



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Miofree (Atropini sulfas)**
w kategorii w aptece na receptę, we wskazaniu:
**zahamowanie rozwoju krótkowzroczności u dzieci
i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat**
Analiza weryfikacyjna

OTAD.4130.2.2026

Data ukończenia: 23 czerwca 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AL	długość osiowa gałki ocznej (ang. axial length)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
b/d	brak danych
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
D	dioptrie
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FE	model efektów stałych (ang. fixed effect)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
i.v.	podanie dożylnie
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IOP	ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. intraocular pressure)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LSMD	różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N/A	nie podano (ang. not available)
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMA	metanaliza sieciowa
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
QD	raz dziennie (ang. once daily)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RE	model efektów zmiennych (ang. random effect)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RWD	dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. Real World Data)
s.c.	podanie podskórne
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SER	ekwiwalent sferyczny refrakcji (ang. spherical equivalent refraction)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2025. poz.1461)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	ważona różnica średnich (ang. weighted mean difference)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	15
4. Ocena analizy klinicznej	16
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	16
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	16
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	16
4.1.1.2. Ocena badań	20
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	21
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	22
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	22
4.2.1.1. Analiza główna	22
4.2.1.2. Analiza dodatkowa	26
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	27
4.2.2.1. Analiza główna	27
4.2.2.2. Analiza dodatkowa	28
4.2.2.3. Poszerzona ocena bezpieczeństwa	29
4.2.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD)	30
5. Ocena analizy ekonomicznej	31
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	31
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	31
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	32
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	33
5.2.2. Wyniki analizy progowej	35
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	35
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	37
6. Ocena analizy wpływu na budżet	39
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	39
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	39
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	39

6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet	40
6.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości	41
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	42
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	43
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	44
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	45
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	46
10.	Źródła	47

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.04.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.172.2026.2.EBI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Miofree, Atropini sulfas, Krople do oczu, roztwór, 100 mcg/ml, 1 butelka, GTIN: 05903060631496
 - Wnioskowane wskazanie:
we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Miofree, Atropini sulfas, Krople do oczu, roztwór, 100 mcg/ml, 1 butelka:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☐ TAK ☒ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19
83-200 Starogard Gdański
Polska

Wnioskodawca

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19
83-200 Starogard Gdański
Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Miofree (atropini sulfas) we wskazaniu zahamowanie rozwoju krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Miofree jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Brak zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Miofree [PLN]

Wariant	Opakowanie	CZN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Bez RSS	Miofree, Atropini sulfas, krople do oczu, roztwór, 100 mcg/ml, 1 butelka						

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Krótkowzroczność (miopia, z gr. myopia) jest jednym z najczęściej występujących schorzeń okulistycznych, które upośledza ostrość widzenia. Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD-10), miopia klasyfikowana jest pod kodem H52.1. Krótkowzroczność jest wadą refrakcji, która rozwija się, gdy długość osiowa gałki ocznej jest nadmierna lub gdy krzywizna rogówki jest zbyt stroma (wypukła).

Międzynarodowy Instytut Krótkowzroczności (ang. International Myopia Institute, IMI) podzielił krótkowzroczność pod względem: ilościowym – podział opierający się na wielkości wady refrakcji (dioptrie, D) przy zrelaksowanej akomodacji oka:

- krótkowzroczność niska - wada refrakcji od -0,5 D do >-6,0 D przy zrelaksowanej akomodacji oka
- krótkowzroczność wysoka - wada refrakcji $\leq$ -6,0 D przy zrelaksowanej akomodacji
- pre-myopia (stan przedkrótkowzroczny) - stan refrakcji u dzieci od +0,75 D do >-0,50 D, z prawdopodobieństwem rozwoju krótkowzroczności w przyszłości;

podział pod względem jakościowym:

- miopia osiowa - wada refrakcji wynikająca głównie z większej niż normalna długości osiowej gałki ocznej;
- miopia refrakcyjna - wada refrakcji, jest spowodowana nieprawidłowym skupieniem światła przez rogówkę i soczewkę; może być przypisywana zmianom w strukturach lub lokalizacji elementów oka
- miopia wtórna (mieszana) - wada refrakcji, o konkretnej przyczynie (np. zastosowany lek, choroba rogówki lub ogólnoustrojowy zespół kliniczny), która nie jest uważana za populacyjny czynnik rozwoju krótkowzroczności

Rozwój i progresja miopii są najczęściej obserwowane w wieku szkolnym i okresie dojrzewania. Krótkowzroczność jest silnie uwarunkowana genetycznie i może być dziedziczona. Główne środowiskowe czynniki ryzyka wystąpienia i progresji krótkowzroczności to wysiłek wzrokowy z bliskiej odległości oraz niski poziom aktywności fizycznej na zewnątrz

Nawet niski do umiarkowanego stopień miopii znacząco zwiększa ryzyko powikłań ocznych w ciągu całego życia. Każda dodatkowa dioptria zwiększa ryzyko rozwoju makulopatii krótkowzrocznej, odwarstwienia siatkówki, zaćmy i jaskry.

Źródło: APD Wnioskodawcy

Alternatywne technologie medyczne

Wśród komparatorów znalazły się standardowe okulary/soczewki kontaktowe oraz roztwór atropiny przygotowywany w aptekach. Wybór komparatorów jest prawidłowy.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W toku prac nie otrzymano opinii od żadnego z ankietowanych ekspertów klinicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza główna

Do analizy włączono 16 badań RCT. Dla części z nich przeprowadzono metaanalizę wyników dla 12 i 24 miesiąca leczenia, dla całej badanej populacji, w tym azjatyckiej i dla populacji zachodniej, obejmującej pacjentów z Australii, Europy i Ameryki Północnej.

Ocena progresji miopii – wyniki zmiany SER względem baseline

Metaanaliza wyników SER (ekwiwalent sferyczny refrakcji, mierzony w dioptriach, D) populacji zachodniej (Australia, Europa oraz Ameryka Północna)

Po 12 miesiącach obserwacji łączny efekt leczenia, oceniany w modelu efektów losowych, wyniósł WMD = 0,1114 D (95% CI: 0,0225-0,2002; p = 0,0141), co wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą progresję krótkowzroczności w grupie leczonej atropiną w porównaniu z placebo.

Po 24 miesiącach leczenia łączny efekt w modelu efektów losowych wyniósł WMD = 0,1289 D (95% CI: 0,0053-0,2526; p = 0,0410), potwierdzając utrzymujący się, choć umiarkowany, istotny statystycznie efekt ograniczenia progresji krótkowzroczności w ramieniu atropiny.

Metaanaliza wyników SER całej populacji

Po 12 miesiącach obserwacji w modelu efektów stałych uzyskano łączny efekt leczenia równy WMD = 0,1565 D (95% CI: 0,1099-0,2030; p < 0,0001), co wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą progresję krótkowzroczności w grupie leczonej atropiną w porównaniu z komparatorem. Jednocześnie stwierdzono umiarkowaną do znacznej heterogeniczność wyników ($I^2 = 56,9\%$), a test Cochran Q wykazał istotność statystyczną (p = 0,0173). W związku z tym za bardziej adekwatny do syntezy danych uznano model efektów losowych, w którym łączny efekt leczenia wyniósł: WMD = 0,1705 D (95% CI: 0,0965-0,2445; p < 0,0001).

Po 24 miesiącach obserwacji w modelu efektów stałych uzyskano łączny efekt leczenia równy WMD = 0,3038 D (95% CI: 0,2537–0,3539; p < 0,0001). Jednak heterogeniczność efektów leczenia była bardzo wysoka ($I^2 = 89,3\%$), a test Cochran Q wykazał istotność statystyczną (p < 0,0001), co jednoznacznie wskazuje na brak zasadności łączenia wyników w modelu efektów stałych. W konsekwencji jako analizę podstawową przyjęto model efektów losowych. W modelu efektów losowych łączny efekt leczenia wyniósł: WMD = 0,2295 D (95% CI: 0,0689-0,3901; p = 0,0051), potwierdzając istotne statystycznie ograniczenie progresji krótkowzroczności w grupie atropiny również w dłuższym horyzoncie czasowym.

Ocena progresji miopii – wyniki zmiany AL względem baseline

Metaanaliza wyników AL (długość osiowa gałki ocznej) populacji zachodniej

Po 12 miesiącach łączny efekt leczenia wyniósł WMD = -0,0604 mm (95% CI: -0,0989 do -0,0219; p = 0,0021), co wskazuje na istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu AL w grupie atropiny.

Po 24 miesiącach łączny efekt leczenia wyniósł WMD = -0,0506 mm (95% CI: -0,0971 do -0,0042; p = 0,0326), również potwierdzając istotne statystycznie ograniczenie progresji AL w grupie atropiny.

Metaanaliza wyników AL całej populacji

Po 12 miesiącach łączny efekt leczenia wyniósł WMD = -0,0651 mm (95% CI: -0,0901 do -0,0401; p < 0,0001).

Po 24 miesiącach w modelu efektów stałych uzyskano łączny efekt WMD = -0,1298 mm (95% CI: -0,1556 do -0,1041; p < 0,0001), jednak heterogeniczność była istotna i wysoka ($I^2 = 71,3\%$; p = 0,0019). W konsekwencji jako bardziej adekwatny do syntezy przyjęto model efektów losowych, w którym łączny efekt wyniósł: WMD = -0,1079 mm (95% CI: -0,1656 do -0,0502; p = 0,0002).

Analiza dodatkowa

Badanie ATOM2

Na podstawie osiągniętych wyników należy uznać, że atropina w stężeniu 0,01% wykazała skuteczność w spowalnianiu progresji miopii u dzieci, ale jej efekt był mniejszy w porównaniu do wyższych dawek. Po zaprzestaniu leczenia atropiną odnotowano wystąpienie krótkowzroczności z odbicia we wszystkich 3 grupach, jednak efekt z odbicia był największy w grupie otrzymującej dawkę 0,5% i najmniejszy w grupie otrzymującej dawkę 0,01%

Badanie ATLAS

Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnej różnicy w końcowej krótkowzroczności po 10 latach obserwacji w porównaniu z placebo oraz innymi stężeniami atropiny oraz nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka powikłań okulistycznych związanych z wcześniejszym stosowaniem atropiny 0,01%.

Efekt odbicia (rebound) po zakończeniu leczenia atropiną

W 6 badaniach RCT, włączonych do analizy głównej oceniano także zjawisko odbicia (ang. rebound). Po zakończeniu leczenia atropiną 0,01% odnotowuje się niewielki wpływ na progresję krótkowzroczności, bez istotnych różnic w porównaniu do grupy placebo. Stosowanie atropiny 0,01% nie wpływa znacząco na zmiany długości osiowej oka ani na postęp miopii po zaprzestaniu leczenia. Ponadto, w badaniach, w których porównywano grupy stosujące różne stężenia atropiny, zauważono minimalny wzrost postępu miopii u dzieci stosujących wyższe stężenia atropiny w porównaniu do 0,01%.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza główna

Ocena bezpieczeństwa stosowania atropiny 0,01%

Wszystkie badania oceniające bezpieczeństwo stosowania atropiny 0,01% w leczeniu krótkowzroczności wykazują, że większość pacjentów nie doświadczała istotnych działań niepożądanych, a efekty uboczne, takie jak fotofobia, podrażnienie oczu, czy zmniejszone widzenie do blizy, były rzadkie i miały łagodne nasilenie. W przypadku kilku pacjentów wystąpiły krótkotrwałe reakcje alergiczne, takie jak zapalenie spojówek, ale nie były one poważne i nie wymagały przerwania leczenia. Ponadto, w większości badań, tylko niewielki odsetek dzieci musiał przerwać terapię z powodu objawów ubocznych.

Ocena zmiany jakości życia podczas stosowania atropiny 0,01%

Odnotowano brak różnic w jakości życia między uczestnikami otrzymującymi atropinę 0,01% oraz placebo.

Analiza dodatkowa

Badanie ATOM2

W ocenie bezpieczeństwa, wykonanej dwa miesiące po zakończeniu leczenia, parametry funkcjonalne oka były bardzo zbliżone pomiędzy dawkami atropiny zarówno wśród dzieci wymagających ponownego leczenia, jak i tych niewymagających re-terapii. Fotopowa wielkość źrenicy oraz amplituda akomodacji utrzymywały się na poziomach porównywalnych między grupami, a obserwowane różnice miały niewielką skalę i nie wskazywały na utrzymywanie się klinicznie istotnych działań niepożądanych po zakończeniu leczenia. Wyniki te wspierają wniosek, że po odstawieniu atropiny parametry te ulegają normalizacji, a długoterminowy profil tolerancji jest korzystny; jednocześnie wcześniejsze obserwacje z okresu leczenia sugerują, że większe obciążenie pacjenta (większe rozszerzenie źrenicy i spadek akomodacji) dotyczy głównie wyższych stężeń, podczas gdy 0,01% wiąże się z minimalnymi zaburzeniami funkcji wzrokowych. Prawdopodobnie ta sprawa, że 0,01% atropina może być lepszym rozwiązaniem w przypadku dzieci, które nie tolerują większych dawek.

Badania RWD

Odnaleziono 8 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo atropiny w zahamowaniu krótkowzroczności u populacji pediatrycznej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Niezależnie od czasu obserwacji, pacjenci otrzymujący atropinę 0,01% doświadczaali mniejszej progresji miopii niż pacjenci w grupach kontrolnych.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem jest brak bezpośrednich badań klinicznych (head-to-head) porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania gotowej niskodawkowej atropiny 0,01% z recepturowymi kroplami zawierającymi atropinę 0,01%. Dostępne badania kliniczne dotyczące atropiny 0,01% odnoszą się wyłącznie do porównań z placebo lub brakiem leczenia farmakologicznego. W analizach przyjęto, że skuteczność atropiny w postaci gotowego leku jest zgodna ze skutecznością atropiny recepturowej, nie ma badań wskazujących na równoważność terapeutyczną obu technologii.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatora (soczewki okularowe) jest droższe i skuteczniejsze, zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i perspektywie wspólnej. Oszacowany ICER dla porównania atropiny z soczewkami okularowymi wyniósł 5950,45 zł/QALY w perspektywie płatnika publicznego oraz 8880,35 zł/QALY w perspektywie wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatora (atropina recepturowa) jest tańsze zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i perspektywie wspólnej. Dla porównania z atropiną recepturową koszt wnioskowanej interwencji jest tańszy o [REDAKTOWANO] w perspektywie płatnika publicznego oraz [REDAKTOWANO] w perspektywie wspólnej.

Warianty przeprowadzonych analiz ekonomicznych z uwzględnieniem dostępności produktu leczniczego Miofree w ramach kategorii D1 (finansowanie w ramach wykazu bezpłatnych leków dla dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia) nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

- dla soczewek okularowych: [REDAKTOWANO] w perspektywie płatnika publicznego oraz [REDAKTOWANO] w perspektywie wspólnej.

W związku z nieprzedstawieniem badania RCT w którym wykazano wyższość stosowania atropiny gotowej względem atropiny recepturowej w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Miofree, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [REDAKTOWANO] w perspektywie płatnika publicznego oraz [REDAKTOWANO] w perspektywie wspólnej.

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Główne ograniczenia AE dotyczyły braku pełnych danych epidemiologicznych dotyczących wnioskowanej populacji, niepewności związanej z oszacowaniem kosztów atropiny recepturowej oraz niepewności związanej z oszacowaniem kosztów soczewek okularowych.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 5-letnim. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, populacja docelowa leczona wnioskowaną technologią wyniesie od [REDAKTOWANO] pacjentów w pierwszym do [REDAKTOWANO] pacjentów w piątym roku refundacji.

Wyniki BIA wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z obniżeniem wydatków płatnika publicznego o 11,4 mln zł, 14,7 mln zł, 11,2 mln zł, 10,0 mln zł oraz 10,8 mln zł w kolejnych 5 latach refundacji, natomiast w perspektywie wspólnej o 12,2 mln zł, 15,0 mln zł, 9,4 mln zł, 7,2 mln zł oraz 7,8 mln zł w kolejnych 5 latach refundacji.

Wyniki dodatkowej analizy wskazują, że przy założeniu, że Miofree będzie finansowany w ramach kategorii D1, tj. bezpłatny dostęp do leków dla dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia, w pierwszych trzech latach analizowanego okresu odnotowywano oszczędności dla płatnika publicznego, natomiast w 4. i 5. roku refundacji obserwowano wzrost wydatków kolejno o 78,2 tys. do 84,5 tys. zł.

Ograniczenia:

- dane pozyskane przez Wnioskodawcę z wojewódzkich oddziałów NFZ dotyczyły atropiny recepturowej w populacji pediatrycznej, niezależnie od stężenia leku. Istnieje niepewność jaka część recept dotyczyła innego, niż wnioskowane stężenie i wskazanie;
- przedstawione przez Wnioskodawcę udziały w scenariuszu nowym analizy zostały oparte wyłącznie na założeniach własnych. Wnioskodawca nie uzasadnił swojego stanowiska innymi źródłami np. opiniami ekspertów.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dla atropiny w omawianym wskazaniu.

³ 244 821 PLN/QALY

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Miofree, Atropini sulfas, Krople do oczu, roztwór, 100 mcg/ml, 1 butelka, GTIN: 05903060631496
Kod ATC	S01FA01
Droga podania	krople do oczu w postaci roztworu
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Miofree wskazany jest do zahamowania rozwoju krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. W uzasadnionych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia we wcześniejszym wieku. Decyzję o podjęciu leczenia atropiną podejmuje lekarz na podstawie dokładnej analizy stanu klinicznego pacjenta oraz występowania czynników ryzyka rozwoju/progresji krótkowzroczności, takich jak, np. występowanie krótkowzroczności u rodziców, wieku pojawienia się krótkowzroczności, tempa progresji krótkowzroczności.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Miofree (atropini sulfas) we wskazaniu zahamowanie rozwoju krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2025 r..
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Zahamowanie rozwoju krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. W uzasadnionych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia we wcześniejszym wieku. Decyzję o podjęciu leczenia atropiną podejmuje lekarz na podstawie dokładnej analizy stanu klinicznego pacjenta oraz występowania czynników ryzyka rozwoju/progresji krótkowzroczności, takich jak, np. występowanie krótkowzroczności u rodziców, wieku pojawienia się krótkowzroczności, tempa progresji krótkowzroczności.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Miofree

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO) (<https://pto.com.pl/>);
- International Myopia Institute (IMI) (<https://myopiainstitute.org/>);
- World Society of Paediatric Ophthalmology & Strabismus (WSPOS) (<https://wspos.org/>);
- American Optometric Association (AOA) (<https://www.aoa.org/>);
- European Society of Ophthalmology (ESO) (<https://soevision.org/yo/>);
- <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.05.2026 r. Poniżej przedstawiono 5 wytycznych klinicznych, w tym polskie PTO z 2024 roku, międzynarodowe WSPOS i IMI z 2025 roku, europejskie ESO/IMI z 2024 roku i amerykańskie AOA z 2021 roku.

Według odnalezionych wytycznych atropina w niskim stężeniu (0,01%) jest skuteczną terapią w hamowaniu progresji krótkowzroczności u dzieci. Jest to jedyne dostępne leczenie farmakologiczne. Wśród innych zaleceń o udowodnionej skuteczności znalazły się metody optyczne, tj. soczewki okularowe typu DIMS. Pozostałe zalecenia obejmują: okulary (jednoogniskowe, dwuogniskowe, progresywne), miękkie i twarde (na noc) soczewki kontaktowe, laserowa korekcja krótkowzroczności i skleroplastyka.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTO 2024 (Polska)	Zalecane metody zahamowania progresji krótkowzroczności: • aktywność fizyczna na zewnątrz (od 1 do 3 godzin dziennie) i redukcja czasu spędzanego na intensywnych zadaniach wzrokowych z bliska, • metody optyczne korekcji krótkowzroczności: ○ okulary: jednoogniskowe, dwuogniskowe, progresywne, ○ miękkie soczewki kontaktowe, ○ ortokeratologia (twarde soczewki), ○ soczewki okularowe typu DIMS (wielosegmentowe rozogniskowanie - technologia stosowana w soczewkach okularowych, ang. Defocus Incorporated Multiple Segments). Badania wskazują na spowolnienie krótkowzroczności przez dzieci noszące nowatorskie soczewki okularowe z technologią DIMS względem grupy kontrolnej zaopatrzonej w konwencjonalne soczewki okularowe. • atropina (najbardziej optymalne stężenie to 0,01%), Badania dowiodły, że atropina w kroplach o małym stężeniu podawana raz dziennie na noc przez okres nawet do 2 lat jest skuteczną i bezpieczną metodą zapobiegania progresji krótkowzroczności, dobrze tolerowaną przez dzieci. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia, dotyczącego krótkowzroczności, 0,01-pro centowa atropina jest obecnie najczęstszą strategią leczenia krótkowzroczności u dzieci w krajach azjatyckich, takich jak Singapur, gdzie na rynku dostępne są krople do oczu z 0,01-procentową atropiną; • laserowa korekcja krótkowzroczności (LASIK, ang. Laser Assisted in Situ Keratomileusis); LASEK, ang. Laser-Assisted SubEpithelial Keratomileusis); SMILE, ang. Small Incision Lenticule Extraction); Rejestracja FDA nie obejmuje laserowych procedur refrakcyjnych u osób poniżej 18. roku życia, jednak keratektomia fotorefrakcyjna (PRK) jest dopuszczalna w wyspecjalizowanych ośrodkach u dzieci z dużą anizometrią lub dużą wadą wzroku niepoddającą się korekcji za pomocą standardowych metod i zagrożonych rozwojem niedowidzenia. • skleroplastyka. Zabieg wzmacniający twardówkę jest bezpieczny i skuteczny w stabilizacji widzenia, zapobiega wydłużaniu osi gałki ocznej oraz zatrzymuje dalszy wzrost krótkowzroczności. Jednak niektórzy badacze uważają, że nie piśmiennictwo we wszystkich przypadkach daje on satysfakcjonujące wyniki i tylko niektóre ośrodki wykonują tę procedurę. <i>Siła i jakość dowodów:</i> <i>nie podano</i>
IMI 2025 (międzynarodowe)	Obecnie, miarą skuteczności terapii krótkowzroczności jest przede wszystkim długość osiowa gałki ocznej u dzieci, a nie sam błąd refrakcji. <u>Wśród najczęściej stosowanych interwencji wyróżnia się:</u> • metody optyczne – nowoczesne soczewki okularowe • miękkie soczewki kontaktowe • ortokorekcja • leczenie atropiną w niskim stężeniu. • chirurgiczne leczenie krótkowzroczności (skleroplastyka) • terapia światłem czerwonym (skuteczna, ale z efektem "odbicia" po zaprzestaniu), Połączenie ortokeratologii i atropiny (0,01%): Terapia łączona wykazała się lepszą skutecznością w spowolnieniu wydłużenia osiowego niż sama ortokeratologia. Mediana dodatkowej skuteczności wynikającej z dodania 0,01% atropiny do ortokeratologii po 2 latach wynosiła 0,12 mm. <i>Siła i jakość dowodów:</i> <i>nie podano</i>
WSPOS 2025 (międzynarodowe)	Zalecane metody postępowania: • interwencje behawioralne i środowiskowe: ○ zwiększony czas spędzany na świeżym powietrzu (co najmniej 2 godz. dziennie), ○ ograniczenie pracy z bliska, regularne przerwy przy pracy z bliska, ○ unikanie słabego oświetlenia (zalecane jest światło o natężeniu większym niż 1000 (lx) luksów, • metody optyczne: ○ specjalistyczne soczewki okularowe (DIMS; HAL - Soczewki asferyczne, ang. <i>Highly Aspherical Lenslet</i>; DOT - Dyfuzyjna optyka, ang. <i>Diffusion Optics Technology</i>), ○ soczewki kontaktowe (miękkie soczewki kontaktowe), ○ ortokeratologia; • leczenie farmakologiczne: ○ niskie stężenie atropiny (0,01% do 0,1%); • terapia światłem czerwonym, wymaga dalszych badań i ostrożności w ocenie bezpieczeństwa. Łączenie metod (np. DIMS + atropina) – może dawać lepszy efekt niż pojedyncza terapia, szczególnie u dzieci z szybką progresją. <i>Siła i jakość dowodów:</i> <i>nie podano</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESO/IMI 2024 (europejskie)	<u>Zalecenia postępowania w krótkowzroczności obejmują:</u> - profilaktykę pierwotną: - zaleca się spędzanie minimum 1-2 godzin dziennie na świeżym powietrzu (<i>Poziom I</i>), - zaleca się regularne przerwy w pracy z bliska (<i>Poziom II</i>), - zwiększenie odległości czytania ($\geq 20-30$ cm) (<i>Poziom III</i>) - korzystne jest stosowanie naturalnego światła dziennego lub wyjątkowo jasnego światła w pomieszczeniach (powyżej 2500 luksów) (<i>Poziom III</i>), - u dzieci w wieku 5-12 lat, ograniczenie czasu spędzanego przed ekranem na bliskich odległościach do maksymalnie 2 godzin dziennie (<i>Poziom II i III</i>); - metody optyczne (<i>Umiarkowana pewność dowodów</i>): - soczewki defokusuujące obraz w peryferiach, - specjalistyczne soczewki okularowe (DIMS), - okulary dwugoniskowe i Progresywne, - soczewki RGP (<i>Rigid Gas Permeable</i>) (<i>Bardzo niska pewność dowodów</i>), - ortokeratologia; Niekorygowanie lub noszenie zbyt słabych szkieł (niedokorekcja) jest przeciwwskazane (<i>Niska pewność dowodów</i>) - podejście farmakologiczne (<i>Umiarkowana pewność dowodów</i>): atropina - niższe stężenia (0,01%, 0,025%, 0,05%), - terapię łączone (<i>Umiarkowana pewność dowodów</i>): - atropina i ortokeratologia (Ortho-K, Ortokeratologia, ang. <i>Orthokeratology</i>): połączenie to zapewni synergistyczny efekt, który spowalnia wydłużanie osi gałki ocznej bardziej niż monoterapia Ortho-K. Sugeruje się, że rozszerzenie źrenicy wywołane atropiną zwiększa ekspozycję obwodu siatkówki na względny defokus krótkowzroczny, wzmacniając działanie soczewek Ortho-K, - atropina i okulary wielogniskowe: wykazano, że łączenie okularów wielogniskowych z 0,5% atropiną spowalnia progresję krótkowzroczności znacznie bardziej niż każda terapia z osobna; - interwencje chirurgiczne: - zabiegi wzmacniający twardówkę nie są zalecane jako metody pierwszego wyboru, ze względu na inwazyjny charakter i brak dużych randomizowanych badań klinicznych (<i>Bardzo niska pewność dowodów</i>); - w trakcie badań: terapia światłem czerwonym (RLT, Terapia Światłem Czerwonym, ang. <i>Red Light Therapy</i>): aktualne badania wykazały, że terapia ta może skutecznie spowalniać progresję krótkowzroczności. Terapia ta wymaga dalszych badań w celu pełnego zrozumienia mechanizmów działania i potencjalnych długoterminowych działań niepożądanych, biorąc pod uwagę doniesienia o możliwym uszkodzeniu siatkówki. <i>Poziom dowodów:</i> <i>Poziom I – najwyższa jakość (RCT, metaanalizy); Poziom II – umiarkowana jakość (badania kohortowe, dobrze zaprojektowane obserwacyjne); Poziom III – niższa jakość (badania obserwacyjne, dane pośrednie; Poziom IV - seria przypadków; badanie kliniczno-kontrolne; Poziom V – opinie ekspertów</i> <i>Oceny jakości dowodów wg grupy GRADE:</i> <i>Wysoka jakość (high certainty) – jesteśmy bardzo pewni, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanego.</i> <i>Umiarkowana jakość (moderate certainty) – mamy umiarkowaną pewność co do oszacowania efektu; rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest do niego zbliżony, ale istnieje możliwość, że istotnie się różni.</i> <i>Niska jakość (low certainty) – nasza pewność co do oszacowania efektu jest ograniczona; rzeczywisty efekt może się znacząco różnić od oszacowanego.</i> <i>Bardzo niska jakość (very low certainty) – mamy bardzo małą pewność co do oszacowania efektu; rzeczywisty efekt najprawdopodobniej znacznie różni się od oszacowanego.</i>
AOA 2021 (USA)	<u>Zalecane metody postępowania:</u> atropina (stężenia od 1,0% do 0,01%), - miękkie soczewki kontaktowe wielogniskowe (MFSCCL, ang. <i>Multifocal Soft Contact Lenses</i>), - ortokeratologia, - soczewki wielogniskowe, - soczewki okularowe z technologią DIMS, - modyfikacje behawioralne: 8-15 godzin aktywności na świeżym powietrzu tygodniowo, - ograniczenie pracy z bliska. <i>Siła i jakość dowodów:</i> <i>nie podano</i>

AOA - American Optometric Association, ESO - European Society of Ophthalmology, IMI - International Myopia Institute, PTO - Polskie Towarzystwo Okulistyczne, WSPOS - World Society of Paediatric Ophthalmology & Strabismus

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
- korekcja optyczna (standardowe okulary/soczewki kontaktowe) - roztwór atropiny przygotowywany w aptekach (preparat recepturowy) – stosowany off-label	Uwzględniony spójnie w analizach klinicznej, ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet.	Przy wyborze komparatorów Wnioskodawca rozpatrywał technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, technologie finansowane z budżetu płatnika publicznego oraz technologie stanowiące aktualną praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu krótkowzroczności. Szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono w rozdz. 5 APD wnioskodawcy.	Agencja uznaje komparatory za właściwe i adekwatne do porównania z ocenianą technologią medyczną.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci i młodzież od 6 do 18 roku życia z krótkowzrocznością.	Dzieci poniżej 6 r.ż. lub osoby powyżej 18 lat.	Zgodnie z ChPL w uzasadnionych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia we wcześniejszym wieku.
Interwencja	Miofree, substancja czynna: Atropini sulfas . Niskodawkowe krople do oczu z atropiną w postaci roztworu o stężeniu 0,01% – 0,1 mg/ml (100 mikrogramów/ml). stosowane jako leczenie dodane do standardowej korekcji wady refrakcji (okulary jednoogniskowe lub soczewki kontaktowe jednoogniskowe). Dawkowanie zgodne z ChPL.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Komparatory	Aktualna praktyka kliniczna obejmująca: - standardową korekcję wady refrakcji (okulary jednoogniskowe, standardowe soczewki kontaktowe jednoogniskowe), bez leczenia farmakologicznego, - recepturowe krople do oczu z atropiną (0,01%) stosowane łącznie ze standardową korekcją wady refrakcji	Pacjenci, u których podstawowe leczenie opiera się innych opcjach niż standardowe okulary jednoogniskowe, standardowe soczewki kontaktowe jednoogniskowe, recepturowe krople do oczu z atropiną (0,01%)	Brak uwag.
Punkty końcowe	Skuteczność: - progresja krótkowzroczności (SER), - wydłużenie osiowe gałki ocznej (AL). Bezpieczeństwo: - długoterminowe powikłania, - zdarzenia niepożądane (AEs), - wpływ leczenia na jakość życia.	Punkty końcowe niedotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.	Ocena jakości życia pacjenta to punkt końcowy z zakresu skuteczności leczenia.
Typ badań	Analiza główna: - Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną; - Badania obserwacyjne. Badania opublikowane w formie pełnotekstowej.	Prace przeglądowe, listy, komentarze etc. Populacja badana <10 osób.	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje opublikowane w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.	Brak uwag.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 4 randomizowane, otwarte, jednośrodkowe badania pierwotne:
 - RCT (*Zhao 2021*),
 - RCT ChiCTR-IPD-16008844 (*Fu 2020, Cui 2021*),
 - RCT (*Moriche-Carretero 2021*),
 - RCT (*Moriche-Carretero 2024*).

- 1 randomizowane, jednostronnie zaślepienie, jednoośrodkowe badanie pierwotne:
 - RCT (*Sen 2022*).
- 6 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, jednoośrodkowych badań pierwotnych:
 - RCT LAMP (*Yam 2019*),
 - RCT WA-ATOM (*Lee 2022*),
 - RCT MOSAIC (*Loughman 2024*),
 - RCT (*Sharma 2023*),
 - RCT NCT03374306 (*Chan 2022*),
 - RCT ChiCTR-IOR-17013898 (*Wei 2020*).
- oraz 5 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wieloośrodkowych badań pierwotnych:
 - RCT ATOM-J (*Hieda 2021*),
 - RCT PEDIG (*Repka 2023*),
 - RCT APP Study, NCT03911271 (*Hansen 2023, Hansen 2024*),
 - RCT CHAMP (*Zadnik 2023*),
 - RCT ORANGE (*Ohno-Matsui 2026*).

Ponadto wnioskodawca przedstawił analizę dodatkową, w której przedstawiono wyniki badań o niższej wartości dowodowej, badania z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real-world data, RWD) oraz badania z niepełną randomizacją. W analizie dodatkowej, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii w warunkach codziennej praktyki medycznej włączono następujące badania: *RCT ATOM2* (*Chia 2012, Chia 2016*), *ATLAS* (*Li 2024*), *RCT LAMP* (*Yam 2022*), *RCT WA-ATOM* (*Lee 2024*), *RCT ATOM-J* (*Hieda 2023*), *APP Study*, *NCT03911271* (*Hansen 2025*), *RCT CHAMP* (*Zadnik 2024a*), *Diaz-Llopis 2018*, *Szwajkowska 2021*, *Joachimssen 2019*, *Perez-Flores 2021*, *Perez-Flores 2023*, *Simonaviciute 2024*, *Agarwal 2022*, *Agarwal 2025*, *Erdinest 2023*, *Di Meglio 2024*. Szczegółowa charakterystyka ww. badan została opisana w rozdziale 6 AKL Wnioskodawcy.

Wnioskodawca w wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnalazł 8 opracowań wtórnych: *Schmidt 2025*, *Navarra 2025*, *Zhang 2023*, *Sun 2023*, *Sun 2022*, *Chen 2021*, *Tsai 2021*, *Shaminah 2019* oraz jeden przegląd niesystematyczny *Bullimore 2024*, który został uznany ze względu na unikatowość podjętego tematu oraz wysoką ocenę w skali CASP.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Embase (via Ovid) oraz Cochrane, z zastosowaniem haseł dotyczących leku Miofree we wnioskowanym wskazaniu. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań pierwotnych włączonych do analizy.

Tabela 6. Skrótową charakterystykę wybranych badań bezpośrednich włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania otwarte				
RCT (Zhao 2021) <i>Źródło finansowania:</i> <i>Life Science Society of Liaoning</i>	Badanie randomizowane, otwarte, brak placebo (kontrolą była grupa bez leczenia), jednoośrodkowe Hipoteza: <i>Superiority</i> Okres obserwacji: 12 miesięcy	Interwencja: Atropina bez konserwantów, 0,01%, QD (Shenyang Xingqi Pharma), N=20 Komparator: Brak leczenia farmakologicznego, N= 20	Kryteria włączenia: • Wiek 5-14 lat; • SER $\geq -1,00$ D (sferycznie -1 do -6); • astygmatyzm $\leq -1,00$ D.	Punkty końcowe: • SER; • AL. • AEs.
ChiCTR-IPD-16008844 <i>Źródło finansowania:</i> <i>Medical Science and Technology Research Project of Henan; Key R&D and</i>	Badanie randomizowane, otwarte, brak placebo (kontrolą była grupa bez leczenia), jednoośrodkowe Hipoteza: <i>Superiority</i>	Interwencja: Atropina 0,01%, wytwarzana recepturowo, konserwowana	Kryteria włączenia: • Wiek 6-14 lat; • SER -1,25 do -6,00 D; • astygmatyzm $< 2,0$ D; • IOP 10–21 mmHg.	Punkty końcowe: • SER; • AL. • AEs.

<i>Promotion Project of Henan Science and Technology Department; Key Scientific Research Project of Universities of Henan Education Department</i>	Okres obserwacji: 12, 24 miesiące	etylparabenem, QD, N=119 Komparator: Brak leczenia farmakologicznego, N=100		
RCT (Moriche-Carretero 2021) <i>Źródło finansowania:</i> N/A	Badanie randomizowane, otwarte, brak placebo (kontrolą była grupa bez leczenia), jednoośrodkowe Hipoteza: Superiority Okres obserwacji: 24 miesiące	Interwencja: Atropina recepturowa 0,01%, QD, N=171 Komparator: Brak leczenia farmakologicznego, N=168	Kryteria włączenia: - Rasa kaukaska - wiek 5-11 lat; SER - 0,50 do -4,50 D; - astygmatyzm $\leq 1,50$ D; - anizometropia $\leq 1,00$ D.	Punkty końcowe: - SER; - AL.
RCT (Moriche-Carretero 2024) <i>Źródło finansowania:</i> Brak zewnętrznego finansowania	Badanie randomizowane, otwarte, brak placebo (kontrolą była grupa bez leczenia), jednoośrodkowe Hipoteza: Superiority Okres obserwacji: 12, 36, 60 miesięcy	Interwencja: Atropina recepturowa 0,01%, QD, N=184 Komparator: Brak leczenia farmakologicznego, N=177	Kryteria włączenia: - SE -1,00 do -4,00 D; - progresja 0,50 D w ciągu 6 miesięcy; - brak alergii na atropinę.	Punkty końcowe: - SER; - AL., - AEs.
Badania zaślepiione				
RCT (Sen 2022) <i>Źródło finansowania:</i> N/A	Badanie randomizowane, jednostronnie zaślepiione, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe Hipoteza: Superiority Okres obserwacji: 24 miesiące	Interwencja: Atropina 0,01% QD, N=73 Komparator: Placebo (0,9% NaCl), N=72	Kryteria włączenia: - Wiek 5-15 lat; - krótkowzroczność > 2 D.	Punkty końcowe: - SER; - AL., - AEs.
LAMP <i>Źródło finansowania:</i> N/A	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiione, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe Hipoteza: Superiority Okres obserwacji: 12 miesięcy	Interwencja: Atropina 0,01% od centralnego wytwórcy (Aseptic Innovative Medicine), QD, N=110 Komparator: Placebo (0,9% NaCl) N=111	Kryteria włączenia: - Wiek 4-12 lat; - wada $\geq -1,0$ D; - astygmatyzm $\leq 2,5$ D; - progresja $\geq 0,5$ D/rok.	Punkty końcowe: - SER; - AL., - AEs.
WA-ATOM <i>Źródło finansowania:</i> Telethon-Perth Children's Hospital Research Fund; University of Western Australia; Healy Medical Research Foundation; Australian Vision Research; sponsorzy nie uczestniczyli w analizie danych	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiione, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe Hipoteza: Superiority Okres obserwacji: 12, 24 miesiące	Interwencja: Atropina 0,01% QD, N=104 Komparator: Placebo, N=49	Kryteria włączenia: - Wiek 6-16 lat; - SER $\leq -1,50$ D; - astygmatyzm $\leq 1,50$ D; - progresja $\geq 0,50$ D/rok.	Punkty końcowe: - SER; - AL., - AEs.
MOSAIC <i>Źródło finansowania:</i> Health Research Board Ireland i Fighting Blindness Ireland (MRCG 2016–13). Sponsor nie uczestniczył w analizie ani prowadzeniu badania	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiione, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe Hipoteza: Superiority Okres obserwacji: 24 miesiące	Interwencja: Atropina 0,01%, bez konserwantów, produkowana przemysłowo (Nevakar Inc), QD, N=167 Komparator: Placebo, N=83	Kryteria włączenia: - Wiek 6-16 lat; - SER $\leq -0,50$ D w obu oczach.	Punkty końcowe: - SER; - AL., - AEs.
RCT (Sharma 2023) <i>Źródło finansowania:</i> N/A	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiione, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe Hipoteza: Superiority Okres obserwacji: 12 miesięcy	Interwencja: Atropina 0,01% QD, N=100 Komparator: Placebo (0,9% NaCl), N=100	Kryteria włączenia: - Wiek 5-12 lat; - krótkowzroczność -0,5 do -10,0 D.	Punkty końcowe: - SER; - AL., - AEs.
NCT03374306 <i>Źródło finansowania:</i> General Research Fund Research Grants Council Hong Kong, Innovation &	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiione, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe Hipoteza: Superiority	Interwencja: Atropina 0,01% QD, N=34	Kryteria włączenia: - Wiek 7-10 lat; - SER -0,50 do -5,00 D; - astygmatyzm $< 1,00$ D;	Punkty końcowe: - SER; - AL.,

Technology Fund Hong Kong oraz Internal Research Grants The Hong Kong Polytechnic University; sponsorzy nie uczestniczyli w projektowaniu ani prowadzeniu badania	Okres obserwacji: 18 miesięcy	Komparator: Placebo (0,9% NaCl), N=27	• prawidłowe widzenie barw.	• AEs.
ChiCTR-IOR-17013898 Źródło finansowania: Integration, Translation and Development on Ophthalmic Technology, Capital Health Research and Development of Special, National Natural Science Foundation of China i inne granty; sponsorzy nie uczestniczyli w analizie danych	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione badanie, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe Hipoteza: Superiority Okres obserwacji: 12 miesięcy	Interwencja: Atropina 0,01% o nowatorskiej formulacji, wytwarzana centralnie dla całego badania, QD, N=76 Komparator: Placebo, N=83	Kryteria włączenia: • Wiek 6-12 lat; • SER -1,00 do -6,00 D; • astygmatyzm $\leq 1,50$ D; • IOP < 21 mmHg.	Punkty końcowe: • SER; • AL; • AEs.
ATOM-J Źródło finansowania: Eye-Lens Pte. Ltd.; sponsor nie uczestniczył w projektowaniu ani analizie badania	Badanie randomizowane, podwójnie maskowane, placebo-kontrolowane, wieloośrodkowe Hipoteza: Superiority Okres obserwacji: 24 miesięcy	Interwencja: Atropina 0,01%, centralnie wytwarzana na potrzeby badania ATOM-J, QD, N=84 Komparator: Placebo, N=84	Kryteria włączenia: • Wiek 6-12 lat; • SER -1,00 do -6,00 D; • astygmatyzm $\leq 1,50$ D; • historia progresji; • dobra ostrość wzroku.	Punkty końcowe: • SER; • AL; • AEs.
PEDIG Źródło finansowania: National Eye Institute / NIH (granty EY011751, EY023198, EY018810); Vyluma Inc. dostarczała lek i placebo, bez wpływu na analizę danych	Badanie randomizowane, podwójnie maskowane, placebo-kontrolowane, wieloośrodkowe Hipoteza: Superiority Okres obserwacji: 24 miesiące	Interwencja: Atropina 0,01%, bez konserwantów, produkowana przemysłowo (Vyluma Inc), QD, N=125 Komparator: Placebo, N=62	Kryteria włączenia: • Wiek 5-12 lat; • SER -1,00 do -6,00 D.	Punkty końcowe: • SER; • AL; • AEs.
APP Study, NCT03911271 Źródło finansowania: Bagenkop Nielsens Øjen-Fond, Fight for Sight Denmark, Danish Research Foundation, Synoptik-Fonden i inne fundacje duńskie; sponsorzy nie uczestniczyli w analizie ani opracowaniu wyników	Badanie randomizowane, podwójnie maskowane, placebo-kontrolowane, wieloośrodkowe Hipoteza: Superiority Okres obserwacji: 12, 24 miesięcy	Interwencja: Atropina 0,01%, przygotowywana przez aptekę szpitalną jako lek recepturowy, konserwowana chlorkiem benzalkoniowym, QD, N=32 Komparator: Placebo, N=32	Kryteria włączenia: • Wiek 6-12 lat; • SER ≤ -1 D (6-9 lat) lub ≤ -2 D (9-12 lat); • astygmatyzm $< 1,5$ D.	Punkty końcowe: • SER; • AL; • AEs.
CHAMP Źródło finansowania: Vyluma Inc; sponsor uczestniczył w projektowaniu i analizie danych	Badanie randomizowane, podwójnie maskowane, placebo-kontrolowane, wieloośrodkowe Hipoteza: Superiority Okres obserwacji: 36 miesięcy	Interwencja: NVK002* - opracowana przemysłowo, stabilna, wolna od konserwantów formulacja 0,01% atropiny, QD, N=164 Komparator: Placebo, N=165	Kryteria włączenia: • Wiek 3-17 lat; • SER: -0,50 do -6,00 D; • astygmatyzm $\leq 1,50$ D; • anizometropia $< 1,50$ D.	Punkty końcowe: • SER; • AL.
ORANGE Źródło finansowania: Santen Pharmaceutical Co., Ltd.; sponsor uczestniczył w projektowaniu, prowadzeniu badania, analizie danych i przygotowaniu publikacji	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, placebo-kontrolowane, wieloośrodkowe Hipoteza: Superiority Okres obserwacji: 12, 24 miesięcy	Interwencja: Atropina 0,01% o wytwarzana przez Santen Pharmaceutical, QD, N=99 Komparator: Placebo, N=99	Kryteria włączenia: • Wiek 5-15 lat; • SER -1,00 do -6,00 D; • historia progresji	Punkty końcowe: • SER; • AL; • AEs.

*preparat rozwijany w badaniu CHAMP jako odrębny produkt leczniczy.

D – dioptrie, IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure*), QD – raz dziennie (ang. *once daily*), SER – ekwiwalent sferyczny refrakcji (ang. *spherical equivalent refraction*), AL – długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*), AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdz. 5.2. AKL wnioskodawcy oraz w aneksie po uzupełnieniach wnioskodawcy w tabeli 2.

Pozostałe badania włączone do analizy dodatkowej zostały opisane w rozdziale 6. AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocenę wiarygodności badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Wszystkie włączone badania RCT charakteryzował niski poziom ryzyka popełnienia błędu systematycznego, z wyjątkiem badania ORANGE, w którym ryzyko popełnienia błędu systematycznego określono jako umiarkowane (ze względu na umiarkowane ryzyko popełnienia błędu w domenie błędu systematycznego związanego z brakiem wyników). Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że przeglądy Schmidt 2025, Navarra 2025, Zhang 2023, Sun 2022, Sun 2023, Tsai 2021 oraz Shaminah 2019 charakteryzują się wysoką jakością.

Szczegóły dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego badań znajdują się w rozdziale 11.4 AKL wnioskodawcy.

Ocenę wiarygodności badań włączonych do analizy dodatkowej: RCT ATOM2 (Chia 2012, Chia 2016), ATLAS (Li 2024), RCT LAMP (Yam 2022), RCT WA-ATOM (Lee 2024), RCT ATOM-J (Hieda 2023), APP Study, NCT03911271 (Hansen 2025), RCT CHAMP (Zadnik 2024a), Diaz-Llopis 2018, Szwajkowska 2021, Joachimsen 2019, Perez-Flores 2021, Perez-Flores 2023, Simonaviciute 2024, Agarwal 2022, Agarwal 2025, Erdinest 2023, Di Meglio 2024 wnioskodawca przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook, za pomocą narzędzia RoB 2 w przypadku badań randomizowanych oraz ROBINS-I w przypadku badań nierandomizowanych.

Dla wszystkich analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego we wszystkich badaniach włączonych do analizy dodatkowej określono jako niskie, z wyjątkiem badań WA-ATOM, Di Meglio 2024, w których ryzyko popełnienia błędu systematycznego określono jako umiarkowane (ze względu na umiarkowane ryzyko popełnienia błędu w domenie błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji oraz związanego z brakiem wyników), badań ATOM-J, APP Study, NCT03911271, CHAMP, Joachimsen 2019, Simonaviciute 2024, w których ryzyko popełnienia błędu systematycznego określono jako umiarkowane (ze względu na umiarkowane ryzyko popełnienia błędu w domenie błędu systematycznego związanego z brakiem wyników) oraz badania nierandomizowane Perez-Flores 2021, Perez-Flores 2023, Agarwal 2022, Agarwal 2025, Erdinest 2023, w których ryzyko popełnienia błędu systematycznego określono jako wysokie (ze względu na wysokie ryzyko popełnienia błędu w domenie błędu systematycznego wynikającego z zakłóceń w badaniu oraz doboru uczestników badania). Szczegóły przedstawiono w rozdziale 11.4 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 9 AKL wnioskodawcy):

Różnice etniczne w populacjach badanych. Badania, na których opierają się wyniki dotyczące siarczanu atropiny 0,01%, były prowadzone na populacjach o różnych cechach etnicznych, w tym Azjatach i nie-Azjatach (głównie osobach rasy białej). Wyniki z grupy azjatyckiej mogą wykazywać pewne specyficzne cechy, a ich interpretacja w kontekście populacji nieazjatyckich, zwłaszcza rasy białej, wymaga ostrożności. Z tego powodu w analizie przedstawiono wyniki w podziale na populację zachodnią oraz jako opcja dodatkowa – obejmujące badania dla całej populacji (w tym badania azjatyckie).

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W włączonych badaniach klinicznych stosowano różne rodzaje preparatów atropiny. Jak podaje wnioskodawca „niektóre pochodziły z produkcji przemysłowej, np. preparat NVK002 w badaniu CHAMP jako odrębny produkt leczniczy, preparaty wytwarzane przez Nevakar/Excelvision i Aseptic Innovative Medicine (RCT MOSAIC, LAMP), czy jednorodna atropina wytwarzane przez certyfikowanego producenta (badanie PEDIG). Drugą grupę stanowiły preparaty przygotowywane centralnie przez jedną aptekę studyjną, jak w badaniu APP (Skanderborg Apotek, Dania) oraz w niektórych chińskich czy japońskich RCT, gdzie krople mają jednolitą formułę w ramach badania, choć brak jest informacji o producencie lub marce handlowej. Trzecią kategorię stanowią roztwory recepturowe (ang. compounded) stosowane w mniejszych badaniach lub obserwacjach klinicznych w których atropina 0,01% była sporządzana lokalnie przez aptekę poprzez rozcieńczanie roztworu 1%, zwykle bez podania składu, stabilności czy obecności konserwantu.”

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy wyników przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 9 AKL Wnioskodawcy):

- *Brak dedykowanych badań klinicznych dla Miofree. Miofree jest nowym preparatem, dla którego brak dedykowanych badań klinicznych. W związku z tym, ocena skuteczności i bezpieczeństwa tego leku opiera się na wynikach badań dotyczących siarczanu atropiny 0,01% ogólnie, co wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z różnych badań klinicznych, a dla celów niniejszej analizy przyjęto, że wszystkie stosowane w badaniach preparaty niskostężonej atropiny odzwierciedlają efekt „klasowy” niskostężonej atropiny.*
- *Niepewność co do jednorodności preparatów. Choć wybrane do analizy badania koncentrują się na preparatach o odpowiadającym składzie, stężeniu i formulacji, należy zaznaczyć, że część z nich była produkowana przemysłowo, a część stanowiły preparaty apteczne. Ponadto, niektóre z tych preparatów zawierały konserwanty, których pozbawione jest Miofree. Interpretując wyniki uzyskane w badaniach z preparatami zawierającymi konserwanty, należy uwzględnić, że ich profil bezpieczeństwa i potencjalna alergenicność mogą być wyższe w porównaniu do preparatu produkowanego przez Polpharmę.*
- *Brak danych klinicznych dotyczących długotrwałego stosowania atropiny u polskich dzieci. W dostępnej literaturze oraz w dokumentacji rejestracyjnej preparatu Miofree brak jest wyników badań klinicznych prowadzonych w populacji polskich dzieci poddawanych terapii atropiną 0,01% przez okres co najmniej 12 miesięcy. Dostępne badania kliniczne oraz RWD mogą nie być w pełni reprezentatywne dla polskiej populacji pediatrycznej, co skłania do pewnej ostrożności w bezpośrednim przenoszeniu ich wyników na kontekst polski. Z drugiej strony, zebrano również wiele badań, w tym takie prowadzone w dłuższym horyzoncie czasowym, nawet do 60 miesięcy, co gwarantuje uzyskanie wyników w długim okresie, pozwalających na lepsze zrozumienie skuteczności i bezpieczeństwa terapii w dłuższej perspektywie.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Głównym ograniczeniem jest brak bezpośrednich badań klinicznych (head-to-head) porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania gotowej niskodawkowej atropiny 0,01% z recepturowymi kroplami zawierającymi atropinę 0,01%. Dostępne badania kliniczne dotyczące atropiny 0,01% odnoszą się wyłącznie do porównań z placebo lub brakiem leczenia farmakologicznego. W analizach przyjęto, że skuteczność atropiny w postaci gotowego leku jest zgodna ze skutecznością atropiny recepturowej, nie ma badań wskazujących na równoważność terapeutyczną obu technologii.

Jako kryterium wykluczenia badań pierwotnych wskazano udział dzieci poniżej 6 roku życia, natomiast do analizy głównej włączono 7 badań, w których dopuszczano udział dzieci młodszych niż 6 lat. Niemniej ChPL dla leku Miofree dopuszcza w uzasadnionych przypadkach podjęcie przez lekarza decyzji o rozpoczęciu leczenia we wcześniejszym wieku.

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń w analizach wnioskodawcy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

4.2.1.1. Analiza główna

Ocena progresji miopii – wyniki zmiany SER względem baseline

Wyniki dotyczące zmian równoważnika sferycznego refrakcji, ocenianego u dzieci i młodzieży podczas stosowania atropiny w stężeniu 0,01% raportuje 17 publikacji, przy czym WA-ATOM, PEDIG oraz MOSAIC podają wyniki z dwóch punktów odcięcia a RCT (Moriche-Carretero 2024) z trzech (jest to badanie długofalowe).

Wyniki, które osiągnęły poziom istotności statystycznej, prezentowane są pogrubioną czcionką.

Tabela 7. Wyniki zmiany SER względem baseline w analizowanych populacjach

Badanie	Okres obserwacji, mies.	Typ komparatora	N	Atropina 0,01%, D ± SD	N	Komparator, D ± SD	p-value
Zaślepienie							
WA-ATOM	12	Placebo	104	-0,31 ± 0,044*	49	-0,53 ± 0,462*	p < 0,05*
NCT03911271	12	Placebo	32	-0,46 ± 0,30*	32	-0,65 ± 0,34*	p = 0,14
PEDIG	12	Placebo	125	-0,39 ± 0,36*	62	-0,45 ± 0,35*	p > 0,05*
MOSAIC	12	Placebo	167	-0,24 ± 0,41	83	-0,27 ± 0,47	p=0,76
LAMP	12	Placebo	110	-0,59 ± 0,61	111	-0,81 ± 0,53	p < 0,05
RCT (Sharma 2023)	12	Placebo	50	-0,31 ± 0,55	50	-0,80 ± 1,65	p < 0,05
ORANGE	12	Placebo	99	-0,66 ± 0,47	99	-0,95 ± 0,59	p < 0,0006
ChiCTR-IOR-17013898	12	Placebo	110	-0,49 ± 0,42	110	-0,76 ± 0,50	p < 0,05
ATOM-J	12	Placebo	84	-0,69 ± 0,414*	84	-0,77 ± 0,437	p = 0,215
NCT03374306**	18	Placebo	36	-0,70 ± 0,39	35	-0,66 ± 0,41	p = 0,63
MOSAIC	24	Placebo	167	-0,53 ± 0,56	83	-0,63 ± 0,65	p = 0,07
PEDIG	24	Placebo	125	-0,78 ± 0,64*	62	-0,74 ± 0,60*	p = 0,68
WA-ATOM	24	Placebo	104	-0,64 ± 0,044*	49	-0,78 ± 0,462*	p = 0,35*
NCT03911271	24	Placebo	32	-0,92 ± 0,234*	32	-1,18 ± 0,228*	p = 0,02
RCT (Sen 2022)	24	Placebo	73	-0,33 ± 0,31	72	-0,88 ± 0,22	p < 0,001
ATOM-J	24	Placebo	84	-1,26 ± 0,42	84	-1,48 ± 0,42	p < 0,001
ORANGE	24	Placebo	99	-1,31 ± 0,71	99	-1,65 ± 0,90	p < 0,0001
CHAMP	36	Placebo	164	-1,00 ± 1,89*	165	-1,28 ± 1,81*	p < 0,001

Badanie	Okres obserwacji, mies.	Typ komparatora	N	Atropina 0,01%, D ± SD	N	Komparator, D ± SD	p-value
Otwarte							
RCT (Zhao 2021)	12	Okulary	20	-0,34 ± 0,16	20	-1,30 ± 0,44	p < 0,05
ChiCTR-IPD-16008844	12	Okulary	119	-0,47 ± 0,45	100	-0,70 ± 0,60	p < 0,05
RCT (Moriche-Carretero 2024)	12	Brak leczenia	184	-0,05 ± 0,07*	177	-0,59 ± 0,07*	p < 0,0001*
ChiCTR-IPD-16008844	24	Okulary	280	-0,93 ± 0,59	120	-1,33 ± 0,72	p < 0,001
RCT (Moriche-Carretero 2021)	24	Brak leczenia	171	-0,51 ± 0,39	168	-0,76 ± 0,37	p < 0,001
RCT (Moriche-Carretero 2024)	36	Brak leczenia	184	-0,15 ± 0,92*	177	-0,71 ± 1,02*	p < 0,001
RCT (Moriche-Carretero 2024)	60	Brak leczenia	184	-0,63 ± 0,912*	177	-0,92 ± 1,026	p < 0,001*

* obliczenia wnioskodawcy SD; ** badanie trwało 18 miesięcy, raportuje zmiany parametrów w przeliczeniu na rok; D – dioptrie; SD – odchylenia standardowe (ang. *standard deviation*); N/A – nie podano (ang. *not available*)

Metaanaliza wyników SER

Metaanalizę przeprowadzono w celu ilościowej syntezy wyników badań klinicznych oceniających skuteczność atropiny w stężeniu 0,01% w spowalnianiu progresji krótkowzroczności, mierzonej zmianą sferycznego ekwiwalentu refrakcji względem wartości wyjściowej (SER). Efekt leczenia wyrażono jako średnią różnicę ważoną (WMD) w zmianie SER pomiędzy grupą atropiny 0,01% a grupą kontrolną (placebo).

Ze względu na udokumentowane różnice epidemiologiczne i kliniczne pomiędzy populacjami azjatyckimi i nieazjatyckimi, analizy przeprowadzono w dwóch zakresach:

- analiza podstawowa obejmująca populację zachodnią (Australia, Europa oraz Ameryka Północna),
- analiza uzupełniająca obejmująca całą populację badaną, w tym badania przeprowadzone w Azji Wschodniej.

Metaanaliza wyników SER populacji zachodniej

Do metaanalizy w populacji zachodniej włączono cztery randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo: Lee 2022, Repka 2023, Hansen 2024 oraz Loughman 2024. Zgodnie z wynikami metaanalizy po 12 miesiącach obserwacji łączny efekt leczenia, oceniany w modelu efektów losowych, wyniósł WMD = 0,1114 D (95% CI: 0,0225-0,2002; p = 0,0141), co wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą progresję krótkowzroczności w grupie leczonej atropiną w porównaniu z placebo.

Po 24 miesiącach leczenia łączny efekt w modelu efektów losowych wyniósł WMD = 0,1289 D (95% CI: 0,0053-0,2526; p = 0,0410), potwierdzając utrzymujący się, choć umiarkowany, istotny statystycznie efekt ograniczenia progresji krótkowzroczności w ramieniu atropiny.

Tabela 8. Wyniki metaanalizy (random effects) średnich różnic w zmianie sferycznego ekwiwalentu refrakcji (SER)

Horyzont	WMD (Δ SER atropina – komparator)	95% CI	p-value
12 miesiące	0,1114	(0,0225; 0,2002)	0,0141
24 miesiące	0,1289	(0,0053; 0,2526)	0,0410

SER – ekwiwalent sferyczny refrakcji (ang. *spherical equivalent refraction*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); WMD - ważona różnica średnich (ang. *weighted mean difference*).

Metaanaliza wyników SER całej populacji

Do metaanalizy obejmującej 12-miesięczny okres obserwacji włączono dziewięć badań. Po 12 miesiącach obserwacji w modelu efektów stałych uzyskano łączny efekt leczenia równy WMD = 0,1565 D (95% CI: 0,1099-0,2030; p < 0,0001), co wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą progresję krótkowzroczności w grupie leczonej atropiną w porównaniu z komparatorem. Jednocześnie stwierdzono umiarkowaną do znacznej heterogeniczność wyników ($I^2 = 56,9\%$), a test Cochrańa Q wykazał istotność statystyczną (p = 0,0173).

W związku z tym za bardziej adekwatny do syntezy danych uznano model efektów losowych, w którym łączny efekt leczenia wyniósł: WMD = 0,1705 D (95% CI: 0,0965-0,2445; $p < 0,0001$).

Do metaanalizy obejmującej 24-miesięczny okres obserwacji włączono siedem randomizowanych badań klinicznych: Lee 2022, Repka 2023, Hansen 2024, Loughman 2024, Sen 2022, Hieda 2021, Ohno-Matsui 2026.

Po 24 miesiącach obserwacji w modelu efektów stałych uzyskano łączny efekt leczenia równy WMD = 0,3038 D (95% CI: 0,2537–0,3539; $p < 0,0001$). Jednak heterogeniczność efektów leczenia była bardzo wysoka ($I^2 = 89,3\%$), a test Cochran Q wykazał istotność statystyczną ($p < 0,0001$), co jednoznacznie wskazuje na brak zasadności łączenia wyników w modelu efektów stałych. W konsekwencji jako analizę podstawową przyjęto model efektów losowych. W modelu efektów losowych łączny efekt leczenia wyniósł: WMD = 0,2295 D (95% CI: 0,0689-0,3901; $p = 0,0051$), potwierdzając istotne statystycznie ograniczenie progresji krótkowzroczności w grupie atropiny również w dłuższym horyzoncie czasowym.

Tabela 9. Wyniki metaanalizy (*random effects*) średnich różnic w zmianie sferycznego ekwiwalentu refrakcji (SER)

Horyzont	WMD (Δ SER atropina – komparator)	95% CI	p-value
12 miesiące	0,1565	(0,1099; 0,2030)	<0,0001
24 miesiące	0,2295	(0,0689; 0,3901)	0,0051

Ocena progresji miopii – wyniki zmiany AL względem baseline

Wyniki dotyczące zmiany osiowej długości gałki ocznej, ocenianej u dzieci i młodzieży podczas stosowania atropiny w stężeniu 0,01% raportuje 17 publikacji, przy czym WA-ATOM, PEDIG oraz MOSAIC podają wyniki z dwóch punktów odcięcia a RCT (Moriche-Carretero 2024) z trzech.

Wyniki, które osiągnęły poziom istotności statystycznej, prezentowane są pogrubioną czcionką.

Tabela 10. Wyniki zmiany AL względem baseline w analizowanych populacjach

Publikacja	Okres obserwacji, mies.	Typ komparatora	N	Atropina 0,01%, mm $\pm$ SD	N	Komparator, mm $\pm$ SD	p-value
Zaślepienie							
WA-ATOM	12	Placebo	104	0,16 $\pm$ 0,018*	49	0,25 $\pm$ 0,174*	p < 0,05*
NCT03911271	12	Placebo	32	0,27 $\pm$ 0,48	32	0,34 $\pm$ 0,90	p = 0,16
PEDIG	12	Placebo	125	0,3 $\pm$ 1,13*	62	0,3 $\pm$ 0,8*	p > 0,05*
MOSAIC	12	Placebo	167	0,20 $\pm$ 0,19	83	0,24 $\pm$ 0,20	p=0,25
LAMP	12	Placebo	110	0,36 $\pm$ 0,29	111	0,41 $\pm$ 0,22	p = 0,18
RCT (Sharma 2023)	12	Placebo	50	0,11 $\pm$ 0,22	50	0,23 $\pm$ 0,44	p < 0,05
ChiCTR-IOR-17013898	12	Placebo	110	0,32 $\pm$ 0,19	110	0,41 $\pm$ 0,19	p < 0,05
ATOM-J	12	Placebo	84	0,35 $\pm$ 0,207*	84	0,39 $\pm$ 0,207*	p = 0,2
NCT03374306*	18	Placebo	36	0,32 $\pm$ 0,16	35	0,30 $\pm$ 0,22	p = 0,52
MOSAIC	24	Placebo	167	0,33 $\pm$ 0,27	83	0,40 $\pm$ 0,31	p = 0,009
WA-ATOM	24	Placebo	104	0,34 $\pm$ 0,018*	49	0,38 $\pm$ 0,174*	p = 0,48*
PEDIG	24	Placebo	125	0,5 $\pm$ 1,21*	62	0,5 $\pm$ 0,8*	p > 0,05*
NCT03911271	24	Placebo	32	0,47 $\pm$ 0,81*	32	0,57 $\pm$ 0,57*	p = 0,02
RCT (Sen 2022)	24	Placebo	73	0,115 $\pm$ 0,12	72	0,306 $\pm$ 0,13	p < 0,001
ATOM-J	24	Placebo	84	0,63 $\pm$ 0,184*	84	0,77 $\pm$ 0,184*	p < 0,001
ORANGE	24	Placebo	99	0,64 $\pm$ 0,31	99	0,74 $\pm$ 0,36	p < 0,05
CHAMP	36	Placebo	133	0,75 $\pm$ 1,19*	144	0,76 $\pm$ 1,21*	p < 0,05*
Otwarte							
RCT (Moriche-Carretero 2024)	12	Brak leczenia	184	0,04 $\pm$ 0,94*	177	0,05 $\pm$ 1,29*	p = 0,933*

Publikacja	Okres obserwacji, mies.	Typ komparatora	N	Atropina 0,01%, mm $\pm$ SD	N	Komparator, mm $\pm$ SD	p-value
RCT (Zhao 2021)	12	Okulary	20	0,24 $\pm$ 0,12	20	0,72 $\pm$ 0,21	p < 0,05
ChiCTR-IPD-16008844	12	Okulary	119	0,37 $\pm$ 0,22	100	0,46 $\pm$ 0,35	p < 0,05
ChiCTR-IPD-16008844	24	Okulary	280	0,72 $\pm$ 0,31	120	0,88 $\pm$ 0,35	p < 0,001
RCT (Moriche-Carretero 2021)	24	Brak leczenia	171	0,20 $\pm$ 0,20	168	0,37 $\pm$ 0,27	p < 0,001
RCT (Moriche-Carretero 2024)	36	Brak leczenia	184	0,18 $\pm$ 0,068*	177	0,19 $\pm$ 0,095*	p < 0,001
RCT (Moriche-Carretero 2024)	60	Brak leczenia	184	0,26 $\pm$ 0,933*	177	0,49 $\pm$ 1,25*	p < 0,001*

* obliczenia wnioskodawcy SD; ** badanie trwało 18 miesięcy, raportuje zmiany parametrów w przeliczeniu na rok; SD – odchylenia standardowe (ang. *standard deviation*).

Metaanaliza wyników AL

Metaanalizę zmian osiowej długości gałki ocznej (AL) przeprowadzono analogicznie do metaanalizy SER.

Metaanaliza wyników AL populacji zachodniej

Do metaanalizy obejmującej 12-miesięczny okres obserwacji włączono 4 badania. Po 12 miesiącach łączny efekt leczenia wyniósł WMD = -0,0604 mm (95% CI: -0,0989 do -0,0219; p = 0,0021), co wskazuje na istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu AL w grupie atropiny.

Po 24 miesiącach łączny efekt leczenia wyniósł WMD = -0,0506 mm (95% CI: -0,0971 do -0,0042; p = 0,0326), również potwierdzając istotne statystycznie ograniczenie progresji AL w grupie atropiny.

Tabela 11. Wyniki metaanalizy średnich różnic w zmianie osiowej długości gałki ocznej (AL)

Horyzont	WMD (Δ AL atropina – komparator)	95% CI	p-value
12 miesięcy	-0,0604	(-0,0989; -0,0219)	0,0021
24 miesięcy	-0,0506	(-0,0971; -0,0042)	0,0326

AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); WMD - ważona różnica średnich (ang. *weighted mean difference*).

Metaanaliza wyników AL całej populacji

Do metaanalizy obejmującej okres 12 miesięcy obserwacji włączono osiem badań. Po 12 miesiącach łączny efekt leczenia wyniósł WMD = -0,0651 mm (95% CI: -0,0901 do -0,0401; p < 0,0001).

Do metaanalizy obejmującej okres 24 miesięcy obserwacji włączono 7 badań.

Po 24 miesiącach w modelu efektów stałych uzyskano łączny efekt WMD = -0,1298 mm (95% CI: -0,1556 do -0,1041; p < 0,0001), jednak heterogeniczność była istotna i wysoka ($I^2 = 71,3\%$; p = 0,0019). W konsekwencji jako bardziej adekwatny do syntezy przyjęto model efektów losowych, w którym łączny efekt wyniósł: WMD = -0,1079 mm (95% CI: -0,1656 do -0,0502; p = 0,0002).

Tabela 12. Wyniki metaanalizy średnich różnic w zmianie osiowej długości gałki ocznej (AL)

Horyzont	WMD (Δ AL atropina – komparator)	95% CI	p-value
12 miesięcy	-0,0651	(-0,0901; -0,0401)	<0,0001
24 miesięcy	-0,1079	(-0,1656; -0,0502)	0,0002

4.2.1.2. Analiza dodatkowa

Badanie ATOM2

Do badania ATOM2 włączano wyłącznie dzieci, u których w okresie wash-out (po dwuletnim podawaniu leku) stwierdzono progresję krótkowzroczności $\geq 0,5$ D w co najmniej jednym oku. Dzieci, u których nie obserwowano takiej progresji, nie wymagały ponownego leczenia i tworzyły grupę określaną w publikacji jako untreated. Grupa ta nie była więc randomizowaną grupą kontrolną, lecz naturalnie wyodrębnioną kohortą dzieci z wolniejszą progresją choroby po odstawieniu leczenia, obserwowaną w ramach dalszego follow-up. Taki podział umożliwił autorom ocenę czynników predysponujących do nawrotu progresji (rebound) oraz porównanie przebiegu choroby u dzieci wymagających i niewymagających ponownego leczenia, bez wprowadzania interwencji terapeutycznej u pacjentów klinicznie stabilnych.

Na podstawie osiągniętych wyników należy uznać, że atropina w stężeniu 0,01% wykazała skuteczność w spowalnianiu progresji miopii u dzieci, ale jej efekt był mniejszy w porównaniu do wyższych dawek. Po zaprzestaniu leczenia atropiną odnotowano wystąpienie krótkowzroczności z odbicia we wszystkich 3 grupach, jednak efekt z odbicia był największy w grupie otrzymującej dawkę 0,5% i najmniejszy w grupie otrzymującej dawkę 0,01%

Tabela 13. Wyniki SER i AL uzyskane w badaniu ATOM2 (publikacje Chia 2012, Chia 2016)

Publikacja	Okres obserwacji, mies.	SER, średnia, D	Zmiana AL, średnia, mm
Chia 2012	24	0,5%: $-0,30 \pm 0,60$; 0,1%: $-0,38 \pm 0,60$; 0,01%: $-0,49 \pm 0,63$ różnica istotna statystycznie pomiędzy wynikami dla 0,01% oraz 0,5%	0,5%: $0,27 \pm 0,25$; 0,1%: $0,28 \pm 0,27$; 0,01%: $0,41 \pm 0,32$ różnica istotna statystycznie pomiędzy wynikami dla 0,01% vs 0,5% a także pomiędzy wynikami 0,01% vs 0,1%
Chia 2016	60	<u>dzieci wymagające ponownego leczenia</u> 0,5%: $-2,32 \pm 1,04$ 0,1%: $-2,34 \pm 1,07$ 0,01%: $-2,25 \pm 1,11$ różnice nie osiągają poziomu istotności statystycznej <u>dzieci niewymagające ponownego leczenia:</u> 0,5%: $-1,27 \pm 0,86$ 0,1%: $-1,13 \pm 0,88$ 0,01%: $-1,12 \pm 0,77$ różnice nie osiągają poziomu istotności statystycznej	<u>dzieci wymagające ponownego leczenia</u> 0,5%: $1,03 \pm 0,47$ 0,1%: $1,08 \pm 0,53$ 0,01%: $1,21 \pm 0,54$ różnice nie osiągają poziomu istotności statystycznej <u>dzieci niewymagające ponownego leczenia:</u> 0,5%: $0,54 \pm 0,34$ 0,1%: $0,54 \pm 0,34$ 0,01%: $0,60 \pm 0,35$ różnice nie osiągają poziomu istotności statystycznej

D – dioptrie; AL – długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); SER – ekwiwalent sferyczny refrakcji (ang. *spherical equivalent refraction*).

Badanie ATLAS

Kontynuacja badania ATOM2, które ma na celu dalszą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atropiny 0,01% w kontroli progresji miopii u dzieci. Jego celem była ocena długoterminowych efektów atropiny stosowanej w dzieciństwie aż do 10-20 lat po zakończeniu leczenia.

Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnej różnicy w końcowej krótkowzroczności po 10 latach obserwacji w porównaniu z placebo oraz innymi stężeniami atropiny oraz nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka powikłań okulistycznych związanych z wcześniejszym stosowaniem atropiny 0,01%.

Tabela 14. Wyniki wieloletniej obserwacji badania ATLAS (populacja stosująca 0,01% atropiny)

Publikacja	Okres obserwacji	SER, średnia, D	Zmiana AL, średnia, mm
Li 2024	ok. 10 lat po zakończeniu badania ATOM2	$-6,40 \pm 2,21$	$26,25 \pm 1,34$

AL – długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); SER – ekwiwalent sferyczny refrakcji (ang. *spherical equivalent refraction*); ATOM2 – badanie terapii atropinowej ograniczającej krótkowzroczność (ang. *Atropine for the Treatment of Myopia*).

Efekt odbicia (rebound) po zakończeniu leczenia atropiną

W 6 badaniach RCT, włączonych do analizy głównej oceniano także zjawisko odbicia (ang. rebound). Po zakończeniu leczenia atropiną 0,01% odnotowuje się niewielki wpływ na progresję krótkowzroczności, bez istotnych różnic w porównaniu do grupy placebo. Stosowanie atropiny 0,01% nie wpływa znacząco na zmiany długości osiowej oka ani na postęp miopii po zaprzestaniu leczenia. Ponadto, w badaniach, w których porównywano grupy stosujące różne stężenia atropiny, zauważono minimalny wzrost postępu miopii u dzieci stosujących wyższe stężenia atropiny w porównaniu do 0,01%.

Tabela 15. Wyniki rebound, przedstawiane w zakwalifikowanych publikacjach

Badanie (publikacja)	Wyniki
RCT LAMP (Yam 2022)	- Po zakończeniu leczenia atropiną 0,01% (po 2-letnim okresie leczenia) zaobserwowano niewielkie nasilenie progresji krótkowzroczności w grupie, która przerwała leczenie (tzw. washout); - Dzieci, które stosowały atropinę 0,01%, miały mniejszy wzrost postępu miopii po zaprzestaniu leczenia niż dzieci, które stosowały wyższe stężenia atropiny.
RCT WA-ATOM (Lee 2024)	- Dzieci w grupie atropiny 0,01% miały szybszy postęp myopii w porównaniu do grupy placebo; - Zmiany w sferycznym równoważniku (SphE) oraz długości osiowej (AL) były statystycznie istotnie szybsze w grupie atropinowej w porównaniu do grupy placebo po 12 miesiącach od zaprzestania leczenia; - Po 36 miesiącach (po 2 latach leczenia i 1 roku washout) ogólny postęp myopii był podobny w obu grupach (atropina i placebo), ale rebound był silniejszy w grupie, która stosowała atropinę 0,01%.
RCT ATOM-J (Hieda 2023)	Zmiany w postępie myopii (SE i AL) po zaprzestaniu leczenia atropiną 0,01% nie różniły się znacząco od grupy placebo. Oznacza to, że atropina 0,01% nie wywołuje efektu rebound po zakończeniu leczenia.
APP Study, NCT03911271 (Hansen 2025)	Dzieci, które przez 2 lata stosowały ciągłą atropinę 0,01%, po roku bez leczenia nie wykazały istotnie szybszego postępu myopii niż dzieci z placebo – tj. nie stwierdzono klinicznie istotnego efektu rebound w tej grupie
RCT CHAMP (Zadnik 2024a)	Nie zaobserwowano istotnego rebound wśród uczestników, którym przerwano leczenie
RCT ORANGE (Ohno-Matsui 2026)	Zaobserwowano niewielki, nieistotny klinicznie rebound

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

4.2.2.1. Analiza główna

Ocena bezpieczeństwa stosowania atropiny 0,01%

Wszystkie badania oceniające bezpieczeństwo stosowania atropiny 0,01% w leczeniu krótkowzroczności wykazują, że większość pacjentów nie doświadczała istotnych działań niepożądanych, a efekty uboczne, takie jak fotofobia, podrażnienie oczu, czy zmniejszone widzenie do blizy, były rzadkie i miały łagodne nasilenie. W przypadku kilku pacjentów wystąpiły krótkotrwałe reakcje alergiczne, takie jak zapalenie spojówek, ale nie były one poważne i nie wymagały przerwania leczenia. Ponadto, w większości badań, tylko niewielki odsetek dzieci musiał przerwać terapię z powodu objawów ubocznych.

Tabela 16. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania atropiny w populacji pediatrycznej

Badanie	Główne wyniki bezpieczeństwa
RCT LAMP	Brak różnic między atropiną 0,01% a placebo. Lek był ogólnie dobrze tolerowany, z minimalnymi efektami ubocznymi
RCT CHAMP	Atropina miała podobny profil bezpieczeństwa do placebo, z wyjątkiem drobnych objawów ocznych, takich jak fotofobia i podrażnienie oczu
RCT ATOM-J	Alergiczne zapalenie spojówek u 2,4% pacjentów (podobnie jak w placebo).
RCT WA-ATOM	Dwa przypadki bólu lub uczucia ciężkości w oku, jeden przypadek rozmytego widzenia do blizy. Bez skarg na światłowstręt
RCT PEDIG	Częste pieczenie przy zakraplaniu (72%), ale w grupie placebo było ono wyższe (82%); fotofobia (26% vs 27%), zamglone widzenie (14% vs 16%). W grupie atropiny 89% AEs zostało uznanych za łagodne, w grupie placebo 90%.

Badanie	Główne wyniki bezpieczeństwa
RCT MOSAIC	17% w grupie atropiny 0,01% i 13% w grupie placebo zgłaszało podrażnienie oczu, przejściowe zamglenie widzenia przy patrzeniu blisko, rozszerzenie źrenicy czy wysypka na powiece.
RCT APP Study, NCT03911271	Wzrost IOP był obecny w każdej grupie, jednak pozostał w normach i nie wykazywał istotnych różnic między grupami leczonymi atropiną a grupą placebo; 5 przypadków podrażnienia oczu/ zaczerwienienia; nie zgłoszono poważnych działań niepożądanych
RCT (Moriche-Carretero 2024)	W badaniu nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych po 5 latach stosowania atropiny 0,01%. Tylko 1 dziecko przerwało leczenie z powodu niewyraźnego widzenia
RCT (Sharma 2023)	Fotofobia była łatwa do kontrolowania; nie zaobserwowano istotnych zmian w rozmiarze źrenicy; nie stwierdzono żadnych poważnych AEs, takich jak zmiany IOP czy reakcje alergiczne.
RCT (Sen 2022)	Nie zaobserwowano istotnych przypadków fotofobii, rozszerzenie źrenic nie miało wpływu na codzienne funkcjonowanie dzieci
RCT NCT03374306	Fotofobia była łagodna i występowała tylko u części dzieci
RCT ChiCTR-IOR-17013898	Fotofobia u 4,5% dzieci stosujących atropinę 0,01%
RCT ChiCTR-IPD-16008844	Światłowstręt w pełnym słońcu u 23-24% dzieci; ustępował po użyciu okularów przeciwsłonecznych; żadne z dzieci nie zgłosiło reakcji alergicznych
RCT (Zhao 2021)	Brak wpływu atropiny 0,01% na ciśnienie wewnątrzgałkowe, wydzielanie łez oraz stabilność filmu łzowego
RCT ORANGE	Najczęstszy objaw: światłowstręt (4,0% dla atropiny 0,01%); zmiany w IOP były minimalne i nie stanowiły istotnego problemu

IOP - ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure*)

Ocena zmiany jakości życia podczas stosowania atropiny 0,01%

Wszystkie badania wykazały brak różnic w jakości życia między uczestnikami otrzymującymi atropinę 0,01% oraz placebo.

Tabela 17. Zestawienie wyników wpływu niskiego stężenia atropiny na jakość życia

Badanie	Narzędzie oceny QoL	Wyniki
RCT LAMP	Kwestionariusz VFQ-25 (ang. <i>Visual Function Questionnaire</i>)	- Brak różnic w odpowiedziach między atropiną 0,01% a placebo; - leczenie nie wpłynęło na codzienne funkcjonowanie.
RCT WA-ATOM	Kwestionariusz ATI (ang. <i>Amblyopia Treatment Index</i>)	- Wyniki kwestionariusza wskazują na bardzo dobrą tolerancję leczenia; >90% rodziców twierdziło dziecko nie miało nic przeciwko kroplom; - brak wpływu interwencji na naukę i zabawę
RCT MOSAIC		Wyniki kwestionariusza zbliżone w grupach atropiny i placebo
RCT PEDIG	Kwestionariusz ESQ (ang. <i>Eyedrop Symptom Questionnaire</i>)	Średnie wyniki były niemal identyczne w grupach otrzymujących atropinę oraz placebo

4.2.2.2. Analiza dodatkowa

Badanie ATOM2

W ocenie bezpieczeństwa, wykonanej dwa miesiące po zakończeniu leczenia, parametry funkcjonalne oka były bardzo zbliżone pomiędzy dawkami atropiny zarówno wśród dzieci wymagających ponownego leczenia, jak i tych niewymagających re-terapii. Fotopowa wielkość źrenicy oraz amplituda akomodacji utrzymywały się na poziomach porównywalnych między grupami, a obserwowane różnice miały niewielką skalę i nie wskazywały na utrzymywanie się klinicznie istotnych działań niepożądanych po zakończeniu leczenia. Wyniki te wspierają wniosek, że po odstawieniu atropiny parametry te ulegają normalizacji, a długoterminowy profil tolerancji jest korzystny; jednocześnie wcześniejsze obserwacje z okresu leczenia sugerują, że większe obciążenie pacjenta (większe rozszerzenie źrenicy i spadek akomodacji) dotyczy głównie wyższych stężeń, podczas gdy 0,01% wiąże

się z minimalnymi zaburzeniami funkcji wzrokowych. Prawdopodobnie ta sprawa, że 0,01% atropina może być lepszym rozwiązaniem w przypadku dzieci, które nie tolerują większych dawek.

Tabela 18. Wyniki bezpieczeństwa uzyskane w badaniu ATOM2

Publikacja	Okres obserwacji, mies.	Bezpieczeństwo	
Chia 2012	24	Większość AEs uznano za niezwiązane z leczeniem; działania przypisywane atropinie obejmowały głównie alergiczne zapalenie spojówek (13 dzieci) podrażnienie oraz alergiczne zapalenie powiek	
Chia 2016	62	Rozszerzenie średnicy źrenicy fotopowej, mm	
		<u>dzieci wymagające ponownego leczenia</u> 0,5%: 3,56 ±0,51 0,1%: 3,59 ±0,54 0,01%: 3,81 ±0,59 różnice nie osiągają poziomu istotności statystycznej	<u>dzieci niewymagające ponownego leczenia:</u> 0,5%: 3,58 ±0,46 0,1%: 3,48 ±0,49 0,01%: 3,58 ±0,59 różnice nie osiągają poziomu istotności statystycznej
		Akomodacja, D	
		<u>dzieci wymagające ponownego leczenia</u> 0,5%: 12,26 ±2,87 0,1%: 12,93 ±2,28 0,01%: 13,44 ±2,84 różnice nie osiągają poziomu istotności statystycznej	<u>dzieci niewymagające ponownego leczenia:</u> 0,5%: 12,29 ±2,13 0,1%: 12,56 ±2,48 0,01%: 12,98 ±2,58 różnice nie osiągają poziomu istotności statystycznej

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); D – dioptrie.

4.2.2.3. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

W oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Miofree dokonano zestawienia zdarzeń niepożądanych, przy zastosowaniu poniższej klasyfikacji:

- bardzo często: $\geq 1/10$
- często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
- niezbyt często: $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$
- rzadko: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$
- bardzo rzadko: $< 1/10\,000$.

Tabela 19. Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane produktu leczniczego	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergia ^{1,3}	Często
	Kontaktowe zapalenie skóry ¹ , Wypryskowe zapalenie skóry ¹ , Nadwrażliwość (objawiająca się wysypką skórą lub zapaleniem spojówek) ²	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania (szczególnie u osób starszych) ^{2,3}	Bardzo rzadko
	Zaburzenia psychiczne ² , Niepokój ² , Pobudzenie ² , Omamy ^{2,3} , Psychozy ³ , Obniżona świadomość ³	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (szczególnie u osób starszych) ²	Bardzo rzadko
	Zaburzenia koordynacji nerwowo mięśniowej ² , Ciężka ataksja ² , Ból głowy ³ , Zaostrzenie napadów drgawkowych ³	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Światłowstręt ^{1,2,3} , Pogorszenie ostrości wzroku ¹ , Zmniejszona ostrość wzroku do bliży ^{1,3}	Często
	Niewyraźne widzenie ^{1,2} , Miejscowe podrażnienie ^{1,2} , Grudkowe zapalenie spojówek ¹ , Przekrwienie ^{1,2} , Obrzęk ¹ , Wyсіek ¹ , Przemijające klucie ² , Obrzęk i zapalenie spojówek (może wystąpić po długotrwałym stosowaniu atropiny) ² , Zaburzenia widzenia i akomodacji ² , Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwłaszcza u pacjentów z jaskrą z wąskim (zamykającym się) kątem ² , Zapalenie spojówek ² , Świąd ² , Obrzęk powiek ² , Łzawienie ² , Obustronny zespół rozproszenia barwnika ³	Częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane produktu leczniczego	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty ²	Bardzo rzadko
	Wzdęcia u niemowląt ² , Suchość w ustach (powodująca trudności z przełykaniem oraz mową) ² , Nudności ² , Zaparcia ²	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	Szybkie i nieregularne tętno (kołatanie serca) ² , Zaburzenia rytmu serca (np. migotanie przedsionków) ^{2,3} , Przemijająca bradykardia przechodząca w tachykardię ² , Tachykardia ³	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze z postępującą depresją oddechową ²	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zmniejszenie ilości wydzieliny oskrzelowej ²	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaczerwienienie i suchość skóry ²	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Parcie na mocz ² , Zatrzymanie moczu ²	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Podwyższona temperatura ciała ² , Zmęczenie ³	Częstość nieznana

¹ Działania niepożądane występujące podczas stosowania atropiny siarczanu w postaci kropli do oczu w stężeniu 0,01%;

² Działania niepożądane występujące podczas stosowania atropiny siarczanu w postaci kropli do oczu w stężeniu 1% lub większym;

³ Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kropli do oczu zawierających od 0,01% do 1% atropiny.

4.2.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD)

Odnaleziono 8 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo atropiny w zahamowaniu krótkowzroczności u populacji pediatrycznej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Niezależnie od czasu obserwacji, pacjenci otrzymujący atropinę 0,01% doświadczali mniejszej progresji miopii niż pacjenci w grupach kontrolnych.

Wyniki odnalezionych badań RWD przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki RWD, przedstawiane w zakwalifikowanych publikacjach

Publikacja	Okres obserwacji, mies.	N	Wyniki
Joachimsen 2019	12	56	Po 12 miesiącach leczenia atropiną 0,01% progresja krótkowzroczności zmniejszyła się z 1,05 D/rok do 0,4 D/rok
Perez-Flores 2021	12	105	Po 12 miesiącach leczenia 0,01% atropiną progresja krótkowzroczności zmniejszyła się średnio o 0,44 D
Perez-Flores 2023	24		Po 24 miesiącach leczenia średnia zmiana SE wyniosła -0,88 D, a AL wzrósł o 0,49 mm
Simonaviciute 2024	12	159	Po 1 roku leczenia 0,01% atropiną, progresja SE zmniejszyła się o 0,50 D, a AL o 0,29 mm
Agarwal 2022	24	34 (60 oczu)	Po 2 latach stosowania 0,01% atropiny progresja krótkowzroczności była znacznie mniejsza w grupie interwencyjnej (0,15 ± 0,9 D) w porównaniu do grupy kontrolnej (1,1 ± 1 D)
Agarwal 2025	48		Po 4 latach stosowania 0,01% atropiny progresja krótkowzroczności była znacznie mniejsza w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej
	60		Po 5 latach stosowania 0,01% atropiny progresja krótkowzroczności była znacznie mniejsza w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej
Erdinest 2023	36	127	Postęp krótkowzroczności w grupie kontrolnej wyniósł 2,77 ± 0,76 D po 3 latach, w grupach z atropiną był znacznie mniejszy
Di Meglio 2024	48	2 387	Po 4 latach leczenia 0,01% atropiną, progresja krótkowzroczności była mniejsza w grupie leczonej (27,06% vs 241%)

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

W analizie ekonomicznej zastosowana została:

- technika analityczna kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania wnioskowana technologia + okulary jednoogniskowe vs okulary jednoogniskowe,
- analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania wnioskowana technologia vs atropina recepturowa 0,01% (przy założeniu porównywalnej skuteczności klinicznej) ograniczając się do porównania kosztów całkowitych, przy tożsamyh efektach zdrowotnych.

Populacja docelowa

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 roku życia z krótkowzrocznością.

Porównywane interwencje

Komparator dla wnioskowanej technologii stanowi aktualna praktyka kliniczna obejmująca:

- standardowe okulary jednoogniskowe, standardowe soczewki kontaktowe jednoogniskowe,
- recepturowe krople do oczu z atropiną (0,01%).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona w dwóch perspektywach:

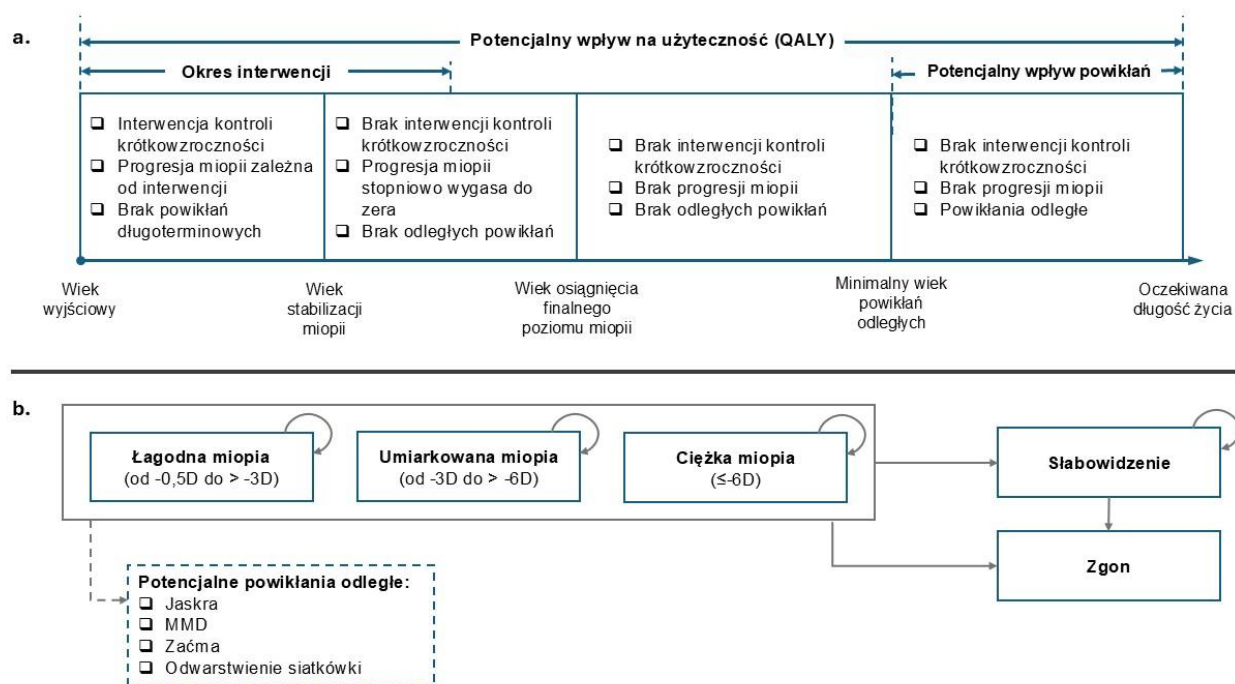
- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ);
- z perspektywy wspólnej płatników (NFZ + świadczeniobiorca).

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni (do zgonu lub osiągnięcia maksymalnego wieku w tablicach przeżycia – 100 lat).

Model

W analizie zastosowano kohortowy model Markowa z długością cyklu równą 6 miesiącom i dożywotnim horyzontem czasowym.



Rysunek 1. Struktura kohortowego modelu Markowa [źródło AE wnioskodawcy]

Struktura modelu uwzględnia stany odpowiadające różnym stopniom nasilenia miopii (według SER wyrażonych w dioptriach (D)):

- krótkowzroczność (miopia) łagodna: SER od -0,5 D do > -3 D,
- krótkowzroczność (miopia) umiarkowana: od -3 D do > -6 D,
- krótkowzroczność (miopia) wysoka: ≤ -6 D,

oraz stany powikłań odległych:

- zwyrodnienie plamki związane z miopią (ang. *myopic macular degeneration*, MMD),
- odwarstwienie siatkówki,
- zaćma,
- jaskra,
- słabowidzenie – ciężkie upośledzenie widzenia (ang. *low vision*).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną oparto nad podstawie danych z badań włączonych do metaanalizy, uwzględnionych w analizie klinicznej i opisano poprzez progresję miopii wyrażoną zmianą sferycznego ekwiwalentu refrakcji (ang. *spherical equivalent refraction*, SER).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty interwencji i komparatorów;
- koszty monitorowania pacjentów;

- koszty odległych powikłań krótkowzroczności (słabowidzenie, miopijną zwyrodnieniową chorobę plamki, jaskrę, zaćmę, odklejenie siatkówki).

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej przedstawiono na podstawie danych dotyczących obniżenia użyteczności związanego z krótkowzrocznością. Jako główne źródło danych dotyczących użyteczności wykorzystano publikację Bennett 2025. Bazowe wartości użyteczności dla populacji ogólnej uwzględniając polskie normy populacyjne zaczerpnięto z publikacji Golicki 2021.

Szczegóły znajdują się w rozdz. 5.1.5. AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej CUA – perspektywa płatnika publicznego/perspektywa wspólna

Parametr	Atropina (lek gotowy) + soczewki okularowe	Soczewki okularowe
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Perspektywa płatnika publicznego		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICER [zł/QALY]	5 950,45	
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICER [zł/QALY]	8 880,35	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatora (soczewki okularowe) jest droższe i skuteczniejsze, zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i perspektywie wspólnej.

Oszacowany ICER dla porównania atropiny z soczewkami okularowymi wyniósł:

- 5950,45 zł/QALY w perspektywie płatnika publicznego;
- 8880,35 zł/QALY w perspektywie wspólnej.

Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 22. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA)– perspektywa płatnika publicznego/perspektywa wspólna

Parametr	Atropina (lek gotowy) + soczewki okularowe	Atropina (lek recepturowy) + soczewki okularowe
Efekt [QALY]		
Perspektywa płatnika publicznego		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
CER [zł/QALY]	216,05	274,89
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
CER [zł/QALY]	232,33	298,14

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatora (atropina recepturowa) jest tańsze zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i perspektywie wspólnej. Dla porównania z atropiną recepturową koszt wnioskowanej interwencji jest tańszy o [] w perspektywie płatnika publicznego oraz [] w perspektywie wspólnej.

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem dostępności wnioskowanej technologii w ramach kategorii D1

Dodatkowo w ramach uzupełniania przesłanego w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił warianty przeprowadzonych analiz ekonomicznych z uwzględnieniem dostępności produktu leczniczego Miofree w ramach kategorii D1 (finansowanie w ramach wykazu bezpłatnych leków dla dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia). W ramach kategorii D1 przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, ponieważ przy założeniu pełnej refundacji produktu leczniczego byłyby one tożsame z wynikami uzyskanymi z perspektywy wspólnej w analizie podstawowej.

Tabela 23. Wyniki analizy kosztów użyteczności (CUA) – dostępność produktu Miofree w ramach kat. D1

Parametr	Atropina (lek gotowy) + soczewki okularowe	Soczewki okularowe
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Perspektywa płatnika publicznego		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICER [zł/QALY]	8 900,25	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatora (soczewki okularowe) w ramach kategorii D1 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICER dla porównania atropiny z soczewkami okularowymi wyniósł 8 900,25 zł/QALY w perspektywie płatnika publicznego.

Tabela 24. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) – dostępność produktu Miofree w ramach kat. D1

Parametr	Atropina (lek gotowy) + soczewki okularowe	Atropina (lek recepturowy) + soczewki okularowe
Efekt [QALY]		
Perspektywa płatnika publicznego		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
CER [zł/QALY]	227,86	274,89

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatora (atropina recepturowa) w ramach kategorii D1 jest tańsze o [REDACTED]

Przyjęcie założenia, że całkowite koszty refundacji produktu leczniczego będą ponoszone przez płatnika publicznego, przy jednoczesnym zapewnieniu bezpłatnego dostępu do terapii dla dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia w ramach kategorii D1, nie zmienia wnioskowania z analizy podstawowej.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

- dla soczewek okularowych: [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego oraz [REDACTED] w perspektywie wspólnej.

Tabela 25. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy dla porównania z soczewkami okularowymi oraz z atropiną recepturową

Perspektywa	Soczewki okularowe	Atropina (lek recepturowy)
	Wartość progowa ceny zbytu netto leku [zł]	
Płatnika publicznego	[REDACTED]	[REDACTED]
Wspólna	[REDACTED]	[REDACTED]
Kategoria D1	[REDACTED]	[REDACTED]

*analiza progowa zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji

W związku z nieprzedstawieniem badania RCT w którym wykazano wyższość stosowania atropiny gotowej względem atropiny recepturowej w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wyznaczył cenę zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Miofree, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego oraz [REDACTED] w perspektywie wspólnej.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości w porównaniu z komparatorami. W porównaniu z soczewkami okularowymi dla wszystkich zmienianych parametrów wykazano, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza, a dla porównania z atropiną recepturową wykazano, że wnioskowana technologia jest tańsza.

Największe zmiany współczynnika ICER w porównaniu z soczewkami okularowymi zaobserwowano dla następujących parametrów:

- przyjęcia dolnej i górnej granicy przedziału ufności dla skuteczności atropiny (spadek o połowę przy górnej 95% CI, oraz wzrost 10-krotny przy założeniu dolnej granicy przedziału ufności);
- alternatywnych wartości użyteczności (niemal 3-krotny wzrost wartości ICER).

Największe zmiany inkrementalnego kosztu w porównaniu z atropiną recepturową zaobserwowano dla następujących parametrów:

⁴ 244 821 PLN/QALY

- leczenia 3 lub 4 lat atropiną, różnica w kosztach zwiększa się o odpowiednio [] (niezależnie od przyjętej perspektywy), czyli zastosowanie atropiny w postaci leku gotowego jest tańsze o [] dla 3 lata leczenia i [] dla 4 lat leczenia w perspektywie NFZ/wspólnej;
- przyjęcie alternatywnego kosztu atropiny recepturowej – różnica w kosztach zwiększa się o [] z perspektywy płatnika publicznego oraz o [] z perspektywy wspólnej w stosunku do wartości z analizy podstawowej.

Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 8.2 AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości poprzez 1000 stymulacji z parametrami modelu wybranymi losowo według zadanym im rozkładów dla analizy podstawowej (z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatników).

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej wskazują na niższy koszt inkrementalny oraz wyższy efekt zdrowotny w porównaniu do wyników analizy podstawowej zarówno w wariancie perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej.

Wnioskowanie na podstawie wyników PSA jest zbieżne z tym w analizie podstawowej zarówno w perspektywie wspólnej jak i płatnika publicznego.

Tabela 26. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej

	Atropina (lek gotowy)	Okulary jednoogniskowe	Inkrementalne	Zmiana procentowa*
Perspektywa płatnika publicznego				
Koszty całkowite (zł)				
QALY				
ICER (zł/QALY)				
Perspektywa wspólna				
Koszty całkowite (zł)				
QALY				
ICER (zł/QALY)				

* zmiana procentowa wyników inkrementalnych i współczynnika ICER w odniesieniu do wyników analizy podstawowej

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	Dla porównania z soczewkami okularowymi przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA), z kolei w porównaniu z atropiną recepturową przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności. W opinii analityków Agencji podejście to jest zasadne ze względu na przewlekłość ocenianej jednostki chorobowej.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną oraz deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia AE przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 12 AE Wnioskodawcy):

- Brak pełnych danych epidemiologicznych dla całej populacji dzieci z krótkowzrocznością w Polsce może nieco ograniczać reprezentatywność wyników analizy. Niemniej jednak, badanie Wnękowicz-Augustyn 2025 stanowi najlepsze dostępne dane w kontekście oceny skuteczności leczenia atropiną 0,01% w polskiej populacji dzieci. W związku z tym, mimo pewnych ograniczeń, badanie to jest solidną podstawą do kalkulacji w polskim kontekście i stanowi odpowiednie odniesienie dla oceny wady wzroku u dzieci w Polsce.
- Kolejnym ograniczeniem jest koszt atropiny recepturowej, dla której wykorzystano dane cenowe z 2024 roku. Brak pełnych danych dotyczących konkretnej postaci i stężenia leku, a także trudności w ich uzyskaniu (NFZ nie zgodził się na ich udostępnienie), stanowią wyzwanie. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę przewidywaną tendencję wzrostu cen leków w 2025 i 2026 roku, przyjęcie cen z 2024 roku należy uznać za założenie konserwatywne, które działa na korzyść komparatora.
- Kolejnym ograniczeniem jest koszt okularów. W analizie uwzględniono jedynie koszt refundacji soczewek okularowych oraz dopłatę do limitu finansowania przez NFZ w przypadku dorosłych pacjentów. W rzeczywistości całkowity koszt okularów jest wyższy, ponieważ obejmuje również koszt oprawek, który w całości pokrywa pacjent, oraz koszt soczewek, które mogą być częściowo refundowane przez NFZ. Wybór oprawek zależy od indywidualnych preferencji pacjenta oraz kwoty, jaką chce na nie przeznaczyć. W związku z tym całkowity koszt zakupu okularów z perspektywy wspólnej jest wyższy niż przyjęto w analizie. Należy jednak podkreślić, że koszt ten uwzględniono zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora, dlatego nie wpływa on na różnice kosztowe między strategiami. Przyjęto także, że wszyscy pacjenci będą starać się o refundację soczewek okularowych, choć w praktyce nie wszyscy z tego korzystają. Niemniej jednak, jako że ten koszt jest uwzględniany po obu stronach, nie stanowi on czynnika różnicującego. W analizie wrażliwości testowano wpływ tego parametru, przyjmując zarówno zerowy koszt w perspektywie płatnika publicznego, jak i 500 zł w perspektywie wspólnej. Wyniki analizy wykazały, że zmiana tego parametru nie miała wpływu na główne wnioski analizy.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Dane skuteczności i bezpieczeństwa w AE zaczerpnięto z AKL, wobec czego ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy przenoszą się bezpośrednio na ograniczenia analizy ekonomicznej.

- Dane kosztowe dotyczące stosowania atropiny recepturowej zostały oszacowane w oparciu o dane administracyjne NFZ z 2024 roku i nie było możliwe pozyskanie danych dotyczących stężenia 0,01% (zgodnego ze stężeniem wnioskowanej atropiny w postaci gotowej). W związku z czym wykorzystano dane niezależnie od stężenia w populacji pediatrycznej co obarczone jest niepewnością.

Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził trzy typy walidacji: wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Sprawdzono poprawność działania modelu poprzez weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu, sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych, przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych oraz poprawność wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości. Wykryte błędy poprawiono.

Walidacja konwergencji

Porównano model z dostępnymi wynikami innych modeli ekonomicznych dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Zidentyfikowano dwa badania Hong 2022 oraz Agyekum 2023, których wyniki pozostają spójne z wynikami analizy ekonomicznej przeprowadzonej dla wnioskowanej technologii.

W badaniu Hong 2022 wskazano leczenie atropiną 0.01% jako opcję kosztowo-efektywną i ograniczającą odległe konsekwencje choroby, z kolei w badaniu Agyekum 2023 potwierdzono skuteczność atropiny 0,01% w spowalnianiu progresji krótkowzroczności porównując ją ze standardową korekcją okularami.

Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności atropiny w stężeniu 0,01% we wnioskowanym wskazaniu, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

Ocena danych wejściowych założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Wyjątek stanowi koszt atropiny recepturowej, który ze względu na brak danych został przyjęty na podstawie danych zaczerpniętych z 2024 roku. Nie zidentyfikowano błędów w zakresie danych kosztowych wykorzystanych w modelu.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 5-letni horyzont obserwacji.

Struktura modelu

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Dla każdego ze scenariuszy przyjęto trzy możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Do oszacowań wielkości populacji docelowej wykorzystano dane GUS, publikacje Moreira-Rosário 2025 dotyczącą rozpowszechnienia krótkowzroczności, dane NFZ i założenia własne Wnioskodawcy.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.1. BIA wnioskodawcy.

Udziały w rynku



Dawkowanie

Zgodnie z ChPL 1 kropla produktu leczniczego do worka spojówkowego każdego oka wieczorem, bezpośrednio przed snem. Leczenie powinno trwać nieprzerwanie min. 2 lata.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe

- koszty interwencji i komparatorów, w tym: koszt terapii atropiną w gotowym produkcie leczniczym (Miofree), koszt terapii atropiną recepturową, koszty soczewek okularowych (zgodnie z zasadami refundacji NFZ);
- koszty monitorowania pacjentów z krótkowzrocznością, obejmujące wizyty ambulatoryjne w poradni okulistycznej

Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Tabela 28. Roczny koszt terapii produktem Miofree oraz atropiną recepturową

Produkt	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Miofree, krople do oczu w postaci roztworu		
Atropina recepturowa	1 074,97 zł	1 308,66 zł

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)	III rok (zakres min/max)	IV rok (zakres min/max)	V rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	882 537 (min. 860 490 max. 1 048 707)	890 501 (min. 869 060 max. 1 060 340)	896 723 (min. 878 259 max. 1 069 356)	905 965 (min. 888 711 max. 1 074 219)	909 120 (min. 905 887 max. 1 085 371)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (pacjento-terapia)	5 611				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (pacjento-terapia)					

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – perspektywa NFZ

Parametr	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
Koszty Miofree (zł)					
Koszty sumaryczne (zł)					
Scenariusz nowy					
Koszty Miofree (zł)					
Koszty sumaryczne (zł)					
Wyniki inkrementalne					
Koszty sumaryczne (zł)	-11 387 573	-14 681 560	-11 160 953	-9 992 453	-10 789 729

Wyniki BIA wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z obniżeniem wydatków płatnika publicznego (perspektywa NFZ) o 11,4 mln zł, 14,7 mln zł, 11,2 mln zł, 10,0 mln zł oraz 10,8 mln zł w kolejnych 5 latach refundacji, co stanowi obniżenie całego budżetu NFZ na leczenie krótkowzroczności w Polsce odpowiednio o 3,1%, 3,9%, 3,0%, 2,6% i 2,8% rocznie.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – perspektywa wspólna

Parametr	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
Koszty Miofree (zł)					
Koszty sumaryczne (zł)					
Scenariusz nowy					
Koszty Miofree (zł)					

Parametr	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
Koszty sumaryczne (zł)					
Wyniki inkrementalne					
Koszty sumaryczne (zł)	-12 233 082	-15 029 494	-9 435 731	-7 202 123	-7 776 764

Wyniki BIA wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z obniżeniem wydatków płatnika publicznego i pacjenta (perspektywa wspólna) o 12,2 mln zł, 15,0 mln zł, 9,4 mln zł, 7,2 mln zł oraz 7,8 mln zł w kolejnych 5 latach refundacji. Oznacza to obniżenie całego budżetu na leczenie krótkowzroczności w Polsce odpowiednio o 3,3%, 4,0%, 2,5%, 1,8% i 2,0% rocznie.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy (zł)

Parametr	Koszty inkrementalne (zł)				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Perspektywa płatnika publicznego					
Analiza podstawowa	-11 387 573	-14 681 560	-11 160 953	-9 992 453	-10 789 729
Scenariusz minimalny					
Scenariusz maksymalny					
Udział atropiny w postaci leku gotowego na poziomie atropiny recepturowej					
Udziały atropiny (lek gotowy): -20%					
Udziały atropiny (lek gotowy): wzrost do 3x udziału atropiny recepturowej					
Minimalna wielkość populacji docelowej					
Maksymalna wielkość populacji docelowej					
Alternatywny koszt atropiny recepturowej					
Perspektywa wspólna płatników					
Analiza podstawowa	-12 233 082	-15 029 494	-9 435 731	-7 202 123	-7 776 764
Scenariusz minimalny					
Scenariusz maksymalny					
Udział atropiny w postaci leku gotowego na poziomie atropiny recepturowej					
Udziały atropiny (lek gotowy): -20%					
Udziały atropiny (lek gotowy): wzrost do 3x udziału atropiny recepturowej					
Minimalna wielkość populacji docelowej					
Maksymalna wielkość populacji docelowej					
Alternatywny koszt atropiny recepturowej					

Analiza wrażliwości wskazuje, że finansowanie ze środków publicznych produktu Miofree przynosi oszczędności dla budżetu systemu ochrony zdrowia dla większości analizowanych scenariuszy. Jedynie przyjęcie założenia, że atropina w formie gotowego leku nie tylko przejmie udział atropiny recepturowej, ale znacząco przejmie część

udziałów wśród pacjentów stosujących tylko „okulary jednoogniskowe”, spowoduje wzrost wydatków w perspektywie wspólnej w IV i V roku refundacji.

Parametry użyte w analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 4.5. BIA wnioskodawcy, natomiast szczegółowe wyniki analizy wrażliwości w rozdziale 10 BIA.

Dodatkowa analiza wrażliwości, przy założeniu, że lek Miofree będzie finansowany w ramach wykazu bezpłatnych leków dla dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia (kategoria D1)

Produkt leczniczy Miofree spełnia przesłanki do objęcia go finansowaniem przysługującym świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (kategoria D1, bezpłatnie dla pacjentów poniżej 18 roku życia).

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości, przy założeniu, że lek Miofree będzie finansowany w ramach wykazu bezpłatnych leków dla dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia (kategoria D1)

Parametr	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
Koszty Miofree (zł)	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne (zł)	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy					
Koszty Miofree (zł)	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne (zł)	■	■	■	■	■
Wyniki inkrementalne					
Koszty sumaryczne (zł)	-8 079 768	-8 910 854	-2 736 203	78 293	84 540

Wyniki analizy wskazują, że przy założeniu objęcia produktu leczniczego Miofree finansowaniem w ramach kategorii D1, tj. pełnym pokrywaniu kosztów refundacji przez płatnika publicznego (bezpłatny dostęp do leków dla dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia) w pierwszych trzech latach analizowanego okresu odnotowywano oszczędności dla płatnika publicznego, natomiast w 4. i 5. roku refundacji obserwowano wzrost wydatków kolejno o 78,2 tys. do 84,5 tys. zł.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Dane pozyskane przez Wnioskodawcę z wojewódzkich oddziałów NFZ dotyczyły atropiny recepturowej w populacji pediatrycznej, niezależnie od stężenia leku. Istnieje niepewność jaka część recept dotyczyła innego, niż wnioskowane stężenie i wskazanie. Niemniej założenie o wielkości populacji dzieci i młodzieży z krótkowzrocznością, która będzie leczona atropiną, w tym produktem leczniczym Miofree, zostało dodatkowo testowane w analizie wrażliwości.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont czasowy analizy: 5-letni.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Przejęcie udziałów przez Miofree określono [REDAKTED] [REDAKTED] W toku prac nie otrzymano opinii od żadnego z ankietowanych przez Agencję ekspertów, w związku z powyższym nie było możliwe skonfrontowanie założeń wnioskodawcy z opinią klinicystów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Przyjęte w analizie komparatory są spójne pomiędzy analizami AE, AKL oraz BIA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Wnioskodawca oparł swoje założenia na danych z wojewódzkich oddziałów NFZ, do których Agencja nie ma dostępu i ich weryfikacja nie jest możliwa.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowane przez wnioskodawcę we wniosku roczne wielkości dostaw Miofree pozwolą na pokrycie zapotrzebowania podstawowego leczenia.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Poza analizą wariantów minimalnego i maksymalnego opartych, min. na liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości, w której testował wpływ alternatywnych wartości wybranych parametrów.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia BIA przedstawione przez Wnioskodawcę:

- Wnioskodawca nie wskazał na ograniczenia analizy BIA.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Dane pozyskane przez Wnioskodawcę z wojewódzkich oddziałów NFZ dotyczyły atropiny recepturowej w populacji pediatrycznej, niezależnie od stężenia leku. Istnieje niepewność jaka część recept dotyczyła innego, niż wnioskowane stężenie i wskazanie. Jednocześnie, ewentualnie zawyżona liczba pacjentów stosujących atropinę recepturową i założenie o przejęciu jej udziałów przez produkt Miofree nie wpłynie na zmianę wnioskowania (oszczędności z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej). Jak wynika z analizy wrażliwości, [REDAKTED]
[REDAKTED] uwzględnienie Miofree na liście leków bezpłatnych dla dzieci i młodzieży, będzie w kolejnych latach refundacji generować wydatki po stronie NFZ.
- Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków nie zostały wyczerpująco uzasadnione. Przedstawione przez Wnioskodawcę udziały w scenariuszu nowym analizy zostały oparte wyłącznie na założeniach własnych. Wnioskodawca nie uzasadnił swojego stanowiska innymi źródłami np. opiniami ekspertów.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Miofree (Atropine sulfate) we wskazaniu: zahamowanie krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.05.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Miofree*, *atropine*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dla atropiny w omawianym wskazaniu. Odnaleziono jedynie informacje o rozpoczęciu oceny technologii medycznej przez NICE (Technology Appraisal) dotyczącą niskodawkowej atropiny 0,1 mg/ml (produkt handlowy Ryjunea) wskazanej do spowalniania progresji krótkowzroczności u dzieci w wieku od 3 do 14 lat.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Miofree nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Miofree® (siarczan atropiny) w celu zahamowania progresji krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Wersja 1.0. luty 2026 r.
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Miofree® (siarczan atropiny) w celu zahamowania progresji krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Wersja 1.0. luty 2026 r.
Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Miofree® (siarczan atropiny) stosowanego w celu zahamowania rozwoju krótkowzroczności u dzieci i młodzieży (6-18 lat). Wersja 1.0. luty 2026 r.
Analiza wpływu na budżet	Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego Miofree® (siarczan atropiny) stosowanego w celu zahamowania rozwoju krótkowzroczności u dzieci i młodzieży (6-18 lat). Wersja 1.0., luty 2026 r.
Aneks	Uzupełnienie do wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Miofree® (siarczan atropiny) stosowanego w celu zahamowania rozwoju krótkowzroczności u dzieci i młodzieży (6-18 lat), maj 2026

Badania pierwotne

Zhao 2021	Zhao Q, Hao Q. Clinical efficacy of 0.01% atropine in retarding the progression of myopia in children. <i>Int Ophthalmol</i> . 2021 Mar;41(3):1011-1017. doi: 10.1007/s10792-020-01658-0. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33205372; PMCID: PMC7943497.
ChiCTR-IPD-16008844 (Fu 2020, Cui 2021)	Fu, A. C. et al. Effect of low-dose atropine on myopia progression, pupil diameter and accommodative amplitude: Low-dose atropine and myopia progression. <i>Br. J. Ophthalmol</i> . 104, 1535–1541 (2020). Cui C, Li X, Lyu Y, Wei L, Zhao B, Yu S, Rong J, Bai Y, Fu A. Safety and efficacy of 0.02% and 0.01% atropine on controlling myopia progression: a 2-year clinical trial. <i>Sci Rep</i> . 2021 Nov 15;11(1):22267. doi: 10.1038/s41598-021-01708-2. PMID: 34782708; PMCID: PMC8592985.
Moriche-Carretero 2021	Moriche-Carretero M, Revilla-Amores R, Diaz-Valle D, Morales-Fernández L, Gomez-de-Liaño R. Myopia progression and axial elongation in Spanish children: Efficacy of atropine 0.01% eye-drops. <i>J Fr Ophtalmol</i> . 2021 Dec;44(10):1499-1504. doi: 10.1016/j.jfo.2021.07.005. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34774348.
Moriche-Carretero 2024	Moriche-Carretero M, Revilla-Amores R, Gutiérrez-Blanco A, Moreno-Morillo FJ, Martínez-Pérez C, Sánchez-Tena MA, Álvarez-Peregrina C. Five-year results of atropine 0.01% efficacy in the myopia control in a European population. <i>Br J Ophthalmol</i> . 2024 May 21;108(5):715-719. doi: 10.1136/bjo-2022-322808. PMID: 37268328.
Sen 2022	Sen S, Yadav H, Jain A, Verma S, Gupta P. Effect of atropine 0.01% on progression of myopia. <i>Indian J Ophthalmol</i> . 2022 Sep;70(9):3373-3376. doi: 10.4103/ijo.IJO_256_22. PMID: 36018124; PMCID: PMC9675497.
LAMP (Yam 2019)	Yam JC, Jiang Y, Tang SM, Law AKP, Chan JJ, Wong E, Ko ST, Young AL, Tham CC, Chen LJ, Pang CP. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control. <i>Ophthalmology</i> . 2019 Jan;126(1):113-124. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.05.029. Epub 2018 Jul 6. PMID: 30514630.
WA-ATOM (Lee 2022)	Lee SS, Lingham G, Blaszkowska M, Sanfilippo PG, Koay A, Franchina M, Chia A, Loughman J, Flitcroft DI, Hammond CJ, Azuara-Blanco A, Crewe JM, Clark A, Mackey DA. Low-concentration atropine eyedrops for myopia control in a multi-racial cohort of Australian children: A randomised clinical trial. <i>Clin Exp Ophthalmol</i> . 2022 Dec;50(9):1001-1012. doi: 10.1111/ceo.14148. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36054556; PMCID: PMC10086806.
MOSAIC (Loughman 2024)	Loughman J, Kobia-Acquah E, Lingham G, Butler J, Loskutova E, Mackey DA, Lee SSY, Flitcroft DI. Myopia outcome study of atropine in children: Two-year result of daily 0.01% atropine in a European population. <i>Acta Ophthalmol</i> . 2024 May;102(3):e245-e256. doi: 10.1111/aos.15761. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37694816.
Sharma 2023	Sharma I, Das GK, Rohatgi J, Sahu PK, Chhabra P, Bhatia R. Low Dose Atropine in Preventing the Progression of Childhood Myopia: A Randomised Controlled Trial. <i>Curr Eye Res</i> . 2023 Apr;48(4):402-407. doi: 10.1080/02713683.2022.2162925. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36576170.
NCT03374306 (Chan 2022)	Chan HHL, Choi KY, Ng ALK, Choy BNK, Chan JCH, Chan SSH, Li SZC, Yu WY. Efficacy of 0.01% atropine for myopia control in a randomized, placebo-controlled trial depends on baseline electroretinal response. <i>Sci Rep</i> . 2022 Jul 8;12(1):11588. doi: 10.1038/s41598-022-15686-6. PMID: 35804049; PMCID: PMC9270320.
ChiCTR-IOR-17013898 (Wei 2020)	Wei S, Li SM, An W, Du J, Liang X, Sun Y, Zhang D, Tian J, Wang N. Safety and Efficacy of Low-Dose Atropine Eyedrops for the Treatment of Myopia Progression in Chinese Children: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Ophthalmol</i> . 2020 Nov 1;138(11):1178-1184. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3820. PMID: 33001210; PMCID: PMC7530823.
ATOM-J (Hieda 2021)	Hieda O, Hiraoka T, Fujikado T, Ishiko S, Hasebe S, Torii H, Takahashi H, Nakamura Y, Sotozono C, Oshika T, Morimoto T, Nishida K, Nishikawa N, Song YS, Tokutake T, Nishi Y, Shigeno Y, Kurihara T, Negishi K, Tsubota K, Ono M, Nakai T, Tan D, Tanaka S, Kinoshita S; ATOM-J. Study Group. Efficacy and safety of 0.01% atropine for prevention of childhood myopia in a 2-year randomized placebo-controlled study. <i>Jpn J Ophthalmol</i> . 2021 May;65(3):315-325. doi: 10.1007/s10384-021-00822-y. Epub 2021 Feb 14. PMID: 33586090.
PEDIG (Repka 2023)	Repka MX, Weise KK, Chandler DL, Wu R, Melia BM, Manny RE, Kehler LAF, Jordan CO, Raghuram A, Summers AJ, Lee KA, Petersen DB, Erzurum SA, Pang Y, Lenhart PD, Ticho BH, Beck RW, Kraker RT, Holmes JM, Cotter SA; Pediatric Eye Disease Investigator Group. Low-Dose 0.01% Atropine Eye Drops vs Placebo for Myopia Control: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Ophthalmol</i> . 2023 Aug 1;141(8):756-765. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2023.2855. PMID: 37440213; PMCID: PMC10346510.

- APP Study, NCT03911271 (Hansen 2023, Hansen 2024)** Hansen, N, Hvid-Hansen A, Møller F, Bek T, Larsen DA, Jacobsen N, Kessel L. Safety and efficacy of 0.01% and 0.1% low-dose atropine eye drop regimens for reduction of myopia progression in Danish children: a randomized clinical trial examining one-year effect and safety. *BMC Ophthalmol.* 2023 Oct 30;23(1):438. doi: 10.1186/s12886-023-03177-9. PMID: 37904082; PMCID: PMC10614417.
- Hansen NC, Hvid-Hansen A, Møller F, Bek T, Larsen DA, Jacobsen N, Kessel L. Two-Year Results of 0.01% Atropine Eye Drops and 0.1% Loading Dose for Myopia Progression Reduction in Danish Children: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Pers Med.* 2024 Feb 2;14(2):175. doi: 10.3390/jpm14020175. Erratum in: *J Pers Med.* 2025 Dec 17;15(12):628. doi: 10.3390/jpm15120628. PMID: 38392608; PMCID: PMC10890135.
- CHAMP (Zadnik 2023)** Zadnik, K., Schulman, E., Flitcroft, I., Cottrill, C., Workman, M., Nguyen, A. L., Siatkowski, R. M., Manny, R. E., Gwiazda, J. E., Weissberg, E., & Wallace, D. K. (2023). Efficacy and safety of 0.01% and 0.02% atropine for the treatment of pediatric myopia progression over 3 years: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*, 141(10), 990–999. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2023.2097>
- ORANGE (Ohno-Matsui 2026)** Ohno-Matsui K, Igarashi-Yokoi T, Migita Y, Yamakawa Y; ORANGE study investigators. Efficacy and Safety of Low-Concentration Atropine in Slowing Myopia Progression in Children in Japan: The Randomized, Double-Blind Phase II/III ORANGE Study. *Ophthalmol Sci.* 2025 Oct 9;6(1):100960. doi: 10.1016/j.xops.2025.100960. PMID: 41311414; PMCID: PMC12651634.
- Badania analizy dodatkowej**
- ATOM2 (Chia 2012, Chia 2016)** Chia A, Chua WH, Cheung YB, Wong WL, Lingham A, Fong A, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology.* 2012 Feb;119(2):347-54. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.07.031. Epub 2011 Oct 2. PMID: 21963266.
- Chia A, Lu QS, Tan D. Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2: Myopia Control with Atropine 0.01% Eyedrops. *Ophthalmology.* 2016 Feb;123(2):391-399. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.07.004. Epub 2015 Aug 11. PMID: 26271839.
- ATLAS (Li 2024)** Li Y, Yip M, Ning Y, Chung J, Toh A, Leow C, Liu N, Ting D, Schmetterer L, Saw SM, Jonas JB, Chia A, Ang M. Topical Atropine for Childhood Myopia Control: The Atropine Treatment Long-Term Assessment Study. *JAMA Ophthalmol.* 2024 Jan 1;142(1):15-23. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2023.5467. PMID: 38019503; PMCID: PMC10690578.
- LAMP (Yam 2022)** Yam JC, Zhang XJ, Zhang Y, Wang YM, Tang SM, Li FF, et al. Three-year clinical trial of low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: continued versus washout: phase 3 report. *Ophthalmology.* 2022;129:308–21.
- WA-ATOM (Lee 2024)** Lee SS, Nilagiri VK, Lingham G, Blaszkowska M, Sanfilippo PG, Franchina M, Clark A, Mackey DA. Myopia progression following 0.01% atropine cessation in Australian children: Findings from the Western Australia - Atropine for the Treatment of Myopia (WA-ATOM) study. *Clin Exp Ophthalmol.* 2024 Jul;52(5):507-515. doi: 10.1111/ceo.14368. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38400607.
- ATOM-J (Hieda 2023)** Hieda O, Hiraoka T, Fujikado T, Ishiko S, Hasebe S, Torii H, Takahashi H, Tanaka S, Kinoshita S; ATOM-J Study Group. Assessment of myopic rebound effect after discontinuation of treatment with 0.01% atropine eye drops in Japanese school-age children. *Jpn J Ophthalmol.* 2023 Sep;67(5):602-611. doi: 10.1007/s10384-023-01012-8. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37548816.
- APP Study, NCT03911271 (Hansen 2025)** Hansen N, Hvid-Hansen A, Møller F, Bek T, Larsen D, Jacobsen N, Kessel L. 3-year results of 0.01% and 0.1% loading dose atropine treatment including washout in Danish children with myopia: a placebo-controlled, randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2025 Aug 20;109(9):1056-1063. doi: 10.1136/bjo-2024-326918. PMID: 40122578; PMCID: PMC12418564.
- CHAMP (Zadnik 2024a)** Zadnik, K., Hemmati, H., Fong, T., & Chandler, S. (2024). NVK002 low-dose atropine 0.01% maintains myopia control during a fourth year of dosing and discontinuation does not cause rebound myopia progression. Poster presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Seattle, WA. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2795564>
- Diaz-Llopis 2018** Diaz-Llopis M, Pinazo-Durán MD. Superdiluted atropine at 0.01% reduces progression in children and adolescents. A 5 year study of safety and effectiveness. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2018 Apr;93(4):182-185. English, Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2017.12.015. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29398233.
- Szwajkowska 2021** Szwajkowska M, Bakunowicz-Łazarczyk A. Evaluation of myopia management with atropine 0.01% in children in Poland. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica.* 2021;123(4):189-193. doi:10.5114/ko.2021.111819.
- Joachimssen 2019** Joachimssen L, Böhringer D, Gross NJ, Reich M, Stifter J, Reinhard T, Lagrèze WA. A Pilot Study on the Efficacy and Safety of 0.01% Atropine in German Schoolchildren with Progressive Myopia. *Ophthalmol Ther.* 2019 Sep;8(3):427-433. doi: 10.1007/s40123-019-0194-6. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31190219; PMCID: PMC6692800.
- Perez-Flores 2021** Pérez-Flores I, Macías-Murelaga B, Barrio-Barrio J; Multicenter Group of Atropine Treatment for Myopia Control (GTAM). A multicenter Spanish study of atropine 0.01% in childhood myopia progression. *Sci Rep.* 2021 Nov 5;11(1):21748. doi: 10.1038/s41598-021-00923-1. PMID: 34741059; PMCID: PMC8571279.
- Perez-Flores 2023** Pérez-Flores I, Macías-Murelaga B; Multicenter Group of Atropine Treatment for Myopia Control (GTAM); Barrio-Barrio J. Age-related results over 2 years of the multicenter Spanish study of atropine 0.01% in childhood myopia progression. *Sci Rep.* 2023 Sep 28;13(1):16310. doi: 10.1038/s41598-023-43569-x. PMID: 37770602; PMCID: PMC10539365.
- Simonaviciute 2024** Simonaviciute D, Gelzinis A, Kapitanovaitė L, Grzybowski A, Zemaitiene R. Myopia Control in Caucasian Children with 0.01% Atropine Eye Drops: 1-Year Follow-Up Study. *Medicina (Kaunas).* 2024 Jun 21;60(7):1022. doi: 10.3390/medicina60071022. PMID: 39064451; PMCID: PMC11279162.

Agarwal 2022	Agarwal P, Khurana A, Maan V, Sutar S, Chauhan L. Role of 0.01% atropine in high myopic children of Moradabad, India (RAMCOM Study). <i>Indian J Ophthalmol.</i> 2022 Dec;70(12):4400-4404. doi: 10.4103/ijo.IJO_679_22. PMID: 36453353; PMCID: PMC9940541.
Agarwal 2025	Agarwal P, Maan V, Khurana A, Sutar S, Chauhan L. A Longitudinal Study Evaluating the Impact of 0.01% Atropine in High Myopic Children (RAMCOM-II Study). <i>J Curr Ophthalmol.</i> 2025 Jun 5;36(3):291-295. doi: 10.4103/joco.joco_107_24. PMID: 40557415; PMCID: PMC12184860.
Erdinest 2023	Erdinest N, Atar-Vardi M, Lavy I, London N, Landau D, Pras E, Morad Y. Effective Decrease in Myopia Progression With Two Mechanisms of Management. <i>J Pediatr Ophthalmol Strabismus.</i> 2024 May-Jun;61(3):204-210. doi: 10.3928/01913913-20231120-01. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38112389.
Di Meglio 2024	Di Meglio M, Giunta P, Rechichi M, Trofa A, Galantuomo G, Galantuomo N, Palmieri S, Pacente L, Salducci M. Treatment of progressive myopia with 0.01% Atropine in children and adolescents: an Italian 4-year follow-up study. <i>Clin Ter.</i> 2024 Sep-Oct;175(5):265-270. doi: 10.7417/CT.2024.5129. PMID: 39400089.
Badania wtórne	
Schmidt 2025	Schmidt DC, Hvid-Hansen A, Jacobsen N, Jacobsen TM, Larsen PM, Lindblad KK, Møller F, Slyngborg A, Subhi Y, Kessel L. Efficacy of interventions for myopia control in children: A systematic review with network meta-analyses. <i>Acta Ophthalmol.</i> 2025 Dec;103(8):939-965. doi: 10.1111/aos.17496. Epub 2025 Apr 11. PMID: 40219611; PMCID: PMC12604458.
Navarra 2025	Navarra P, Buzzonetti L, Amico V, Cro M, Federico B. A systematic review with meta-analysis on the efficacy of 0.01% atropine eyedrops in preventing myopia progression in worldwide children's populations. <i>Front Pharmacol.</i> 2025 May 22;16:1497667. doi: 10.3389/fphar.2025.1497667. PMID: 40474980; PMCID: PMC12137072.
Zhang 2023	Zhang G, Jiang J, Qu C. Myopia prevention and control in children: a systematic review and network meta-analysis. <i>Eye (Lond).</i> 2023 Nov;37(16):3461-3469. doi: 10.1038/s41433-023-02534-8. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37106147; PMCID: PMC10630522.
Sun 2022	Sun W, Hasebe S. Efficacy of 0.01% Atropine Eye Drops in Controlling Myopia Progression and Axial Elongation in Children: A Meta-analysis Based on Randomized Controlled Trials. <i>Acta Med Okayama.</i> 2022 Aug;76(4):457-463. doi: 10.18926/AMO/63905. PMID: 36123161.
Sun 2023	Sun H, Bu F, Xin X, Yan J. Incidence of Adverse Events Induced by Atropine in Myopic Children: A Meta-Analysis. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2023 Dec;63(12):1377-1386. doi: 10.1002/jcph.2320. Epub 2023 Aug 9. PMID: 37492894.
Chen 2021	Chen C, Yao J. Efficacy and Adverse Effects of Atropine for Myopia Control in Children: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. <i>J Ophthalmol.</i> 2021 Dec 10;2021:4274572. doi: 10.1155/2021/4274572. PMID: 34925913; PMCID: PMC8683246.
Tsai 2021	Tsai HR, Chen TL, Wang JH, Huang HK, Chiu CJ. Is 0.01% Atropine an Effective and Safe Treatment for Myopic Children? A Systemic Review and Meta-Analysis. <i>J Clin Med.</i> 2021 Aug 24;10(17):3766. doi: 10.3390/jcm10173766. PMID: 34501214; PMCID: PMC8432260.
Shaminah 2019	Shaminah SB, Ashiff SM, Fan L. (2019). Effects of atropine on myopia control in children: A meta-analysis. <i>Chinese Journal of Experimental Ophthalmology</i> , 37(7), 556–564
Bullimore 2024	Bullimore MA, Brennan NA. Efficacy in myopia control-The impact of rebound. <i>Ophthalmic Physiol Opt.</i> 2025 Jan;45(1):100-110. doi: 10.1111/opo.13403. Epub 2024 Oct 8. PMID: 39377894.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AOA 2021	American Optometric Association (AOA), Clinical Report: Myopia Management, Developed by the Evidence-based Optometry Committee, 2021 https://aoa.uberflip.com/i/1388672-ebo-myopia-clinical-report-no-spread/0
ESO / IMI 2024	Tapasztó, B., Flitcroft, D. I., Acilmandos, W. A., et al. Myopia management algorithm. Annexe to the article titled Update and guidance on management of myopia. European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. <i>European Journal of Ophthalmology</i> , 34(4), 952-966. https://doi.org/10.1177/11206721231219532
IMI 2025	Bullimore MA, Saunders KJ, Baraas RC, et al. 52. International Myopia Institute -Interventions for controlling myopia onset and progression. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i> 2025. https://myopiainstitute.org/wp-content/uploads/2025/09/23.09.2025-IMI-Interventions-for-Controlling-Myopia-Onset-and-Progression-2025-English-1.pdf
PTO 2024	Bakunowicz-Łazarczyk A, et al. Postępowanie w krótkowzroczności u dzieci i młodzieży - wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, <i>Klinika Oczna</i> 2024, 126, 2: 51-58, https://doi.org/10.5114/ko.2024.140891
WSPOS 2025	World Society of Paediatric Ophthalmology & Strabismus: Myopia Consensus Statement 2025; Final Appendix-Myopia-Consensus-Statement 2025; Executive-Summary-Myopia-Consensus-Statement 2025 https://wspos.org/wp-content/uploads/2025/05/Myopia-Consensus-Statement2025.pdf?utm_source=website&utm_medium=pdf&utm_campaign=myopia2025_download&utm_id=myopia2025_download
Pozostałe publikacje	
ChPL Miofree	Charakterystyka Produktu Leczniczego Miofree [ostatnia aktualizacja: 27/08/2024]