcomes of cases that have received dexamethasone implant treatment for venous occlusion. <i>Retina-Vitreus</i> (2019) 28:3 (239-245).
<i>Yap 2021</i>	Yap TE, Husein S, Miralles de Imperial-Ollero JA, i in., The efficacy of dexamethasone implants following anti-VEGF failure for macular oedema in retinal vein occlusion. <i>Eur J Ophthalmol.</i> 2021 Nov;31(6):3214-3222
<i>Yumusak 2015</i>	Yumusak, E., Buyuktortop, N., & Ornek, K. (2015). Early Results of Dexamethasone Implant, Ranibizumab, and Triamcinolone in Macular Edema Due to Branch Retinal Vein Occlusion. <i>European Journal of Ophthalmology</i> , 26(1), 54–59.
<i>Yumusak 2016</i>	Yumusak, E., Ornek, K., & Dikel, N. H. (2016). Comparison of Choroidal Thickness Changes following Intravitreal Dexamethasone, Ranibizumab, and Triamcinolone in Eyes with Retinal Vein Occlusion. <i>European Journal of Ophthalmology</i> , 26(6), 627–632.
Opracowania wtórne włączone do analizy	
<i>Ang 2020</i>	Ang JL, Ah-Moye S, Kim LN, i in., A systematic review of real-world evidence of the management of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. <i>Eye (Lond).</i> 2020 Oct;34(10):1770-1796

Odwolanie	Opis bibliograficzny
<i>Carnevali 2024</i>	Carnevali A, Bacherini D, Metrangolo C, i in. Long term efficacy and safety profile of dexamethasone intravitreal implant in retinal vein occlusions: a systematic review. <i>Front Med (Lausanne)</i> . 2024 Nov 29;11:1454591
<i>Cornish 2023</i>	Cornish EE, Zagora SL, Spooner K, Fraser-Bell S. Management of macular oedema due to retinal vein occlusion: An evidence-based systematic review and meta-analysis. <i>Clin Exp Ophthalmol</i> . 2023 May-Jun;51(4):313-338
<i>Ford 2014</i>	Ford JA, Clar C, Lois N, i in., Treatments for macular oedema following central retinal vein occlusion: systematic review. <i>BMJ Open</i> . 2014 Feb 10;4(2):e004120
<i>Ford 2014a</i>	Ford JA, Shyangdan D, Uthman OA, i in., Drug treatment of macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: a network meta-analysis, <i>BMJ Open</i> . 2014 Jul 23;4(7):e005292
<i>Gao 2021</i>	Gao S, Zhang Y, Li X, i. in. Comparative Efficacy of Pharmacotherapy for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion: A Network Meta-analysis. <i>Front Pharmacol</i> . 2021 Dec 8;12:752048.
<i>Gao 2019</i>	Gao L, Zhou L, Tian C, i in., Intravitreal dexamethasone implants versus intravitreal anti-VEGF treatment in treating patients with retinal vein occlusion: a meta-analysis. <i>BMC Ophthalmol</i> . 2019 Jan 8;19(1):8
<i>Gewaily 2015</i>	Gewaily D, Muthuswamy K, Greenberg PB. Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2015 Sep 9;2015(9):CD007324
<i>Hu 2019</i>	Hu, Qiuming; Li, Haoyu; Xu, Wenhua, i in. Comparison between Ozurdex and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusion-related macular edema: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Indian Journal of Ophthalmology</i> 67(11):p 1800-1809, November 2019.
<i>Hunter 2022</i>	Hunter A, Williams M. Long-term outcomes for patients treated for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. <i>BMJ Open Ophthalmol</i> . 2022 Jun;7(1):e001010
<i>Ji 2019</i>	Ji, K., Zhang, Q., Tian, M., & Xing, Y. (2019). Comparison of dexamethasone intravitreal implant with intravitreal anti-VEGF injections for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. <i>Medicine</i> , 98(22), e15798.
<i>McIntosh 2007</i>	McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY. Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. <i>Ophthalmology</i> . 2007 May;114(5):835-54
<i>Pielen 2013</i>	Pielen A, Feltgen N, Isserstedt C, i in., Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion: a systematic review. <i>PLoS One</i> . 2013 Oct 25;8(10):e78538
<i>Regnier 2015</i>	Regnier SA, Larsen M, Bezlyak V, Allen F. Comparative efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: a network meta-analysis. <i>BMJ Open</i> . 2015 Jun 5;5(6):e007527
<i>Qian 2018</i>	Qian T, Zhao M, Wan Y, i in., Comparison of the efficacy and safety of drug therapies for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. <i>BMJ Open</i> . 2018 Dec 28;8(12):e022700
<i>Qiu 2022</i>	Qiu XY, Hu XF, Qin YZ, i in., Comparison of intravitreal aflibercept and dexamethasone implant in the treatment of macular edema associated with diabetic retinopathy or retinal vein occlusion: a Meta-analysis and systematic review. <i>Int J Ophthalmol</i> . 2022 Sep 18;15(9):1511-1519
<i>Tang 2024</i>	Tang HX, Li JJ, Yuan Y, i in., Comparing the efficacy of dexamethasone implant and anti-VEGF for the treatment of macular edema: A systematic review and meta-analysis. <i>PLoS One</i> . 2024 Jul 10;19(7):e0305573

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Wei 2019</i>	Wei Q, Chen R, Lou Q, i in, Intravitreal corticosteroid implant vs intravitreal ranibizumab for the treatment of macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. Drug Des Devel Ther. 2019 Jan 11;13:301-307
<i>Xiaodong 2022</i>	Xiaodong L, Xuejun X. The Efficacy and Safety of Dexamethasone Intravitreal Implant for Diabetic Macular Edema and Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Ophthalmol. 2022 Aug 9;2022:4007002.
<i>Yuan 2022</i>	Yuan Q, Gao Y, Liu Y, i in. Efficacy of single-dose intravitreal dexamethasone implantation for retinal vein occlusion patients with refractory macular edema: A Systematic Review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2022 Sep 28;13:951666.
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
<i>ADR 2025</i>	European database of suspected adverse drug reaction reports https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages (data dostępu: 16.03.2025)
<i>ChPL Ozurdex®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozurdex®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_pl.pdf , (data dostępu: 24.03.2025 r.)
<i>EMA EPAR 2010</i>	EMA/457364/2010 Evaluation of Medicines for Human Use CHMP Assessment report Ozurdex, International Nonproprietary Name: dexamethasone Procedure No. EMEA/H/C/001140
<i>EMA 2023</i>	Europejska Agencja Leków: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ozurdex-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (data dostępu: 2023)
<i>FDA 2024</i>	Food and drug Administration, The highlights of prescribing information for OZURDEX®, 2024
<i>WHO UMC 2025</i>	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, https://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 16.03.2025 r.)

15.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Opracowania wtórne			
<i>Bonfiglio 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd dotyczył przedstawienia zbioru wszystkich chorób, które odnoszą korzyści ze stosowania implantu DEX o przedłużonym uwalnianiu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z terapiami wspomagającymi w celu zapewnienia cennej opcji terapeutycznej dla tych chorób w praktyce klinicznej	Bonfiglio V, Reibaldi M, Fallico M, i in., Widening use of dexamethasone implant for the treatment of macular edema. Drug Des Devel Ther. 2017 Aug 16;11:2359-2372
<i>Chatziralli 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Chatziralli IP, Jaulim A, Peponis VG, i in., Branch retinal vein occlusion: treatment

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			modalities: an update of the literature. Semin Ophthalmol. 2014 Mar;29(2):85-107
<i>Danis 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> związku między zmianami w CRT i BCVA do badania GENEVA.	Danis RP, Sadda S, Jiao J, i in., RELATIONSHIP BETWEEN RETINAL THICKNESS AND VISUAL ACUITY IN EYES WITH RETINAL VEIN OCCLUSION TREATED WITH DEXAMETHASONE IMPLANT. Retina. 2016 Jun;36(6):1170-6
<i>Ehlers 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd <i>The American Academy of Ophthalmology prepares Ophthalmic Technology Assessments</i> przeprowadzony w celu oceny nowych i istniejących procedur, leków oraz testów diagnostycznych i przesiewowych.	Ehlers JP, Kim SJ, Yeh S, i in., Therapies for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion: A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2017 Sep;124(9):1412-1423
<i>Fassbender Adeniran 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Fassbender Adeniran JM, Jusufbegovic D, Schaal S. Common and Rare Ocular Side-effects of the Dexamethasone Implant. Ocul Immunol Inflamm. 2017 Dec;25(6):834-840
<i>Garweg 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Garweg JG, Zandi S. Retinal vein occlusion and the use of a dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) in its treatment. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016 Jul;254(7):1257-65
<i>Gewaily 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach przeglądu odnaleziono dwa badania. Nie przeprowadzono metaanalizy ani żadnej innej syntezy danych.	Gewaily D, Muthuswamy K, Greenberg PB. Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 9;2015(9):CD007324
<i>Glanville 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematycznych mający na celu porównanie RAN z innymi terapiami.	Glanville J, Patterson J, McCool R, i in., Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. BMC Ophthalmol. 2014 Jan 21;14:7
<i>Kumar 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	W publikacji nie przedstawiono charakterystyki badań włączonych do metaanalizy, nie możliwym jest zatem określenie czy we wszystkich badaniach dawkowanie DEX było zgodne z ChPL Ozurdex. Dodatkowo w opisie wskazano, że do analizy włączono 10 badań (5 RCT oraz 5 obserwacyjnych), natomiast w podsumowaniu tabelarycznym widnieje jedynie 8 badań z czego 7 opisano jako RCT i jedno jako obserwacyjne. Prezentowane rozbieżności podważają wiarygodność	Kumar S.R., Divya T.K., Lakshmi A.V.S., Harini A., THE EFFECT OF INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT ON MACULAR EDEMA AND VISUAL ACUITY IN RETINAL VEIN OCCLUSION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. International Research Journal of Pharmacy (2023) 14:2 (11-15)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		publikacji i prezentowanych w niej wyników.	
<i>Lashay 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W publikacji wskazano że porównanie dla DEX, ITA i AFL nie było możliwe ze względu na różnice w projektach badań. Nie przedstawiono wyników dla analizowanej interwencji w porównaniu z komparatorem.	Lashay A, Riazi-Esfahani H, Mirghorbani M, Yaseri M. Intravitreal Medications for Retinal Vein Occlusion: Systematic Review and Meta-analysis. J Ophthalmic Vis Res. 2019 Jul 18;14(3):336-366
<i>Ming 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu włączono badania w których ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w <i>ChPL Ozurdex®</i>	Ming S, Xie K, Yang M, i in., Comparison of intravitreal dexamethasone implant and anti-VEGF drugs in the treatment of retinal vein occlusion-induced oedema: a meta-analysis and systematic review. BMJ Open. 2020 Jun 28;10(6):e032128
<i>Patil 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd dotyczył oceny leczenia anti-VEGF, które nie stanowią analizowanej interwencji/komparatora w niniejszej analizie.	Patil NS, Hatamnejad A, Mihalache A, i in., Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment Compared with Steroid Treatment for Retinal Vein Occlusion: A Meta-Analysis. Ophthalmologica. 2022;245(6):500-515
<i>Pranata 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd dotyczył oceny leczenia anti-VEGF, które nie stanowią analizowanej interwencji/komparatora w niniejszej analizie	Pranata R, Vania A, Vania R, Victor AA. Intravitreal ranibizumab versus dexamethasone implant in macular edema due to branch retinal vein occlusion: Systematic review and meta-analysis. Eur J Ophthalmol. 2021 Jul;31(4):1907-1914
<i>Qian 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd dotyczył oceny leczenia anti-VEGF, które nie stanowią analizowanej interwencji/komparatora w niniejszej analizie	Qian T, Zhao M, Xu X. Comparison between anti-VEGF therapy and corticosteroid or laser therapy for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: A meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2017 Oct;42(5):519-529
<i>Shalchi 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd dotyczył oceny leczenia anti-VEGF, które nie stanowią analizowanej interwencji/komparatora w niniejszej analizie	Shalchi Z, Mahroo O, Bunce C, Mitry D. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jul 7;7(7):CD009510.
<i>Yeh 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Yeh S, Kim SJ, Ho AC, i in., Therapies for macular edema associated with central retinal vein occlusion: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2015 Apr;122(4):769-78
Badania pierwotne			
<i>Adelman 2015</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W publikacji przedstawiono w sposób opisowy wyniki dla ostrości wzroku, jednakże nie w oparciu o najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (BCVA).	Adelman, R. A., Parnes, A. J., Bopp, S. i in. (2015). Strategy for the Management of Macular Edema in Retinal Vein Occlusion: The European VitreoRetinal Society Macular Edema Study. BioMed Research International, 2015, 1–8.
<i>Alshahrani 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie typu "case series" w którym dane początkowe	Alshahrani, S. T., Dolz-Marco, R., Gallego-Pinazo, R., i in. (2016). INTRAVITREAL

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		przedstawiono oddzielnie dla każdego z włączonych chorych, brak możliwości oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w analizowanej populacji.	DEXAMETHASONE IMPLANT FOR THE TREATMENT OF REFRACTORY MACULAR EDEMA IN RETINAL VASCULAR DISEASES. Retina, 36(1), 131–136.
<i>Altunel 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu wyniki przedstawiono w podgrupach wyszczególnionych ze względu na wiek chorych. Metodyka niezgodna z PICOS.	Altunel O, Göktaş A, Duru N, Özköse A, Arifoğlu HB, Ataş M. The Effect of Age on Dexamethasone Intravitreal Implant (Ozurdex®) Response in Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. Semin Ophthalmol. 2018;33(2):179-184, Epub 2016 Sep 6
<i>Anayol 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji w badaniu wynosił 3 miesiące. Metodyka niezgodna z PICOS.	Anayol MA, Sekeroglu MA, Tırhis H, i in., Objective evaluation of lens clarity after the intravitreal injection of sustained-release dexamethasone implant. J Cataract Refract Surg. 2016 Oct;42(10):1477-1482
<i>Arrigo 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu przedstawiono wyniki łącznie dla wszystkich stosowanych interwencji.	Arrigo A, Crepaldi A, Viganò C, i in., Real-Life Management of Central and Branch Retinal Vein Occlusion: A Seven-Year Follow-Up Study. Thromb Haemost. 2021 Oct;121(10):1361-1366
<i>Ayaz 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	Do badania włączono chorych stosujących leczenie DEX w monoterapii oraz w terapii skojarzonej, w tym również z terapią laserem.	Ayaz Y, Erkan Pota Ç, Başol İ, i in., Anterior segment complications after dexamethasone implantations:real world data. Int Ophthalmol. 2023 Nov;43(11):4279-4287
<i>Bakri 2009</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu stosowano DEX w podaniu do obu oczu, a więc niezgodnie z ChPL Ozurdex®	Bakri SJ, Risco M, Edwards AO, Pulido JS. Bilateral simultaneous intravitreal injections in the office setting. Am J Ophthalmol. 2009 Jul;148(1):66-9.e1
<i>Bakri 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dozwolone było leczenie skojarzone DEX + anty-VEGF. Wyniki przedstawiono łącznie dla stosowanych interwencji.	Bakri, S. J., Omar, A. F., Iezzi, R., & Kapoor, K. G. (2016). EVALUATION OF MULTIPLE DEXAMETHASONE INTRAVITREAL IMPLANTS IN PATIENTS WITH MACULAR EDEMA ASSOCIATED WITH RETINAL VEIN OCCLUSION. Retina, 36(3),
<i>Bandello 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Bandello F, Parravano M, Cavallero E, i in., Prospective evaluation of morphological and functional changes after repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. Ophthalmic Res. 2015;53(4):207-16
<i>Battaglia Parodi 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Battaglia Parodi M, Iacono P, Sacconi R, i in., DEXAMETHASONE IMPLANT FOR MACULAR EDEMA SECONDARY TO CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION IN PATIENTS YOUNGER THAN 50 YEARS. Retina. 2015 Jul;35(7):1381-6
<i>Busch 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W czasie badania część chorych stosowała leczenie skojarzone z różnymi terapiami. Wyniki	Busch C, Rehak M, Sarvariya C, i in., Long-term visual outcome and its predictors in macular oedema secondary to retinal vein occlusion treated with dexamethasone

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		przedstawiono łącznie dla wszystkich terapii w podziale na grupy wyróżnione ze względu na typ RVO	implant. Br J Ophthalmol. 2019 Apr;103(4):463-468
<i>Capone 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu przedstawiono łącznie wyniki dla chorych stosujących DEX w monoterapii oraz DEX w skojarzeniu z innymi terapiami	Capone, A., Singer, M. A., Dodwell, D. G. i in.. (2014). EFFICACY AND SAFETY OF TWO OR MORE DEXAMETHASONE INTRAVITREAL IMPLANT INJECTIONS FOR TREATMENT OF MACULAR EDEMA RELATED TO RETINAL VEIN OCCLUSION (SHASTA STUDY). Retina, 34(2), 342–351.
<i>Chiquet 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex	Chiquet C, Dupuy C, Bron AM, i in. Intravitreal dexamethasone implant versus anti-VEGF injection for treatment-naïve patients with retinal vein occlusion and macular edema: a 12-month follow-up study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015 Dec;253(12):2095-102.
<i>Covello 2024</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Celem badania było przedstawienie wyników wpływu biomarkerów anatomicznych i tomograficznych na wyniki kliniczne implantacji deksametazonu do ciała szklanego	Covello G, Maglionico MN, Figus M, i in. Evaluation of Anatomical and Tomographic Biomarkers as Predictive Visual Acuity Factors in Eyes with Retinal Vein Occlusion Treated with Dexamethasone Implant. J Clin Med. 2024 Aug 2;13(15):4533.
<i>de Salles 2021</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie dotyczyło porównania DEX vs VEGF, które nie stanowią komparatora w niniejszej analizie	de Salles MC, Epstein D. Real-life study of the use of anti-VEGF therapy versus dexamethasone implant for treatment of macular edema in retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2021 Sep;259(9):2653-2660
<i>Donati 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Donati, S., Gandolfi, C., Caprani, S. M., i in. (2018). Evaluation of the Effectiveness of Treatment with Dexamethasone Intravitreal Implant in Cystoid Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. BioMed Research International, 2018, 1–6.
<i>Dugel 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja dodatkowa do badania <i>Capone 2014</i> . W badaniu przedstawiono łącznie wyniki dla chorych stosujących DEX w monoterapii oraz DEX w skojarzeniu z innymi terapiami	Dugel, P. U., Capone, A., Singer, M. A. i in (2015). Two or more dexamethasone intravitreal implants in treatment-naïve patients with macular edema due to retinal vein occlusion: subgroup analysis of a retrospective chart review study. BMC Ophthalmology, 15(1).
<i>Eissa 2025</i>	Niewłaściwa metodyka	Do publikacji włączono łącznie 16 gałek ocznych. Badanie nie spełnia kryterium PICOS: „Badania, w których udział brało co najmniej 20 oczu, przy założeniu że liczba oczu odpowiada liczbie leczonych chorych”	Eissa M, Kalogeropoulos D, Evans W, Arora R, Lotery AJ. Efficacy of Ozurdex implants as second line therapy for non-responders to anti-VEGF in retinal vein occlusion-associated macular edema: a retrospective cohort study. Ir J Med Sci. 2025 Apr;194(2):745-750

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Elbay 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Populację w badaniu stanowili chorzy z obrzękiem plamki i surowiczym odwarstwieniem plamki. Wyniki przedstawiono łącznie dla obu populacji.	Elbay A, Ozdemir H, Koytak A, Melikov A, Intravitreal Dexamethasone Implant for Treatment of Serous Macular Detachment in Central Retinal vein occlusion, J Ocul Pharmacol Ther. 2017 Jul/Aug;33(6):473-479
<i>Erogul 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji w badaniu wynosił 3 miesiące. Metodyka niezgodna z PICOS.	Erogul O, Yozgat Z, Sabaner MC, i in., The effect of intravitreal dexamethasone implant on central foveal thickness and choroidal thickness in retinal vein occlusion. Niger J Clin Pract. 2021 Jan;24(1):121-126
<i>Eter 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu przedstawiono łącznie wyniki dla chorych stosujących DEX w monoterapii oraz DEX w skojarzeniu z innymi terapiami	Eter N, Mohr A, Wachtlin J, Feltgen N, i in., Dexamethasone intravitreal implant in retinal vein occlusion: real-life data from a prospective, multicenter clinical trial. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017 Jan;255(1):77-87
<i>Ferrini 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu do poszczególnych grup włączono mniej niż 10 chorych	Ferrini, W., Ambresin, A. (2013). Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Macular Edema after Retinal Vein Occlusion in a Clinical Setting. Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde, 230(04), 423–426.
<i>Gale 2021</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie dotyczyło porównania DEX vs anty-VEGF, które nie stanowią komparatora w niniejszej analizie	Gale R, Gill C, Pikoula M, i in., Multicentre study of 4626 patients assesses the effectiveness, safety and burden of two categories of treatments for central retinal vein occlusion: intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections and intravitreal Ozurdex injections. Br J Ophthalmol. 2021 Nov;105(11):1571-1576
<i>Gale 2021a</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie dotyczyło porównania DEX vs anty-VEGF, które nie stanowią komparatora w niniejszej analizie	Gale R, Pikoula M, Lee AY, i in., Real world evidence on 5661 patients treated for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor, intravitreal dexamethasone or macular laser. Br J Ophthalmol. 2021 Apr;105(4):549-554
<i>Garay-Aramburu 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie typu "case series" w którym dane początkowe przedstawiono oddzielnie dla każdego z włączonych chorych, brak możliwości oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w analizowanej populacji.	Garay-Aramburu, G., Gómez-Moreno, Á. (2018). A 5-Year Follow-Up Study of the Treatment of Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion Using Dexamethasone Intravitreal Implants. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 34(6), 436–441.
<i>Garay-Aramburu 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu przedstawiono łącznie wyniki dla chorych stosujących DEX w monoterapii oraz DEX w skojarzeniu z innymi terapiami	Garay-Aramburu G, Gómez-Moreno Á, Urcola A. Short-term effectiveness prognostic factors after dexamethasone intravitreal implant in macular edema due to retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol. 2022 May;32(3):1671-1679
<i>Garay-Aramburu 2024</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie dotyczyło porównania DEX vs anty-	Garay-Aramburu G, Hunt A, Arruabarrena C, i in., Initial response and 12-month

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		VEGF, które nie stanowią komparatora w niniejszej analizie	outcomes after commencing dexamethasone or vascular endothelial growth factor inhibitors for retinal vein occlusion in the FRB registry. Sci Rep. 2024 Mar 13;14(1):6122
Huang 2021	Niewłaściwa populacja	Populacja Azjatycka. Dodatkowo w badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Huang YT, Lin CJ, Chen HS, i in., Risk factors for repeated dexamethasone intravitreal implant therapy for macular edema due to treatment-naïve branch retinal vein occlusion. BMC Ophthalmol. 2021 Mar 20;21(1):142
Jirarattanasopa 2022	Niewłaściwa metodyka	Populacja Azjatycka. Dodatkowo w badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Jirarattanasopa P, Jiranoppasakdawong S, Ratanasukon M, i in., Results of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vascular diseases with macular edema: An observational study of real-life situations. Medicine (Baltimore). 2022 Jul 8;101(27):e29807
Joshi 2013	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, i in., Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. Br J Ophthalmol. 2013 Aug;97(8):1040-4
Kang 2024	Niewłaściwa populacja	Populacja Azjatycka. Dodatkowo w badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Eugene Yu-Chuan Kang, Shih-Chieh Shao , Kai-Cheng Chang i in. Real-world effectiveness of intravitreal dexamethasone implants - Comparison between eyes eligible and ineligible for clinical trials and their associated outcomes,. 2024 Feb;47(1):100607
Kanra 2017	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Kanra AY, Ardagil Akçakaya A, Arı Yaylali S, i in. The Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Macular Edema Related to Retinal Vein Occlusion: Real-life Data and Prognostic Factors in a Turkish Population. Turk J Ophthalmol. 2017 Dec;47(6):331-337.
Kapti 2023	Niewłaściwa metodyka	Wyniki badania przedstawiono w podziale na grupy w zależności od witektonii w wywiadzie. Metodyka niezgodna z PICOS.	Kapti H.B., Comparison of the Effect of Intravitreal Dexamethasone Implant Injection for Retinal Vein Obstruction in Vitrectomized and Nonvitrectomized Eyes, J Ret Vit 2023; 32: 40-45
Korobelnik 2016	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Korobelnik, J.-F., Kodjikian, L., Delcourt, C., i in. (2016). Two-year, prospective, multicenter study of the use of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in the clinical setting in France. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 254(12), 2307–2318.
Kuppermann 2007	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przedstawiono wyniki w podziale na stosowaną interwencję dla	Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, i in. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled study

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		różnych rozpoznań (w tym RVO). Nie przedstawiono wyników w zależności od rozpoznania. Metodyka niezgodna z PICOS.	of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. Arch Ophthalmol. 2007 Mar;125(3):309-17.
<i>Lam 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex	Lam WC, Albani DA, Yoganathan P, i in. Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: the CHROME study. Clin Ophthalmol. 2015 Jul 10;9:1255-68.
<i>Lee 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Populacja Azjatycka, nie będąca reprezentatywną populacją dla Polski	Lee EK, Han JM, Hyon JY, Yu HG. Changes in choroidal thickness after intravitreal dexamethasone implant injection in retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol. 2015 Nov;99(11):1543-9
<i>Lee 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Populacja Azjatycka, nie będąca reprezentatywną populacją dla Polski	Lee KH, Kang EC, Koh HJ. Dexamethasone Intravitreal Implant Rescue Treatment for Bevacizumab Refractory Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. Korean J Ophthalmol. 2017 Apr;31(2):108-114
<i>Li 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Populacja Azjatycka, nie będąca reprezentatywną populacją dla Polski	Li, X., Wang, N., Liang, X., i in. (2017). Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in Chinese patients: randomized, sham-controlled, multicenter study. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 256(1), 59–69.
<i>Lin 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Lin, C.-J., Chen, H.-S., Su, C.-W., i in. (2017). The Effect of Age and Initial Central Retinal Thickness on Earlier Need of Repeat Ozurdex Treatment for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion: A Retrospective Case Series. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 33(10), 763–772.
<i>Malcles 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	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. 2017 Jul;37(7):1352-1359
<i>Manousaridis 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie typu "case series" w którym dane początkowe przedstawiono oddzielnie dla każdego z włączonych chorych, brak możliwości oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w analizowanej populacji.	Manousaridis K, Peter S, Mennel S. Outcome of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of ranibizumab-resistant macular edema secondary to retinal vein occlusion. Int Ophthalmol. 2017 Feb;37(1):47-53
<i>Mathew 2014</i>	Niewłaściwa populacja	Populację w badaniu stanowili chorzy z obrzękiem plamki w przebiegu RVO i DME.	Mathew, R., Pearce, E., Muniraju, R. i in.. Monthly OCT monitoring of Ozurdex for macular oedema related to retinal vascular diseases: re-treatment strategy (OCTOME Report 1). Eye 28, 318–326 (2014)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		Wyniki przedstawiono łącznie	
<i>Mayer 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przedstawiono łącznie wyniki dla chorych stosujących DEX w monoterapii oraz DEX w skojarzeniu z BEW.	Mayer WJ, Wolf A, Kernt M, i in., Twelve-month experience with Ozurdex for the treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion, Eye (Lond). 2013 Jul;27(7):816-22
<i>Merkoudis 2013</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Merkoudis, N., & Granstam, E. (2013). Treatment of Macular Edema Associated with Retinal vein Occlusion Using Sustained-release Dexamethasone Implants in a Clinical Setting. European Journal of Ophthalmology, 23(4), 558–563.
<i>Meyer 2013</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Meyer, L. M., & Schönfeld, C.-L. (2013). Secondary Glaucoma After Intravitreal Dexamethasone 0.7 mg Implant in Patients with Retinal Vein Occlusion: A One-Year Follow-Up. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 29(6), 560–565.
<i>Moisseiev 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie typu "case series" w którym dane początkowe przedstawiono oddzielnie dla każdego z włączonych chorych, brak możliwości oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w analizowanej populacji	Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, i in., Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. Eye (Lond). 2013 Jan;27(1):65-71
<i>Nagpal 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Nagpal M, Mehrotra N, Juneja R, Jain H. Dexamethasone implant (0.7 mg) in Indian patients with macular edema: Real-life scenario. Taiwan J Ophthalmol. 2018 Jul-Sep;8(3):141-148
<i>Niro 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Niro A, Sborgia G, Sborgia A, i in. Analysis of Morphologic and Functional Outcomes in Macular Edema due to Central Retinal Vein Occlusion Treated with Intravitreal Dexamethasone Implant. J Ophthalmol. 2018 Sep 9;2018:5604632.
<i>Pang 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przedstawiono wyniki dla oceny skojarzonego leczenia: DEX+wirektomia. Metodyka niezgodna z PICOS.	Pang, J. P., Son, G., Yoon, Y. H., (2018). COMBINED VITRECTOMY WITH INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT FOR REFRACTORY MACULAR EDEMA SECONDARY TO DIABETIC RETINOPATHY, RETINAL VEIN OCCLUSION, AND NONINFECTIOUS POSTERIOR UVEITIS. Retina, 1.
<i>Park 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji w badaniu wyniósł 1 miesiąc. Metodyka niezgodna z PICOS.	Park JH, Kim EC. The Structural and Comparative Analysis of Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) and Anti-VEGF Injection in Branched Retinal Vein Occlusion Patients by Optical Coherence Tomography Angiography Images Quantitation. Semin Ophthalmol. 2021 Oct 3;36(7):475-481

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Parodi 2012</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w <i>ChPL Ozurdex®</i>	Parodi, M. B., Iacono, P., De Benedetto, U. i in. (2012). Rebound Effect After Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. <i>Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics</i> , 28(6), 566–568.
<i>Parravano 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w <i>ChPL Ozurdex®</i>	Parravano, M., Oddone, F., Boccassini, B., i in. (2014). Exploring the Morphological and Functional Retinal Changes after Dexamethasone Intravitreal Implant (Ozurdex®) in Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion. <i>Ophthalmic Research</i> , 51(3), 153–160.
<i>Pielen 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji w badaniu wynosił 4,3 miesiąca. Metodyka niezgodna z PICOS.	Pielen, A., Bühler, A. D., Heinzelmann, S. U. i in. (2017). Switch of Intravitreal Therapy for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion from Anti-VEGF to Dexamethasone Implant and Vice Versa. <i>Journal of Ophthalmology</i> , 2017, 1–7.
<i>Proença Pina 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w <i>ChPL Ozurdex®</i>	Proença Pina, J., Turki, K., Labreuche, i in. (2016). Efficacy and Safety in Retinal Vein Occlusion Treated with at Least Three Consecutive Intravitreal Dexamethasone Implants. <i>Journal of Ophthalmology</i> , 2016, 1–6.
<i>Querques 2013</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w <i>ChPL Ozurdex®</i>	Querques L, Querques G, Lattanzio R, i in., Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion, <i>Ophthalmologica</i> . 2013;229(1):21-5
<i>Querques 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w <i>ChPL Ozurdex®</i>	Querques G, Cascavilla ML, Cavallero E, i in., Changes in macular function after ozurdex for retinal vein occlusion. <i>Optom Vis Sci</i> . 2014 Jul;91(7):760-8
<i>Querques 2014a</i>	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji w badaniu wynosił 3 miesiące. Metodyka niezgodna z PICOS.	Querques G, Lattanzio R, Querques L, i in., Impact of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) on macular morphology and function. <i>Retina</i> . 2014 Feb;34(2):330-41
<i>Raj 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przedstawiono łącznie wyniki dla różnych populacji chorych. Brak wyników dla populacji RVO.	Raj P, Kumar K, Balasubramaniam S., i in., Intraocular pressure fluctuation following intravitreal dexamethasone implant and incidence of secondary ocular hypertension: a Zambian perspective, <i>Pan Afr Med J</i> . 2021 Jun 6;39:108
<i>Rajesh 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w <i>ChPL Ozurdex®</i>	Rajesh B, Zarranz-Ventura J, Fung AT, i in., Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants. <i>Br J Ophthalmol</i> . 2020 Jan;104(1):39-46

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Ratra 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu do poszczególnych grup włączono mniej niż 10 chorych. Metodyka niezgodna z PICOS.	Ratra D, Murari S, Dalan D, Agarwal V. Immediate response to intravitreal treatment for macular edema due to diabetes and retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol. 2025 Jan;35(1):298-305.
<i>Rezar-Dreindl 2018</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Celem badania była ocena zmiany stanu perfuzji obwodowej u chorych RVO podczas leczenia DEX.	Rezar-Dreindl S, Eibenberger K, Buehl W, i in., Extension of peripheral nonperfusion in eyes with retinal vein occlusion during intravitreal dexamethasone treatment. Acta Ophthalmol. 2018 Jun;96(4):e455-e459
<i>Rezkallah 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Do badania włączono chorych, u których stosowano DEX w podaniu do obu oczu, więc niezgodnie z <i>ChPL Ozurdex®</i> . Dodatkowo ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w <i>ChPL Ozurdex®</i>	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 Jul 1;41(7):1438-1445
<i>Sanders 2023</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu przedstawiono łącznie wyniki dla chorych z rozpoznaniem RVO i DME	Sanders FWB, Dumont Jones R, Jones DR, i in. Treatment of Diabetic Macular Edema or Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion Based on Repeated Injection of the Dexamethasone Intravitreal Implant: A Retrospective Real-World Analysis. Clin Ophthalmol. 2023 Oct 24;17:3177-3187.
<i>Scondotto 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przedstawiono wyniki w zależności od rozpoznania łącznie dla różnych interwencji	Scondotto G, Sultana J, Vadalà M, i in., Assessment of intravitreal anti-VEGF drugs and dexamethasone for retinal diseases in real world setting: A multi-centre prospective study from Southern Italy. Eur J Ophthalmol. 2022 Sep;32(5):3064-3073
<i>Sever 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie typu "case series" w którym dane początkowe przedstawiono oddzielnie dla każdego z włączonych chorych, brak możliwości oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w analizowanej populacji	Sever O, Cakir A, Horozoglu F. A comparison of the effect of intravitreal dexamethasone implant on macular and branch retinal vein occlusion. A real life experience. Eur J Ophthalmol. 2020 Sep;30(5):1106-1111
<i>Sharareh 2013</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu przedstawiono wyniki dla porównania względem BEW, który nie stanowi komparatora w niniejszej analizie	Sharareh, B., Gallemore, R., Taban, M., i in. (2013). RECALCITRANT MACULAR EDEMA AFTER INTRAVITREAL BEVACIZUMAB IS RESPONSIVE TO AN INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT IN RETINAL VEIN OCCLUSION. Retina, 33(6), 1227–1231.
<i>Sheu 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Populacja Azjatycka, nie będąca reprezentatywną populacją dla Polski	Sheu, S.-J., Wu, T.-T., & Horng, Y.-H. (2015). Efficacy and Safety of Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Refractory Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion in Taiwan. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 31(8), 461–467.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Singer 2015</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu przedstawiono łącznie wyniki dla chorych stosujących DEX w monoterapii oraz DEX w skojarzeniu z anti-VEGF	Singer, M. A., Capone Jr, A., Dugel, P. U., i in. (2015). Two or more dexamethasone intravitreal implants as monotherapy or in combination therapy for macular edema in retinal vein occlusion: subgroup analysis of a retrospective chart review study. <i>BMC Ophthalmology</i> , 15(1).
<i>Singer 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu przedstawiono wyniki dla terapii skojarzonej. Metodyka niezgodna z PICOS.	Singer, M., Jansen, M., Tyler, L. i in. (2016). Long-term results of combination therapy using anti-VEGF agents and dexamethasone intravitreal implant for retinal vein occlusion: an investigational case series. <i>Clinical Ophthalmology</i> , Volume 11, 31–38.
<i>Soliman 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Soliman MK, Zarranz-Ventura J, Chakravarthy U, i in., UNITED KINGDOM DATABASE STUDY OF INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT (OZURDEX) FOR MACULAR EDEMA RELATED TO RETINAL VEIN OCCLUSION. <i>Retina</i> . 2023 Apr 1;43(4):679-687
<i>Sorkin 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu część chorych stosowała DEX w podaniu do obu oczu, w więc niezgodnie z ChPL Ozurdex. Wyniki podano łącznie dla wszystkich chorych z badania	Sorkin, N., Loewenstein, A., Habot-Wilner, Z., & Goldstein, M. (2014). Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Persistent Macular Edema of Variable Etiologies. <i>Ophthalmologica</i> , 232(2), 83–91.
<i>Tang 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu do grupy RVO włączono mniej niż 10 chorych. Metodyka niezgodna z PICOS.	Tang B.; Yeow C.E.S.; Harney F.; Townley D., Safety and Effectiveness of Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex®) for the Treatment of Refractory Cystoid Macular Oedema (CMO) in Galway University Hospital, <i>The Open Ophthalmology Journal</i> , 2022, Volume 16
<i>Teja 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Teja S, Sawatzky L, Wiens T, i in., Ozurdex for refractory macular edema secondary to diabetes, vein occlusion, uveitis and pseudophakia. <i>Can J Ophthalmol</i> . 2019 Oct;54(5):540-547
<i>Theodoropoulou 2016</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu populację stanowili chorzy z jednoczesnym rozpoznaniem ME wtórnym do RVO, nadciśnieniem tętniczym oraz zaćmą.	Theodoropoulou, S., Ellabban, A. A., Johnston, R. L. i in. (2016). Short-term safety of dexamethasone implant for treatment of macular edema due to retinal vein occlusion, in eyes with glaucoma or treated ocular hypertension. <i>Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i> , 255(4), 725–732.
<i>Tufail 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®	Tufail A, Lightman S, Kamal A, Pleyer U, Paniagua NMG, Dot C, Li XY, Jiao J, Lou J, Hashad Y; CONSTANCE Study Group. Post-marketing surveillance study of the safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion or noninfectious posterior segment uveitis. <i>Clin Ophthalmol</i> . 2018 Dec 6;12:2519-2534.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Wallsh 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w <i>ChPL Ozurdex®</i>	Wallsh J, Luths C, Kil H, Gallemore R. Initial Ten Years of Experience with the Intravitreal Dexamethasone Implant: A Retrospective Chart Review. Clin Ophthalmol. 2020 Oct 7;14:3097-3108.
<i>Wecker 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w <i>ChPL Ozurdex®</i>	Wecker T, Grundel B, Grundel M, i in., Real-life medium term follow-up data for intravitreal dexamethasone implant in retinal vein occlusion. Sci Rep. 2021 Apr 15;11(1):8303
<i>Wykrota 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przedstawiono wyniki w zależności od stosowanej interwencji łącznie dla różnych rozpoznań, w tym RVO. Brak osobnych wyników dla populacji docelowej	Wykrota AA, Abdin AD, Munteanu C, i in., Incidence and treatment approach of intraocular pressure elevation after various types of local steroids for retinal diseases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023 Dec;261(12):3569-3579
<i>Yilmaz 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	W publikacji wyniki podano łącznie dla wszystkich rozpoznań w ramach których stosowano DEX. Brak wyników w populacji docelowej	Yilmaz İ., Saracoglu B., Ahmet S., i in. Intraocular Pressure Changes after Single Dexamethasone Implant Injection: A real life clinical study, review of 1110 cases, Retina-Vitreus (2017) 26:2 (99-104).
<i>Yoon 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Populacja Azjatycka, nie będąca reprezentatywną populacją dla Polski	Yoon YH, Kim JW, Lee JY, i in., Dexamethasone Intravitreal Implant for Early Treatment and Retreatment of Macular Edema Related to Branch Retinal Vein Occlusion: The Multicenter COBALT Study. Ophthalmologica. 2018;240(2):81-89
<i>Zarranz-Ventura 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu ocenie poddano długoterminowe prawdopodobieństwa wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego i powiązanych czynników w czasie leczenia DEX w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej	Zarranz-Ventura J, Sala-Puigdollers A, Velazquez-Villoria D, i in. Hospital Clínic—Hospital Vall de Hebron Intravitreal Dexamethasone Implant study group. Long-term probability of intraocular pressure elevation with the intravitreal dexamethasone implant in the real-world. PLoS One. 2019 Jan 4;14(1):e0209997.
<i>Zhong 2024</i>	Niewłaściwa populacja	Populacja Azjatycka, nie będąca reprezentatywną populacją dla Polski	Zhong YY, Tang C, Zhang LY, i in. Dexamethasone implant for refractory macular edema secondary to diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. Int J Ophthalmol. 2024 Oct 18;17(10):1837-1842.

15.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>AAO 2024</i>	American Academy of Ophthalmology, Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern, 2024
<i>AOTMiT 2021</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Bewacyzumab we wskazaniu: leczenie cukrzycowego obrzęku plamki żółtej (DME) (ICD10: H36.0)</i> , Raport nr: OT.4221.41.2021

Odwolanie	Opis bibliograficzny
<i>APD Ozurdex®</i>	Analiza problemu decyzyjnego, Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu obrzęku plamki wtórnego do niedrożności żył siatkówki – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2025
<i>Brusini 2021</i>	Brusini P. How to Measure Intraocular Pressure: An Updated Review of Various Tonometers. Journal of Clinical Medicine. 2021
<i>ChPL Ozurdex®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozurdex®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_pl.pdf , (data dostępu: 24.03.2025 r.)
<i>Cook 1997</i>	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B.i.in, Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
<i>CTCAE 2017</i>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
<i>EURETINA 2019</i>	Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Gerendas B.S., i in., Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA), Ophthalmologica 2019; 242: 123-162
<i>Gale 2021</i>	Gale R., Gill C., Pikoula M., I in., A Multicentre study of 4626 patients assesses the effectiveness, safety and burden of two categories of treatments for central retinal vein occlusion: intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections and intravitreal Ozurdex injections. Br J Ophthalmol. 2021 Nov;105(11):1571-1576
<i>Glanville 2014</i>	Glanville J., Patterson J., McCool R., i in., Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. BMC Ophthalmol. 2014 Jan 21;14:7
<i>Gołębiewska 2020</i>	Gołębiewska J., Rola OCT i angio-OCT w diagnostyce chorób plamki związanych ze zwiększoną grubością naczyńki, 2020 https://www.mp.pl/okulistyka/ekspert/255119,rola-oct-i-angio-oct-w-diagnostyce-chorob-plamki-zwiazanych-ze-zwiekszona-gruboscia-naczyniowki,1 (data dostępu: 14.04.2025 r.)
<i>Heier 2022</i>	Heier J.S., Khanani A.M., Quezada Ruiz C. i in., TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials, Lancet 2022 Feb 19;399(10326):729-740
<i>Higgins 2023</i>	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 Cochrane, 2023. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 24.03.2025 r.)
<i>Higgins 2024</i>	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, I in., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 24.03.2025 r.)
<i>Ip 2023</i>	Ip M., Fekrat S., Modi Y., i in., Treatment Patterns and Outcomes With Anti-VEGF Therapy for BRVO and CRVO: An Analysis of the Vestrum Database, 2023
<i>Jabbehdari 2022</i>	Jabbehdari S, Yazdanpanah G, Cantor LB, Hajrasouliha AR. A narrative review on the association of high intraocular pressure and glaucoma in patients with retinal vein occlusion. Ann Transl Med. 2022 Oct;10(19):1072.
<i>Jadad 1996</i>	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
<i>Janik 2024</i>	Janik J., Okulistyka wymaga dalszych zmian. Nowe schorzenia do programów lekowych, https://www.termedia.pl/mz/Okulistyka-wymaga-dalszych-zmian-Nowe-schorzenia-do-programow-lekowych,57538.html , Termedia 2024 (data dostępu: 14.04.2025 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Karia 2010</i>	Karia N., Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. Clin Ophthalmol. 2010 Jul 30;4:809-16
<i>Kliniki 2015</i>	Kliniki.pl, Iniekcja doszkliskowa preparatu Ozurdex, https://www.kliniki.pl/wiedza/iniekcja-doszkliskowa-preparatu-ozurdex/ (data dostępu: 14.04.2025 r.)
<i>Lescrauwaet 2017</i>	Lescrauwaet B., Miserocchi E., Thureau S. i in. Association between visual function response and reduction of inflammation in noninfectious uveitis of the posterior segment, Investigative Ophthalmology & Visual Science 2017, 58(9), 3555-3562
<i>MP 2025</i>	Medycyna praktyczna, Tabela przeliczeniowa wartości ostrości wzroku, https://www.mp.pl/okulistyka/praktyka/kalkulatory/105200,tabela-przeliczeniowa-wartosci-ostrosci-wzroku (data dostępu: 14.04.2025 r.)
<i>Pogrzebielski 2013</i>	Pogrzebielski A., Badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (tonometria), 2013 https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68650,badanie-cisnienia-wewnatrzgalkowego-tonometria (data dostępu: 11.04.2025 r.)
<i>Prem Senthil 2019</i>	Prem Senthil M, Khadka J, Gilhotra JS, i. in., Understanding quality of life impact in people with retinal vein occlusion: a qualitative inquiry. Clin Exp Optom. 2019 Jul;102(4):406-411
<i>PRISMA 2020</i>	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 04.04.2025 r.)
<i>Program lekowy</i>	Załącznik B.70. LECZENIE PACJENTÓW Z CHOROBYMI SIATKÓWKI (ICD-10: H34, H35.3, H36.0)
<i>RCO 2025</i>	The Royal College of Ophthalmologists, Clinical Guidelines Retinal Vein Occlusion (RVO), 2025
<i>RoB-2.0 Cochrane 2019</i>	Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) SHORT VERSION (CRIBSHEET), Version of 22 August 2019
<i>Rozporządzenie MZ</i>	<i>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu</i>
<i>Shea 2017</i>	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
<i>Sivaprasad 2016</i>	Sivaprasad S, Oyetunde S., Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. Clin Ophthalmol. 2016 May 24;10:939-46
<i>Skala IHE</i>	Institute of Health Economics (IHE). Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2016. http://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about (data dostępu: 20.03.2025 r.)
<i>Song 2019</i>	Song P., Xu Y., Zha M., I in., Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. J Glob Health. 2019 Jun;9(1):010427
<i>Sugar 2011</i>	Sugar E. A., Jabs D. A., Altaweel M. M. i in., Identifying a clinically meaningful threshold for change in uveitic macular edema evaluated by optical coherence tomography, American journal of ophthalmology 2011, 152(6), 1044-1052.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Tadayoni 2024</i>	Tadayoni R, Paris LP, Danzig CJ, BALATON and COMINO Investigators. Efficacy and Safety of Faricimab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. Ophthalmology. 2024 Aug;131(8):950-960.
<i>Ukleja 2024</i>	Ukleja J., Zakrzep żył siatkówki, https://przegladokulistyczny.pl/2024/06/24/zakrzep-zy-l-siatkowki , (data dostępu: 12.05.2025 r.)
<i>Ustawa o refundacji</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
<i>Wells 2000</i>	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 21.03.2025 r.)
<i>WHO 2022</i>	WHO, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health , (data dostępu: 24.03.2025 r.)
<i>Wytyczne AOTMiT</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016