

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Analiza efektywności klinicznej dla
produktu leczniczego Ozurdex®
(deksametazon) w leczeniu
zaburzeń widzenia
spowodowanych cukrzycowym
obrzękiem plamki (DME)

Kraków, styczeń 2016



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	6
Indeks skrótów.....	8
Streszczenie	11
1. Metodyka	20
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	20
1.2. Pytanie kliniczne	21
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	21
1.4. Metody identyfikacji badań.....	23
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	23
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	24
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	25
1.5.1. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	26
1.6. Ocena jakości danych	27
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	27
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	29
1.7. Analiza ilościowa	29
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	29
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	29
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	30
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)	30
1.8. Metaanaliza statystyczna	30
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	30
1.8.2. Analiza heterogeniczności	31
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	31
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	32
1.9. Porównania pośrednie	32
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	34
3. Deksametazon (Ozurdex®) vs iniekcje pozorowane/obserwacja w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki u pacjentów dorosłych – analiza efektywności klinicznej (porównanie bezpośrednie)	38
3.1. Wyniki wyszukiwania.....	38
3.2. Heterogeniczność metodologiczna	41
3.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	43
3.4. Charakterystyka interwencji.....	48
3.5. Heterogeniczność kliniczna	49
3.6. Skuteczność kliniczna	51
3.6.1. Długi okres obserwacji – MEAD-010 i MEAD-011.....	51

3.6.1.1.	Poprawa BCVA (<i>best corrected visual acuity</i>) ≥ 15 liter ETDRS.....	53
3.6.1.2.	Poprawa BCVA (<i>best corrected visual acuity</i>) ≥ 10 liter ETDRS.....	58
3.6.1.3.	Czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDR5	59
3.6.1.4.	Ostrość wzroku	60
3.6.1.5.	Redukcja centralnej grubości siatkówki.....	62
3.6.1.6.	Jakość życia (NEI VFQ-25)	64
3.6.2.	Krótki okres obserwacji – MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906.....	66
3.6.2.1.	Poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDR5	68
3.6.2.2.	Poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDR5	69
3.6.2.3.	Ostrość wzroku	70
3.6.2.4.	Redukcja centralnej grubości siatkówki.....	70
3.7.	Bezpieczeństwo.....	71
3.7.1.	Długi okres obserwacji – MEAD-010 i MEAD-011.....	71
3.7.1.1.	Przerwanie badania ogółem	72
3.7.1.2.	Przerwanie badania z powodu AEs i z powodu braku skuteczności	73
3.7.1.3.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	74
3.7.1.4.	Oczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 4\%$ pacjentów	75
3.7.1.5.	Parametry dotyczące IOP (ang. <i>intraocular pressure</i>)	79
3.7.1.6.	Zaćma	80
3.7.1.7.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	82
3.7.1.8.	Zgony	84
3.7.2.	Krótki okres obserwacji (MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906).....	84
3.7.2.1.	Przerwanie badania ogółem	85
3.7.2.2.	Oczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów	86
3.7.2.3.	Parametry dotyczące IOP (ang. <i>intraocular pressure</i>)	89
3.7.2.4.	Zaćma	89
4.	Deksametazon (Ozurdex®) vs octan Triamcynolonu (iniekcje doszklistowe) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki – analiza efektywności klinicznej (porównanie pośrednie).....	90
4.1.	Wyniki wyszukiwania.....	90
4.7.1.	Długi okres obserwacji - 36 miesięcy	107
4.7.2.	Długi okres obserwacji – 12 miesięcy	108
4.8.	Bezpieczeństwo – porównanie pośrednie.....	110
4.8.1.	Długi okres obserwacji – 36 miesięcy	110
4.8.1.1.	Przerwanie badania ogółem	110
5.	Dodatkowa analiza efektywności klinicznej deksametazonu (Ozurdex®) w leczeniu skojarzonym z fotokoagulacją laserową vs fotokoagulacja laserowa u dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).....	111
5.1.	Wyniki wyszukiwania.....	111
5.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	113
5.3.	Charakterystyka interwencji.....	115
5.4.	Skuteczność kliniczna	116
5.4.1.	Poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS	117
5.4.2.	Ostrość wzroku	118
5.4.3.	Redukcja centralnej grubości siatkówki.....	118
5.4.4.	Czas do panownego leczenia	119
5.4.5.	Jakość życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25.....	119
5.5.	Bezpieczeństwo	120

5.5.1.	Przerwanie badania ogółem.....	120
5.5.2.	Przerwanie badania z powodu: AEs i braku skuteczności.....	121
5.5.3.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	121
5.5.4.	Oczne zdarzenia niepożądane.....	121
5.5.5.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, poszczególne oczne i związane z leczeniem).....	124
5.5.6.	Parametry dotyczące IOP.....	125
5.5.7.	Zaćma.....	126
6.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	128
6.1.	Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa.....	128
6.2.	Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie danych przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ozurdex®[5].....	129
6.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL.....	130
6.4.	Bezpieczeństwo na podstawie badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo deksametazonu we wnioskowanej populacji.....	131
6.4.1.	Wyniki wyszukiwania.....	131
6.4.2.	Badania prospektywne.....	131
6.4.3.	Badania retrospektywne.....	135
7.	Poszerzona analiza skuteczności praktycznej.....	141
7.1.	Skuteczność praktyczna na podstawie badań retrospektywnych.....	141
8.	Wnioski.....	144
8.1.	Wnioski z głównej analizy efektywności klinicznej.....	144
8.2.	Wnioski z dodatkowej analizy efektywności klinicznej DEX w leczeniu skojarzonym z fotokoagulacją laserową.....	149
8.3.	Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa.....	150
8.4.	Wnioski z poszerzonej analizy skuteczności praktycznej.....	151
9.	Ograniczenia.....	152
10.	Dyskusja.....	157
10.1.	Wyszukiwanie.....	157
10.2.	Wybór komparatora.....	158
10.3.	Subpopulacje.....	159
10.4.	Wiarygodność zewnętrzna.....	159
10.5.	Wiarygodność wewnętrzna.....	163
10.6.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	164
11.	Załączniki.....	165
11.1.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych dla ocenianej interwencji.....	165
11.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji.....	165
11.3.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych dla TRI (komparator) i LAS.....	168
11.4.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla TRI (komparator) i LAS.....	169
11.5.	Diagram wyszukiwania publikacji dla ocenianej interwencji: DEX.....	172
11.6.	Diagram wyszukiwania publikacji dla TRI (komparator) i LAS.....	173
11.7.	Analiza wrażliwości – porównanie pośrednie dla 24 miesięcy.....	174
11.7.1.	Skuteczność kliniczna - 24 miesięcy.....	174

11.7.1.1.	Poprawa BCVA (<i>best corrected visual acuity</i>) ≥ 15 liter ETDRS.....	174
11.7.1.2.	Poprawa BCVA (<i>best corrected visual acuity</i>) ≥ 10 liter ETDRS.....	174
11.7.1.3.	Średnia zmiana BCVA	175
11.7.2.	Bezpieczeństwo – 24 miesiące	175
11.7.2.1.	Przerwanie badania ogółem	175
11.8.	Opis skali Jadad	177
11.1.	Formularze ekstrakcji danych	182
11.1.1.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	182
11.1.2.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	183
11.1.3.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	184
11.1.4.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	184
11.1.5.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	185
11.1.6.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	185
12.	Piśmiennictwo	187
13.	Spis tabel	198
14.	Spis wykresów	202

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Opracowanie strategii wyszukiwania Selekcja badań do analizy Ekstrakcja danych Analiza wyników Synteza jakościowa i ilościowa wyników Dyskusja i ograniczenia Ocena wiarygodności badań Opracowanie dokumentu Kontrola poprawności danych Dyskusja wyników i wnioski Poszerzona analiza skuteczności praktycznej Streszczenie Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Ekstrakcja danych Analiza wyników Synteza jakościowa i ilościowa wyników Dyskusja i ograniczenia Wnioski Ocena wiarygodności badań Opracowanie dokumentu Korekta językowa
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Selekcja badań do analizy Metodyka analizy Analiza wyników Synteza jakościowa i ilościowa wyników Poszerzona ocena bezpieczeństwa Wnioski
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej Koncepcja analizy Koordinator prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Nadzór merytoryczny Koordinator prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stano­wisko
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazan) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym abrzękiem plamki (DME)

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: styczeń 2016 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Allergan Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUC	Pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
BCVA	Najlepsza skorygowana ostrość widzenia (ang. <i>best corrected visual acuity</i>)
bd	Brak danych
CFT	Centralna grubość dołka (ang. <i>central foveal thickness</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CRT	Centralna grubość siatkówki (ang. <i>central retinal thickness</i>)
CMT	Centralna grubość plamki (ang. <i>central macular thickness</i>)
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
DEX	Deksametazon podawany doszkliskowo w postaci implantu w dawce 0,7 mg
DME	Cukrzycowy obrzęk plamki (ang. <i>diabetic macular edema</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FA	Angiografia fluoresceinowa
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HbA1c	Hemoglobina glikozylowana
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IOP	Ciśnienie wewnątrzgałkowe
LOCF	Metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)

LAS	Fotokoagulacja laserowa
MD	Różnica średnich zmian (ang. <i>mean change difference, difference in mean change</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
N	Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
nd	Nie dotyczy
NEI VFQ-25	<i>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NHS EED	<i>NHS Economic Evaluation Database</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie (ang. <i>number needed to treat</i>)
NPDR	Nieporliferacyjna retinopatia cukrzycowa (ang. <i>non-proliferative diabetic retinopathy</i>)
oAEs	Oczne zdarzenie niepożądane (ang. <i>ocular adverse events</i>)
OBS	Obserwacja
OCT	Optyczna koherentna tomografia (ang. <i>optical coherence tomography</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	<i>p-value</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PRN	Pro re nata – w razie potrzeby
pts	Pacjenci (ang. <i>patients</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
r.ż.	Rok życia
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazan) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

SHAM	Iniekcja pozorowana podawana doszklistkowo
TRI	Octan triamcynolonu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon podawany w postaci implantu doszkliskowo) w porównaniu z aktualnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi: obserwacją (strategia *watch and wait*) i octanem triamcynolonu w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) u dorosłych pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Cochrane Collaboration* (ang. *Cochrane Reviewer's Handbook*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Ozurdex®, przeglądu wskaźników epidemiologicznych oraz najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, a także rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu leczniczego. Przedstawiono również rozważania dotyczące interwencji opcjonalnych wraz z informacjami dotyczącymi ich finansowania. Mając na uwadze zalecenia HTA odnośnie wyboru interwencji alternatywnej, wytyczne i standardy postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, refundację leku ze środków publicznych w Polsce, zarejestrowane wskazania potencjalnych opcji terapeutycznych, dostępność badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów w dziedzinie okulistyki w Polsce, dokonano wyboru komparatora oraz sformułowano kryteria włączenia badań klinicznych do analizy efektywności klinicznej.

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny pierwotnych badań z randomizacją bezpośrednio porównujących stosowanie deksametazonu z komparatorem – obserwacją i TRI. Z uwagi, iż nie odnaleziono badań *head-to-head* porównujących analizowaną interwencję z aktywnym komparatorem (octanem triamcynolonu) podjęto próbę przeprowadzenia analizy pośredniej w populacji pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME.

Przeszukano bazy Medline (*via* PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do 12 stycznia 2016 roku. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych. Na stronach www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu oraz www.allerganclinicaltrials.com przeszukano również rejestry w celu odnalezienia nieopublikowanych badań klinicznych.

Dodatkowo zaprezentowano analizę efektywności klinicznej deksametazonu (Ozurdex®) w leczeniu skojarzonym z fotokoagulacją laserową vs fotokoagulacja laserowa u dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa dokonano identyfikacji możliwych działań/ zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego, bazy EMA, URPL, FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków) oraz literatury (badania obserwacyjne i nierandomizowane niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej).

W poszerzonej analizie skuteczności praktycznej uwzględniono dane z badań retrospektywnych przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono trzy randomizowane, opublikowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną deksametazonu podawanego doszkliskowo w postaci biodegradowalnego implantu (DEX) w dawce 0,7 mg z iniekcją pozorowaną (SHAM) – badania *MEAD-010 i MEAD-011*, lub z obserwacją (tzw. „*watch and wait*”, OBS) – badanie *NCT00035906* w populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular edema*) w długim okresie - 3 lata (*MEAD-010 i MEAD-011*) i w krótkim okresie - 6 miesięcy (*NCT00035906*). Podczas, gdy cała analizowana populacja w badaniu *NCT00035906* obejmowała pacjentów wcześniej leczonych, u których leczenie nie było skuteczne (DME utrzymujący się ≥ 90 dni), populacja w badaniach *MEAD* obejmowała ok. 73% (247 pts w grupie DEX i 261 pts w grupie SHAM) wcześniej leczonych (z czego aż u ok. 93% pts stosowano wcześniej fotokoagulację laserową), oraz ok. 27% pacjentów nie poddanych wcześniej żadnej terapii (104 pts w grupie DEX i 89 pts w grupie SHAM). Na podstawie badań *MEAD* analizowano również subpopulację pacjentów wcześniej leczonych. Z uwagi na niewielki odsetek pacjentów (16% w badaniach *MEAD*), u których wcześniejsza terapia dotyczyła terapii kortykosteroidowej, populacja analizowana w niniejszym przeglądzie jest nieco szersza lecz zawiera populację ujętą we wniosku refundacyjnym tj. pacjentów z DME uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.

Z uwagi, iż podczas wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań opublikowanych umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej deksametazonu podawanego doszkliskowo w postaci biodegradowalnego implantu (DEX) w dawce 0,7 mg z octanem triamcynolonu (TRI) u pacjentów z zaburzeniami widzenia wskutek cukrzycowego obrzęku plamki (DME), autorzy przeglądu rozważyli możliwość przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej deksametazonu z octanem triamcynolonu przez wspólną grupę referencyjną. Podejmując decyzję dotyczącą przeprowadzenia analizy pośredniej (DEX vs TRI), autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji. W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie względem komparatora (octanu triamcynolonu) z rozszerzeniem do dodatkowej możliwej grupy referencyjnej – terapii laserowej (fotokoagulacji laserowej). W wyniku wyszukiwania dla komparatora odnaleziono 5 opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych (*Olk 1986, Ladas 1993, Ockrim 2008, DRCR.net 2008, Gillies 2006*) oraz 1 nieopublikowane badanie *ETDRS* [redacted], umożliwiające przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej deksametazonu podawanego doszkliskowo w postaci implantu w dawce 0,7 mg (DEX) z octanem triamcynolonu podawanym w dawce 4 mg/0,1 ml (TRI) przez grupy referencyjne:

- iniekcję pozorowaną/obserwację (SHAM/OBS);
- fotokoagulację laserową (LAS)

w analizowanej populacji pacjentów (analiza pośrednia typu „*ladder*”: DEX vs SHAM/OBS, SHAM/OBS vs LAS, LAS vs TRI).

Niniejszy przegląd systematyczny zawiera zatem następujące porównanie bezpośrednie DEX vs SHAM/OBS dla długiego (12, 24 i 36/39 miesięcy) i krótkiego (6 miesięcy) okresu obserwacji, a także porównanie pośrednie

DEX vs TRI (przez wspólną grupę referencyjną SHAM/OBS i LAS) dla długiego okresu obserwacji (12 i 36 miesięcy). Analiza pośrednia DEX vs TRI przez wspólny komparator SHAM dla 24 miesiąca nie została uznana za wiarygodną i została ujeta w analizie wrażliwości w załączniku niniejszego raportu.

Włączone do analizy bezpośredniej badania cechowały się bardzo wysoką wiarygodnością (za wyjątkiem próby NCT00035906, która z uwagi na brak zaślepienia cechowała się umiarkowaną wiarygodnością), oraz dużą liczebnością próby. Łącznie dla porównania bezpośredniego dla długiego okresu obserwacji analizą objęto 701 pacjentów (oczu) z DME (351 przyjmujących DEX, oraz 350 w grupie SHAM) oraz dla krótkiego okresu obserwacji: 815 pacjentów (oczu) z DME (408 przyjmujących DEX oraz 407 w grupie SHAM/OBS).

Włączone do analizy pośredniej badania cechowały się różnorodną wiarygodnością (od niskiej dla badań ██████████, Ladas 1993, poprzez umiarkowaną dla Olk 1986, Ockrim 2008 i DRCR.net 2008, do bardzo wysokiej dla badania Gillies 2006, MEAD-010, MEAD-011) oraz dużą liczebnością prób (za wyjątkiem badań Gillies 2006 i Ladas 1993, w których liczba oczu w jednym ramieniu ≤ 35 pts). Łącznie dla porównania pośredniego ocenianego jedynie w długim okresie obserwacji analizą objęto 2089 oczu z DME (351 przyjmujących DEX, 779 w grupie SHAM/OBS, 628 leczonych LAS, 331 przyjmujących TRI).

Deksametazon (Ozurdex®) vs iniekcje pozorowane/obserwacja w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych DME – analiza efektywności klinicznej (porównanie bezpośrednie)

W badaniach MEAD-010 i MEAD-011, a także w krótkoterminowym NCT00035906 bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania deksametazonu doszkliskowo w dawce 0,7 mg z iniekcją pozorowaną lub obserwacją, czyli postępowaniem tzw. „watch and wait” u pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME. Wszystkie próby kliniczne stanowiły wieloosrodkowe eksperymenty z randomizacją, natomiast zaślepienie było możliwe jedynie w obu jednakowo zaprojektowanych badaniach MEAD. Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo analizowanej terapii oceniano dla długiego okresu obserwacji (12 miesięcy, 24 miesiące i 36 miesięcy) – metaanaliza wyników badań MEAD-010 i MEAD-011 oraz dla krótkiego okresu obserwacji (6 miesięcy) – agregacja statystyczna wyników wszystkich trzech badań.

Przeprowadzona analiza statystyczna dla długiego okresu obserwacji wykazała, że leczenie deksametazonem podawanym doszkliskowo wśród dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia wskutek DME jest terapią o lepszej skuteczności względem iniekcji pozorowanych w zakresie takich punktów końcowych, jak: **poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS w 24 miesiącu** (OR =1,64 (95% CI: 1,05; 2,56)), jak i w **36/39 miesiącu** (OR =2,10 (95% CI: 1,39; 3,16)), **poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS w 12, 24 i 36/39 miesiącu** (██████████), **uśredniona zmiana BCVA względem baseline dla całego okresu obserwacji** (MD = 1,5 (95% CI: 0,29; 2,71)), **średnia zmiana BCVA (LOCF) w 39 miesiącu** (MD = 2,19 (95% CI: 0,01; 4,37)) oraz **BCVA $\geq 20/40$ w 39 miesiącu** (OR =1,48 (95% CI: 1,05; 2,09)), a także **redukcja CRT względem wartości wyjściowych dla 39 miesiąca** (MD = -55,20 (-84,22; -26,18)), oraz **uśredniona redukcja CRT liczona metodą AUC dla całego okresu obserwacji** (MD = -69,70 (95% CI: -88,26; -51,14)). Oszacowana wartość parametru NNT wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy dla poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS w 36/39 miesiącu i oznacza, że należy leczyć dodatkowo 10 pacjentów deksametazonem, zamiast iniekcją pozorowaną, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek poprawy BCVA o co najmniej 15 liter. Również na znamienność kliniczną obserwowanej różnicy wskazują oszacowane parametry NNT dla poprawy BCVA o co najmniej 2 linie w 12 miesiącu (NNT = 11 (95% CI: 7; 28)) i w 36/39 miesiącu (NNT = 9 (95% CI: 6; 18)).

Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS u pacjentów leczonych deksametazonem było obserwowane już po 50 dniach w porównaniu do pacjentów z iniekcją pozorowaną, u których obserwowano tę poprawę ostrości widzenia po 150 – 186 dniach (istotna klinicznie różnica). Ponadto

autorzy stwierdzili, iż znamienne statystycznie różnice w odsetkach pacjentów z poprawą BCVA ≥ 15 liter ETDRS pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi były już obserwowane w 21 dniu ($p < 0,003$).

W subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych oraz jeszcze węższej subpopulacji pacjentów poddanych wcześniej fotokoagulacji laserowej przeprowadzona analiza statystyczna dla okresu obserwacji 3 lat wykazała istotną klinicznie przewagę analizowanej interwencji nad kontrolą w zakresie **poprawy ostrości widzenia o co najmniej 3 linie Snellena (15 liter ETDRS)**. Szansa wystąpienia istotnej klinicznie poprawy BCVA w grupie leczonych deksametazonem jest 2,19 razy wyższa od tej szansy w grupie SHAM w populacji wcześniej leczonych ogółem oraz 1,99 razy wyższa od tej szansy w grupie SHAM w populacji pacjentów leczonych wcześniej przy pomocy fotokoagulacji laserowej. Znacząco lepsze wyniki skuteczności DEX względem SHAM/OBS były także potwierdzone w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych i wcześniej poddanych laseroterapii w odniesieniu do **uśrednionej zmiany BCVA względem wartości wyjściowych (liczonej metodą AUC)**: różnica średnich zmian wynosiła odpowiednio dla tych populacji 1,70 (95% CI: 0,28; 3,12) i 1,50 (95% CI: 0,03; 2,97).

Dane zaprezentowane dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych potwierdzają wyniki dla całej populacji i wskazują na znacząco wcześniej obserwowaną istotną poprawę BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS względem baseline w grupie DEX względem SHAM/OBS ($p < 0,001$). **Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy BCVA dla 10 percentyla** wynosi 41 dni dla grupy DEX vs 184 dni dla grupy SHAM.

Obliczona różnica średnich **zmian CRT względem baseline (AUC)** wynosi -87 (95% CI: -109; -65) dla subpopulacji wcześniej leczonych ogółem i -84 (95% CI: -107; -61) dla wcześniej leczonych fotokoagulacją; oba wyniki wykazują znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji - deksametazonu.



W krótkim okresie obserwacji równym 6 miesięcy istotną przewagę DEX nad iniekcją pozorowaną wykazano w ocenie takich punktów końcowych dotyczących skuteczności, jak: **poprawa BCVA o co najmniej 3 linie (15 liter ETDRS)** oraz **średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowej (MD = 2,60 (95% CI: 1,27; 3,93))**. Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowej w 6-miesięcznym okresie obserwacji wynosi 2,20 (95% CI: 1,30; 3,70), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (DEX) jest 2,2 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (SHAM). Oszacowana wartość NNT [17 (95% CI: 11; 48)].

W ocenie pozostałych punktów końcowych skuteczności tj. poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS względem baseline dla 12 miesięcy, średnia zmiana BCVA oraz BCVA $\geq 20/40$ (Snellen) dla 12 i 24 miesięcy, [redacted] nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami.

W ocenie **bezpieczeństwa** analizowanej terapii wykazano przewagę DEX vs SHAM/OBS w ocenie **przerwania badania ogółem** zarówno dla całej populacji w 3 okresach obserwacji (12, 24, 36/39 m-cy odpowiednio: OR = 0,35 (95% CI: 0,24; 0,49), OR = 0,38 (95% CI: 0,28; 0,52) i OR = 0,43 (95% CI: 0,32; 0,58)) oraz dla subpopulacji wcześniej leczonych w 39 miesiącu badania (OR = 0,37 (95% CI: 0,26; 0,53)). Zatem kolejno dla 12, 24 i 36/39-miesięcznego okresu leczenia i obserwacji szansy wystąpienia przerwania badania ogółem w grupie eksperymentalnej (DEX) stanowią odpowiednio 35%, 38% i 43% tej szansy w grupie SHAM. Oszacowane parametry NNT dla 12 i 36/39 miesięcy wynoszą 5 (95% CI: 4; 8), natomiast dla 24 miesięcy NNT = 5 (95% CI:

4; 7). Podobnie istotnie lepsza okazuje się interwencja DEX od SHAM/OBS w ocenie **przerwania badania wskutek braku skuteczności** (OR = 0,22 (95% CI: 0,14; 0,36)), co oznacza, że szansa wystąpienia przerwania badania

z powodu braku skuteczności w grupie DEX stanowi 22% tej szansy w grupie kontrolnej (SHAM). Wynik jest istotny statystycznie i klinicznie (NNT = 6 (95% CI: 5; 9)) i został potwierdzony w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych (OR = 0,19 (95% CI: 0,10; 0,34)). Nie odnotowano jednak różnic istotnych statystycznie między DEX i SHAM/OBS w ocenie przerwania badania z powodu wystąpienia AEs w 3 letnim okresie obserwacji.

Dla długiego okresu obserwacji najczęściej występującymi ocznymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w grupie DEX vs SHAM były: **zaćma** (37,8% vs 9,7%), **podwyższone IOP** (30,8% vs 3,4%) oraz **wylew spojówkowy** (21% vs 12,9%). Często w grupie DEX w porównaniu do grupy kontrolnej występowały również zaćma podtorebkowa (11,8% vs 3,4%) oraz zmniejszona ostrość widzenia (8,4% vs 4%). Wyniki istotne na niekorzyść analizowanej interwencji w porównaniu do kontroli otrzymano dla wszystkich ww. AEs oraz dla występowania suchego oka, nadciśnienia ocznego, zapalenia spojówek, mętów ciała szklistego, zmętnienia soczewki oraz obrzęku spojówek. Wynik na granicy znamienności statystycznej otrzymano dla zaćmy jądrowej. wW przypadku wystąpienia w badanym oku neowaskularyzacji siatkówki OR wykazał istotność statystyczną na korzyść grupy stosującej doszkliskowo deksametazan (OR=0,22 (95% CI: 0,07; 0,64)) w 3-letnim okresie obserwacji. W ocenie pozostałych oAEs tj. krwotok do ciała szklistego, zwłóknienie siatkówki, przekrwienie spojówek, ból oka, obrzęk siatkówki, odłączenie ciała szklistego, krwotok do siatkówki oka, wysięki siatkówki i zapalenie powiek, otrzymany iloraz szans dla porównania DEX vs SHAM nie jest znamienny statystycznie.

Warto dodać, iż obserwowane AEs były tolerowane i kontrolowane/przemijające w czasie trwania badania. **Podwyższone IOP** było skutecznie kontrolowane i w okresie do 6 miesięcy po każdym podaniu kortykosteroidu powracało do wartości wyjściowej. Nie wystąpiła potrzeba usunięcia implantu w celu obniżenia IOP.

Choć występowanie AEs związanych z zaćmą było istotnie częstsze w grupie DEX zarówno w całej populacji jak i w populacji pacjentów wcześniej leczonych, autorzy podkreślają, iż po operacjach z zaćmą poprawa widzenia była przywrócona. Operacje zaćmy u pacjentów z naturalną soczewką częściej przeprowadzano w grupie DEX (OR = 26,81 (95% CI: 15,72; 45,73)). Oszacowany parametr NNH wynosi 2 (95% CI: 2;3). Autorzy badań MEAD podkreślają, że po pierwszym roku wzrosła liczba pacjentów, u których wystąpiły AEs związane z zaćmą, a ponad ¼ operacji na zaćmę w grupie DEX było przeprowadzonych pomiędzy 18 i 30 miesiącem badania.

Najczęściej występującym **ciężkim ocznym zdarzeniem niepożądanym** związanym z leczeniem DEX w 3-letnim okresie obserwacji były **zaćma** (2,3%). Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich AEs ogółem wynosi 1,60 (95% CI: 1,14; 2,22) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy SHAM. Lecz autorzy wykonali dodatkowo analizę z korektą na czas ekspozycji na leczenie w wyniku której nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie tego punktu końcowego. Również w ocenie ciężkich ocznych AEs oraz AEs związanych z zastosowanym leczeniem obliczone ilorazy szans wystąpienia tych punktów końcowych wykazały znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej (OR = 6,43 (95% CI: 2,21; 18,73) dla wystąpienia ciężkich oAEs i OR = 16,87 (95% CI: 2,23; 127,93) dla wystąpienia ciężkich oAEs związanych z zastosowanym leczeniem). Szansa wystąpienia zaćmy w grupie DEX była 8,24 razy wyższa od tej szansy w grupie kontrolnej. W ocenie wystąpienia ciężkich ocznych AEs związanych z leczeniem tj. zaćma podtorebkowa, zwłóknienie soczewki, obrzęk siatkówki, martwicze zapalenie siatkówki, oderwanie siatkówki, zrosty w ciele szklistym i zapalenie wnętrza gałki ocznej oraz w ocenie wystąpienia **zgonów**, nie wykazano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami.

W krótkim okresie obserwacji (6 m-cy) w większości oczne AEs były łagodne i nie odnotowano związanych z leczeniem przypadków odwarstwienia siatkówki czy zapalenia wnętrza gałki ocznej w żadnej z badanych grup. Szansa wystąpienia obecności komórek zapalnych w komorze przedniej, krwotoku do ciała szklistego oraz

mętów ciała szklonego w grupie DEX jest odpowiednio 20,1 razy wyższa, 5,27 i 23,66 razy wyższa od tych szans w grupie SHAM. W ocenie pozostałych oAEs tj. zmętnienie komory przedniej, ból oka, zmniejszona ostrość widzenia, zaburzenia ciała szklonego, zwiększone IOP, wylew spojówkowy, zwyrodnienie plamki, podrażnienie oczu, nieprawidłowe czucie w oku, obrzęk plamki żółtej, świąd oka, krwotok do siatkówki oka i retinopatia cukrzycowa, obliczone parametry OR świadczą o braku istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi. Nie odnotowano też różnic istotnych statystycznie pomiędzy DEX i OBS w ocenie wystąpienia zaćmy oraz innych niż oczne zdarzeń niepożądanych w 6-miesięcznym okresie obserwacji.

Deksametazon (Ozurdex®) vs octan triamcynolonu (iniekcje doszklistkowe) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych DME – analiza efektywności klinicznej (porównanie pośrednie)

W trzech badaniach (*Oik 1986, Ladas 1993, ETDRS* [redacted]) włączonych do porównania pośredniego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fotokoagulacji laserowej z obserwacją. W dwóch badaniach (*Ockrim 2008, DRGR.net 2008*) porównywano octan triamcynolonu podawany w dawce 4 mg/0,1 ml z fotokoagulacją laserową. Natomiast w jednej próbie klinicznej (*Gillies 2006*) oceniano efektywność kliniczną octanu triamcynolonu podawanego w dawce 4 mg/0,1 ml iniekcją pozorowaną/obserwacją. Odnalezione badania umożliwiły przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej deksametazonu podawanego doszklistkowo w postaci implantu w dawce 0,7 mg (DEX) z octanem triamcynolonu podawanym w dawce 4 mg/0,1 ml (TRI) przez grupy referencyjne:

- iniekcją pozorowaną/obserwacją (SHAM/OBS);
- fotokoagulacją laserową (LAS)

w analizowanej populacji pacjentów (analiza pośrednia typu „ladder”: DEX vs SHAM/OBS, SHAM/OBS vs LAS, LAS vs TRI).

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano, iż pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (DEX vs TRI) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 10 liter ETDRS dla 36 miesięcznego okresu obserwacji [OR = 0,18 (0,01; 4,00)]. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (DEX vs TRI) jest zbliżony pod względem częstości wystąpienia przerwania badania ogółem [OR = 0,19 (95%CI: 0,02; 1,75)].

Pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów (DEX vs TRI) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 10 liter ETDRS dla 12-miesięcznego okresu obserwacji [OR = 0,66 (95% CI: 0,33; 1,31)].

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości dla 24-miesięcznego okresu obserwacji wykazały, iż porównywane opcje terapeutyczne są zbliżone pod względem wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 15 oraz 10 liter ETDRS. Obliczone ilorazy szans wyniosły odpowiednio: 0,36 (95% CI: 0,04; 3,57) oraz 0,75 (95% CI: 0,19; 2,98). DEX charakteryzował się natomiast niższą skutecznością od TRI w odniesieniu do średniej zmiany ostrości widzenia względem baseline wyrażonej liczbą liter ETDRS. Profil bezpieczeństwa dla 24-miesięcznego okresu obserwacji porównywanych opcji terapeutycznych (DEX vs TRI) jest zbliżony pod względem częstości wystąpienia przerwania badania ogółem [OR = 0,81 (95%CI: 0,18; 3,65)].

Dodatkowa analiza efektywności klinicznej deksametazonu (Ozurdex) w leczeniu skojarzonym z fotokoagulacją laserową vs fotokoagulacja laserowa u dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie kliniczne (PLACID) z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, II fazy, w którym deksametazon podawany doszklistkowo w postaci biodegradowalnego implantu (DEX) w dawce 0,7 mg w ramach leczenia skojarzonego z fotokoagulacją laserową

(LAS) był porównywany samą fotokoagulacją laserową w populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular edema*) w okresie 12 miesięcy. W celu zapewnienia zaślepienia próby grupie poddanej jedynie laseroterapii podawano także iniekcje pozorowane (SHAM).

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej dla skuteczności wykazały przewagę terapii DEX+LAS vs LAS+SHAM jedynie w ocenie **redukcji CRT** w krótkim okresie obserwacji. Obliczona różnica średnich zmian CRST względem wartości wyjściowych dla 6-miesięcznego okresu obserwacji wynosi -117,5 (95% CI: -169,9; -65,1) i jest znamienna statystycznie na korzyść grupy leczonej deksametazonem w skojarzeniu z laseroterapią (DEX+LAS). Wyniki dla pozostałych punktów końcowych nie wykazały znamiennych różnic pomiędzy ramionami terapeutycznymi.

Analiza bezpieczeństwa wykazała że szansa wystąpienia **przerwania badania z powodu braku skuteczności** w grupie DEX+LAS stanowi 8% tej szansy w grupie kontrolnej dla okresu 12/15 miesięcy. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy analizowanej (DEX+LAS). Oszacowany parametr NNT wynosi 13 (95% CI: 8; 37). Najczęściej występującym ocznym AE był wylew spojówkowy odnotowywany w obu grupach terapeutycznych. Częściej w grupie DEX+LAS występowało podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe w porównaniu z grupą kontrolną. Obliczone ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ocznych zdarzeń niepożądanych nie wykazały znamienności statystycznych za wyjątkiem wystąpienia podwyższonego IOP (OR = 15,63 (95% CI: 3,61; 67,56)) - znamienność na korzyść grupy kontrolnej (LAS+SHAM). Oszacowany parametr NNH dla tego punktu końcowego wynosi 6 (95% CI: 4; 9) i oznacza, iż lecząc 6 pacjentów DEX+LAS zamiast samą laseroterapią, należy się spodziewać jednego dodatkowego podwyższonego IOP w okresie obserwacji równym 12/15 miesięcy. Nie odnotowano przypadku zapalenia wnętrza gałki ocznej w czasie trwania badania w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych ani żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. U wszystkich pacjentów z odnotowanym podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym w grupie leczonej deksametazonem skojarzonym z fotokoagulacją laserową przypadki te były kontrolowane i opanowywane poprzez zastosowanie leczenia obniżającego IOP lub samoistnie (obserwacja). Żaden z pacjentów z podwyższonym IOP nie wymagał zastosowania leczenia operacyjnego w celu jego kontroli. Częstość wdrożenia leczenia obniżającego IOP była istotnie wyższa w grupie DEX+LAS (15,9%) niż w grupie LAS+SHAM (1,6%) (OR = 11,79 (95% CI: 2,69; 51,62)). Oszacowany parametr NNH wynosi 7 (95% CI: 5; 14).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że deksametazon podawany w postaci implantu doszkliskowego w dawce 0,7 mg jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi obrzękiem plamki, którzy uznani zostali za niedostatecznie reagujących lub niemogących się poddać leczeniu innemu niż kortykosteroidoterapii.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ozurdex® do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zaćma oraz wylew spojówkowy. Działaniami niepożądanymi notowanymi często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) są: bóle głowy oraz krwotok do ciała szklistego, zmniejszona ostrość widzenia, odłączenie ciała szklistego, męty ciała szklistego, zmętnienie ciała szklistego, zapalenie powiek, ból oka, fotopsja, obrzęk spojówek, przekrwienie spojówek uznane za związane z zabiegiem wstrzyknięcia doszkliskowego. Poza ww. raportuje się również nadciśnienie oczne, zaćma podtorebkowa i zaburzenia widzenia. Pozostałe zdarzenia niepożądane, występujące rzadko, tj. z częstotliwością od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/100$ to: migreny, martwicze zapalenie siatkówki, wewnętrzne zapalenie oka, jaskra, odwarstwienie siatkówki, przetarcie siatkówki, zmniejszone ciśnienie wewnątrz oka, zapalenie komory przedniej, obecność komórek zapalnych i zmętnienie komory przedniej, nieprawidłowe czucie w oku, swędzenie powiek, zaczerwienienie twardówki oraz przemieszczenie implantu i inne powikłania poimplantacyjne.

Na przeszukiwanych stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (FDA oraz EMA) zidentyfikowano informacje uzasadniające zmiany zakresu przeciwwskazań do stosowania produktu leczniczego Ozurdex® zamieszczone w ChPL, tj. oczy bezsoczewkowe z rozdarcie tylną torebki soczewki, oczy ze sztuczną soczewką przedniokomorową i rozdarcie tylną torebki soczewki oraz opryszczka oczna w historii choroby. Zalecanymi środkami ostrożności były natomiast: zastosowanie przed, w trakcie i po wstrzyknięciu, kropli roztworu antybakteryjnego. Powikłaniami, które mogą pojawić się po iniekcji były: przemieszczenie implantu, hipotonia oka (związana z wyciekami płynu do ciała szklistego) oraz zapalenie wewnątrzgałkowe. Nowym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym po podaniu implantu może być odwarstwienie siatkówki.

Z kolei na stronie URPL nie odnaleziono żadnych nowych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Na podstawie przeanalizowanych przez autorów niniejszej analizy, badań klinicznych (prospektywnych i retrospektywnych), które nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu, uzyskano informacje zbieżne z tymi przedstawionymi w ChPL odnośnie profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi w populacji pacjentów z DME były: wzrost IOP (≥ 10 mmHg względem wartości wyjściowych) u ~ 7 -20% pacjentów i krwawienia podspojówkowe (~ 12 -27%). Ponadto obserwowano także występowanie: progresji zaćmy (~ 0 -8%), bólu oka, krwawienia w obrębie siatkówki, męty w oku lub inne rodzaje nieprzezroczystości w polu widzenia. W kilku badaniach nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych ujętych jako: AEs ogólnoustrojowe lub oczne oraz ciężkie AEs ogólnoustrojowe związane z leczeniem i ciężkie AEs oczne związane z leczeniem. W części badań nie stwierdzono również zdarzeń niepożądanych określonych jako: krwawienia w obrębie oka, zapalenie wnętrza gałki ocznej lub przedniej komory oka, rozerwanie/rozwarstwienie siatkówki, epizody zakrzepowo-zatorowe lub inne zdarzenia niepożądane raportowane jedynie w jednym lub dwu badaniach tj: progresja zaćmy (brak w badaniach: *Totan 2015*, *Guigou 2015*, *Lam 2015*), krwawienie w obrębie ciała szklistego (*Salman 2013*), krwawienie w obrębie siatkówki (*Pacella 2013*, *Guigou 2015*) i ból oka (*Pacella 2013*).

Należy podkreślić, iż w uwzględnionych badaniach notowane zdarzenia niepożądane stanowiły powikłania przede wszystkim oczne. Ogólnosystemowych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono lub nie oceniano.

Podsumowując, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania produktu leczniczego Ozurdex® okazały się podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, zaćma oraz wylew/krwawienie spojówkowe. Ponadto, należy podkreślić, iż część zdarzeń niepożądanych pojawiających się w czasie terapii miały charakter przemijający.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że deksametazon podawany doszkliskowo u dorosłych pacjentów z DME jest lekiem dobrze tolerowanym przez większość chorych, a jego profil bezpieczeństwa uznany jest jako dobry i akceptowalny.

Poszerzona analiza skuteczności praktycznej

Wyniki skuteczności praktycznej zaprezentowane na podstawie badań retrospektywnych świadczą o znamiennej skuteczności deksametazonu w okresie obserwacji ok 6 miesięcy (do średnio ok 11 miesięcy) względem wyjściowych danych. Średnia poprawa BCVA względem wartości wyjściowych wynosiła w badaniach od 0,13 logMAR do 0,24 logMAR oraz od 4,61 do 6,2 liter ETDRS. Ponadto poprawa BCVA o co najmniej 3 linie została odnotowana w 22 – 25% oczu z DME, poprawa BCVA o co najmniej 2 linie w 25 – 60% oczu z DME a poprawa BCVA o co najmniej 1 linię wg. Snellena (5 liter ETDRS) w 27 – 73% badanych oczu. Odnośnie punktów końcowych dotyczących cech anatomicznych tj. średnia redukcja centralnej grubości siatkówki, wszystkie otrzymane w badaniach wyniki wykazywały znamienności statystyczne po 6 miesiącach względem wartości początkowych świadczące o istotnym wpływie analizowanej interwencji na poprawę skuteczności,

gdyż redukcja CRT przekładała się również na poprawę ostrości widzenia. Minimalna średnia zaobserwowana w badaniach redukcja CRT wynosiła 94,3 μm , natomiast maksymalnie redukcja CRT względem wartości wyjściowych sięgała 266,7 μm .

Wyniki otrzymane na podstawie badań retrospektywnych, oceniających również skuteczność deksametazonu w praktyce klinicznej świadczą o istotnej funkcjonalnej, zwłaszcza związanej z ostrością widzenia, jak i anatomicznej poprawie u pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME, w tym u opornych na wcześniejsze leczenie pacjentów (2 linia leczenia w praktyce klinicznej).

Wnioski

Oceniana interwencja, deksametazon podawany doszkliskowo (Ozurdex[®]) jest silnie działającym kortykosteroidem, który powstrzymuje procesy zapalne działając przeciwobrzękowo, zmniejszając odkładanie fibryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny. Deksametazon hamuje ekspresję czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), który ulega ekspresji przy zwiększonych stężeniach w warunkach obrzęku płamki, zwiększając przepuszczalność naczyniową. Stosowany w powszechnej praktyce triamcynolon (*off-label*) podaje się nie częściej niż co 3 miesiące doszkliskowo, natomiast doszkliskowy implant deksametazonu zaleca się stosować raz na 6 miesięcy, co zmniejsza ryzyko pojawienia się uciążliwych działań niepożądanych związanych z podaniem leku do badanego oka. Ponadto rzadsze podanie leku jest lepiej tolerowane przez pacjenta. Jak dotąd nie ma refundowanej opcji terapeutycznej dla pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami (laser, terapia anti-VEGF) lub niemogących poddać się takiemu leczeniu. Refundacja deksametazonu, który łączy wysoką skuteczność i akceptowalną tolerancję leczenia zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki przyczyni się do poprawy jakości życia pacjentów dzięki czemu większa grupa pacjentów będzie mogła kontynuować leczenie prowadzące do trwałego sukcesu terapeutycznego.

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie deksametazonem podawanym doszkliskowo w dawce 0,7 mg dorosłym pacjentom z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki jest terapią o lepszej skuteczności względem podejścia „watch and wait”, czyli obserwacji lub iniekcji pozorowanej. Otrzymane wyniki w subpopulacji dorosłych pacjentów poddanych wcześniej dowolnemu leczeniu lub leczeniu fotokoagulacją laserową potwierdzają wyniki dla całej populacji pacjentów z DME włączonych do badań wskazując na lepszą skuteczność terapii deksametazonem oraz potwierdzając akceptowalny profil bezpieczeństwa zgodny z informacjami przedstawionymi w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa i potwierdzający, iż leczenie doszkliskowe deksametazonem mimo występujących zdarzeń niepożądanych jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

Wyniki analizy pośredniej porównującej deksametazon podawany doszkliskowo w dawce 0,7 mg w odstępach co najmniej 6-miesięcznych z octanem triamcynolonu podawanym doszkliskowo w dawce 4 mg/0,1 ml w odstępach co najmniej 3,5 miesięcznych w populacji dorosłych z zaburzeniami widzenia wskutek DME zazwyczaj leczonych wcześniej innymi terapiami dostarczają dowodów na porównywalną skuteczność ocenianych interwencji i porównywalny profil bezpieczeństwa (oceniany dla jedynego zbieżnego punktu końcowego - przerwania badania ogółem).

Wysoka skuteczność analizowanej interwencji została również potwierdzona w badaniach retrospektywnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki otrzymane na podstawie badań retrospektywnych, wskazują na istotną funkcjonalną, zwłaszcza związaną z poprawą ostrości widzenia, jak i anatomiczną poprawą u pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME, w tym u opornych na wcześniejsze leczenie pacjentów.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji.

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [6].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;

- wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
7. Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
 8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [10];
 9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
 10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group [9].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem niniejszego dokumentu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon podawany w postaci implantu doszkliskowo) w porównaniu z aktualnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi: obserwacją (strategia watch and wait) i octanem triamcynolonu w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) u dorosłych pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Allergan Sp. z o.o.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) uznani za niedostatecznie reagujący na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogący poddać się takiemu leczeniu	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia ^{^^} , m.in. pacjenci pediatryczni, zdrowi, pacjenci dostatecznie reagujący na fotokoagulację laserową i mogący się poddać takiej terapii itp.
Interwencja	Deksametazon 700 μg w postaci implantu do ciała szklistego (Ozurdex®)* PRN co co najmniej 6 miesięcy	Inna substancja czynna, inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia sposób podania, m.in. krople do oczu, inny schemat dawkowania; leczenie skojarzone z fotokoagulacją laserową

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Komparatory	<p>Komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwacja (strategia <i>watch and wait</i>); • triamcynolon (Kenalog) w dawce 4 mg/0,1 ml PRN (co \geq 3 miesiące). 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (inna substancja czynna, inny sposób podania kortykosteroidu)
Punkty końcowe[^]	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ poprawa BCVA (% pts z \geq15 literowa, \geq10 literowa poprawą ostrości widzenia względem wartości wyjściowych); ▪ ostrość wzroku (średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowych, odsetek pacjentów z BCVA \geq 20/40 wg tablic Snellena); ▪ redukcja centralnej grubości siatkówki (średnia zmiana CRT) względem wartości wyjściowych; ▪ czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA; ▪ jakość życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności); ▪ AEs ogółem; ▪ oczne AEs; ▪ ciężkie AEs; ▪ parametry dotyczące IOP (stosowanie leczenia obniżającego IOP, IOP \geq 25 mmHg, itp.); ▪ zaćma; ▪ zgon. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia lub ich brak; zbyt krótki okres obserwacji (np. 3-4 miesiące)
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT) <i>head-to-head</i> **	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia m.in. opracowania wtórne, listy, komentarze
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania opublikowane; ▪ Badania nieopublikowane, dla których uzyskano dostęp do raportu z badania klinicznego (ang. <i>Clinical Study Report</i>, CSR); ▪ Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

*Dawkowanie i sposób podania zgodne z opisem programu lekowego i ChPL;

**w przypadku braku danych w publikacji głównej rozpatrzono możliwość ekstrakcji danych z nieopublikowanego raportu HTA (SMC 2014);

[^]oceniano dla okresu co najmniej 6 miesięcy;

^{^^}jeśli 100% populacji włączonej do badania stanowili pacjenci z obustronnym DME (bilateral), gdzie 1 oko było leczone interwencją, a drugie stanowiło komparator (obserwację) uznawano taką populację za nieadekwatną, z uwagi na możliwość wpływu interwencji na wyniki w drugim oku (niewiarygodne wyniki)

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- dodatkowa analiza efektywności klinicznej deksametazonu (Ozurdex®) w leczeniu skojarzonym z fotokoagulacją laserową vs fotokoagulacja laserowa u dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) – badanie PLACID;
- dodatkowa ocena bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;

- informacje z badań klinicznych nie spełniających kryteriów włączenia do analizy głównej (badania prospektywne i retrospektywne);
- poszerzona analiza skuteczności praktycznej:
 - skuteczność praktyczna na podstawie badań retrospektywnych;
- przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z: DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i Health Technology Assessment (HTA) Database.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

W celu ograniczenia liczby rekordów w bazach informacji medycznej strategia wyszukiwania została zawężona do jednostki chorobowej: „cukrzycowy obrzęk plamki”.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla analizowanej interwencji przeprowadzono w dniu 11 stycznia 2016 roku, natomiast dla komparatorów w dniu 12 stycznia 2016 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

Włączeniu nie podlegały opracowania wtórne dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano i uzyskano dostęp do 5 opublikowanych w założonym przedziale czasowym opracowań wtórnych, spełniających wymogi stawiane przeglądowi systematycznemu. Charakterystyka przeglądów została zamieszczona w rozdziale dyskusji do niniejszego dokumentu.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
 - <http://www.allerganclinicaltrials.com>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

W celu ograniczenia liczby rekordów w bazach informacji medycznej strategia wyszukiwania została zawężona do jednostki chorobowej: „cukrzycowy obrzęk plamki”. Nie zastosowano natomiast zawężenia co do rodzaju badań, komparatora, poszukiwanych punktów końcowych oraz statusu publikacji.

W przypadku nie odnalezienia badań *head-to-head* porównujących analizowaną interwencję z wybranym komparatorem, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie dla wybranego komparatora na potrzeby analizy pośredniej z rozszerzeniem wyszukiwania o interwencję: fotokoagulacja laserowa, celem zwiększenia możliwości przeprowadzenia analizy (możliwość podwójnej analizy pośredniej: DEX vs TRI poprzez dwa wspólne komparatory: SHAM/OBS i LAS).

Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.

Wyszukiwanie publikacji w bazach medycznych dla analizowanej interwencji przeprowadzono w dniu 11 stycznia 2016 roku, natomiast dla komparatora w dniu 12 stycznia 2016 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Wyszukiwanie badań z zastosowaniem deksametazonu na stronach rejestrów badań klinicznych przeprowadzono w dn. 13.01.2016 r. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych przedstawiono w rozdziale 1.5.1.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej.

Na etapie selekcji publikacji na etapie abstraktów nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych.

Podczas selekcji badań klinicznych na podstawie pełnych tekstów zastosowano ograniczenia dotyczące interwencji alternatywnej oraz języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne HTA).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramów zgodnych z zaleceniami QUOROM [10]. W przypadku braku dostępu do pełnych tekstów publikacji w bibliotekach medycznych podejmowano próby ich pozyskania poprzez: kontakt z autorem publikacji oraz Zleceniodawcą. W przypadku gdy, nie udało się pozyskać publikacji żadną z wymienionych dróg, pozycję umieszczano w spisie publikacji wykluczonych w kategorii „Brak dostępu”.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla deksametazonu odnaleziono łącznie: 569 publikacji (Pubmed: 130, Embase: 314, Cochrane: 28, CRD: 6, clinicaltrials.gov: 30, EU clinical trials: 5, inne źródła: 56), z których do analizy efektywności klinicznej włączono 7 publikacji (3 badania RCT) dla porównania DEX vs SHAM/OBS.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla komparatora odnaleziono łącznie: 3254 publikacji (Pubmed: 1291, Embase: 1563, Cochrane: 369, CRD: 29, inne źródła: 2), z których do analizy efektywności klinicznej włączono 8 publikacji (6 badań RCT) dla porównania pośredniego: TRI vs SHAM/OBS (1 RCT), LAS vs SHAM/OBS (3 RCT) i TRI vs LAS (2 RCT).

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:

- kryteria włączenia pacjentów do badania i ich charakterystyka wyjściowa;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.5.1. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (deksametazon) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov), europejski rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrialsregister.eu) oraz bazę badań sponsorowanych przez wytwórcę ocenianego leku – *Allergan Clinical Trials* (www.allerganclinicaltrials.com).

Wyszukiwanie w ww. rejestrach przeprowadzono w dniu 13.01.2016 r. Z uwagi na znaczącą liczbę odnalezionych rekordów na stronie *ClinicalTrials.gov* dotyczących nieopublikowanych badań z użyciem słów kluczowych dla deksametazonu: „Dexamethasone” OR „Ozurdex” OR DEX (2085 rekordów) zastosowano limit na jednostkę chorobową tj.: cukrzycowy obrzęk plamki (ang. *diabetic macular edema*). Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: („Dexamethasone” OR „Ozurdex” OR DEX) AND („Diabetic Macular Edema”). Wyszukiwanie w Europejskim rejestrze badań klinicznych przeprowadzono wpisując w okno dialogowe („dexamethasone” OR „ozurdex” OR DEX) AND („diabetic macular edema”). W bazie *Allergan Clinical Trials* przeanalizowano wszystkie rekordy w *ongoing trials* i *trial results* w zakładce „Eye Care”.

W wyniku wyszukiwania w rejestrze *Clinicaltrials.gov* odnaleziono łącznie 30 rekordów, w tym 21 odnoszących się do badań zamkniętych (*closed studies*) oraz 9 do badań trwających (*open studies*). Wśród badań zamkniętych wymieniono: 8 zakończonych prób klinicznych bez przedstawionych wyników (*completed*), 8 zakończonych prób klinicznych z przedstawionymi wynikami (*completed, has results*), 2 badania przerwane (*withdrawn*) oraz 3 badania z zakończonym procesem rekrutacji (*active, not recruiting*). Wśród wyszukanych rekordów odnaleziono opublikowane badania włączone do analizy głównej: *MEAD-010 (NCT00168389)*, *MEAD-011 (NCT00168337)*, *Haller 2010 (NCT00035906)*, a także wykluczone z analizy głównej z uwagi na nieadekwatną interwencję badania *PLACID (NCT00464685)* – leczenie DEX skojarzone z laseroterapią oraz *BEVORDEX (NCT01298076)* i *Maturi 2015 (NCT01309451)* – nieadekwatna dawka (DEX podawany co 4 miesiące). Wyszukiwanie w Europejskim rejestrze badań klinicznych dało wynik 5 odnalezionych rekordów, z czego 2 dotyczyły opublikowanego badania *MEAD (2004-004996-12 i 2004-004997-10)*. W bazie *Allergan Clinical Trials Results* nie odnaleziono badań dotyczących ocenianej interwencji – deksametazonu w analizowanej populacji pacjentów z DME.

Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Charakterystyka nieopublikowanych badań dla ocenianej interwencji (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2016 r.)

Numer identyfikacyjny	Sponsor	Populacja	Interwencja	Metoda badania	Status
Analiza główna (przegląd systematyczny badań pierwotnych)					
NCT01S46402	<i>Pastgraduate Institute of Medical Education and Research</i>	Cukrzycowy obrzęk plamki (DME) + zaćma	Deksametazon, operacja zaćmy	Interwencyjne, randomizowane, open-label, fazy IV	Zakończone (wyniki dostępne na stronie)
Poszerzona analiza efektywności praktycznej[^]					
NCT01698749	<i>Pastgraduate Institute of Medical Education and Research</i>	Cukrzycowy obrzęk plamki (DME)	Deksametazon (Ozurdex)	Interwencyjne, nierandomizowane, open-label	Zakończone
NCT02121197	<i>Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image</i>	Cukrzycowy obrzęk plamki (DME)	Deksametazon (Ozurdex)	Obserwacyjne, kohortowe, retrospektywne	Badanie z zakończonym procesem rekrutacji
NCT02188173	<i>Allergan</i>	Cukrzycowy obrzęk plamki (DME)	Deksametazon (Ozurdex)	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe	Badanie z zakończonym procesem rekrutacji
NCT00308542	<i>Sanwa Kagaku Kenkyusha Co., Ltd</i>	Cukrzycowy obrzęk plamki (DME)	Deksametazon (Ozurdex)	Interwencyjne, nierandomizowane, fazy 1 i 2, open-label	Zakończone

[^]Jedynie badania zamknięte

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [7]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [8].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [10] i zamieszczono w podsumowaniu.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2013. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [7, 15, 16].

Poprawność uzyskiwanych wyników potwierdza przeprowadzona weryfikacja porównawcza z wynikami otrzymywanymi w programach R version 3.2.2. oraz StatsDirect version 2.6.8.

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. odds ratio). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [7] lub metodę Peto [15]. Przyjęto następujące kryteria wyboru sposobu kalkulacji parametru:

- jeśli odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$ oraz zrównoważonych liczebnościach grup, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla.

W przypadku, gdy w jednej z grup nie wystąpiło żadne zdarzenie lub zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów, a procedura wyboru metody obliczania OR wskazywała na metodę Mantela-Haenszla, zastosowano proporcjonalną do wielkości grup korektę pól zerowych [17].

Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej w przypadku gdy zdarzenie nie wystąpiło w żadnej z grup terapeutycznych.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [7].

W związku z tym, dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru number needed to treat (NNT) lub number needed to harm (NNH).

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

W przypadku, gdy różnica średnich w ocenie poszczególnych punktów końcowych została obliczona przez autorów badania i przedstawiona w publikacji autorzy niniejszej analizy zaniechali przeprowadzenia własnych obliczeń opierając wnioskowanie na opublikowanych danych.

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (*time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p). W przypadku gdy nie możliwe było obliczenie hazardu względnego pośrednimi metodami, prezentowano dane dotyczące czasu obserwowania zdarzenia dla danego percentyla.

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [7]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu

zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration [7] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I² [7, 11]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczności może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [7]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę

przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [7, 12].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj. $0,5 \leq OR \leq 2$
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

1.9. Porównania pośrednie

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencje alternatywne, efektywność kliniczną oceniono stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Sposób kalkulacji był zgodny z metodą Buchera opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*” CADTH March 2009 [13].

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Różnice te należy przedstawić w formie tabelarycznego zestawienia. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [1].

Heterogeniczność metodologiczna może dotyczyć sposobu przedstawienia wyników dot. różnicy średnich zmian. Mogą one zostać przedstawione w postaci średnich arytmetycznych lub średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów. Jej istota tkwi w podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic ze wszystkich grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów [14]. Zatem w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów

końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego posiada pewne ograniczenia.

W porównaniach pośrednich przez wspólny komparator wykorzystano uogólnioną metodę Büchera opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*” CADTH March 2009 [13].

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

Cochrane Library (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*);

NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);

CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*);

AHRQ (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*),

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 12 stycznia 2016 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 opracowań wtórnych: *O’Doherty 2008*, *Kiddee 2013*, *Ford 2013*, *Grover 2013*, *Korobelnik 2015*).

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

Tabela 3. Tabełacyjne zestawienie wyników przeglądów systematycznych (O'Doherty 2008, Kiddee 2013, Ford 2013, Grover 2008, Korobelnik 2015)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wnioski i wnioski
O'Doherty 2008 [60] Podtyp badania: IB	Cel: analiza ewolucji leczenia DME oraz przedstawienie wytycznych w leczeniu DME na podstawie istniejących danych Synteza wyników: przegląd systematyczny Źródła informacji: Medline, Cochrane Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 1979-2007	Populacja: pacjenci z DME Interwencje: laseroterapia, interwencje chirurgiczne, triamcynolon podawany do ciała szklistego, anti-VEGF Punkty końcowe: BCVA, CMT, zdarzenia niepożądane Metodyka: badania RCT, język angielski	Włączono badania: 31 badań Wyniki: Istnieją dobrej jakości dowody naukowe, że laseroterapia utrzymuje dany poziom widzenia u pacjentów z DME. Jednakże, laseroterapia jest potencjalnie destrukcyjną formą leczenia, która może przynieść więcej korzyści w połączeniu z innymi, nowymi opcjami terapeutycznymi, takimi jak: doszkliskowe kortykosteroidy lub doszkliskowe anti-VEGF. Dostępne dowody naukowe nie potwierdzają jednoznacznej korzyści w zastosowaniu interwencji chirurgicznych w leczeniu DME. Wnioski: Pomimo, iż laseroterapia stanowi podstawę leczenia DME, istniejące dane literaturowe zaczynają podkreślać rolę terapii łączonej. Stosowanie 1 lub 2 iniekcji doszkliskowych, a następnie laseroterapii typu ogniskowego lub typu „grid” w redukcji CMT daje trwałą odpowiedź i może stanowić korzystną alternatywę w leczeniu DME.
Kiddee 2013 [61] Podtyp badania: IA/IB	Cel: Monitorowanie IOP po stosowaniu doszkliskowych kortykosteroidów Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą oraz przegląd systematyczny Źródła informacji: Medline, Embase, the Cochrane Registry Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: sierpień 2011	Populacja: pacjenci ≥ 15 lat wymagający stosowania doszkliskowych kortykosteroidów z powodu zaburzeń ocznych Interwencje: triamcynolon, fluocynolon, deksametazon, laseroterapia, operacje chirurgiczne Punkty końcowe: rozpoznażenie drugorzędowego nadciśnienia ocznego po zastosowaniu doszkliskowych kortykosteroidów, czas trwania nadciśnienia ocznego po zastosowaniu doszkliskowych kortykosteroidów, analiza czynników ryzyka, związek czynników ryzyka z zastosowanym leczeniem Metodyka: badania RCT, badania	Włączono badania: 59 badania, fluocynolon: 4 badania, deksametazon: 1 badanie) oraz 65 badań włączonych do analizy ilościowej (metaanalizy) (triamcynolon: 56 badania, fluocynolon: 3 badania, deksametazon: 6 badań) Wyniki: Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy wykazano, że wystąpienie indywidualnego drugorzędowego nadciśnienia ocznego związane jest zastosowaniem triamcynolonu w dawce 4 mg [32% (95% CI: 28,2-36,3)], fluocynolonu w dawce 0,59 mg [66% (95% CI: 50,2-78,8)], fluocynolonu w dawce 2,1 mg [79% (95% CI: 72,2-84,5)], deksametazonu w dawce 0,35 mg [11% (95% CI: 6,4-17,9)] oraz deksametazonu w dawce 0,7 mg [15% (95% CI: 9,2-24,3)]. Wnioski: Doszkliskowe kortykosteroidy są częstą przyczyną drugorzędowego nadciśnienia medycznego. Większość przypadków może być kontrolowana medycznie. Jednakże do 45% przypadków występujących po podaniu doszkliskowych kortykosteroidów wymaga ingerencji chirurgicznej. Wszyscy pacjenci otrzymujący doszkliskowe kortykosteroidy powinni być informowani o potencjalnych zdarzeniach niepożądanych. Powinny zostać również opracowane procedury w celu monitorowania

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		kohortowe, badania retrospektywne język angielski	IOP po iniekcji/implantacji leku.
<p>Ford 2013 [62] Podtyp badania: IA</p>	<p>Populacja: pacjenci z DME,</p> <p>Interwencje: triamcynolon, deksametazon, fluocynolon, bewacyzumab, ranibizumab, aflibercept, pegaptanib, laseroterapia</p> <p>Punkty końcowe: BCVA, CMT, zdarzenia niepożądane</p> <p>Metodyka: ocena skuteczności – badania RCT, ocena bezpieczeństwa – badania RCT i obserwacyjne</p> <p>język angielski</p>	<p>Wiążone badania: 29 badań do analizy jakościowej, 7 do analizy ilościowej (metaanaliza)</p> <p>Wyniki: Leki z grupy anti-VEGF są bardziej skuteczne pod względem poprawy ostrości widzenia (BCVA) w porównaniu z laseroterapią oraz placebo. Istnieją także dowody naukowe stwierdzające wyższą skuteczność anti-VEGF w porównaniu ze steroidami względem ocenianych punktów końcowych w analizowanej populacji. W przypadku krótkoterminowego podawani anti-VEGF są terapią bezpieczną. Badania oceniające działanie kortykosteroidów potwierdziły ich skuteczność w porównaniu z laseroterapią i placebo. Stosowanie steroidów wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem wzrostu częstości występowania zaćmy i podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego, wymagają natomiast stosunkowo rzadkich iniekcji, szczególnie te steroid, które podawane są w formie implantu doszkliskowego.</p> <p>Wnioski: Anti-VEGF stanowią w populacji pacjentów z DME wartościową opcję terapeutyczną, podobnie jak steroidy, których stosowanie wiąże się z możliwością wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych.</p>	
<p>Grover 2008 [63] Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: ocena efektywności stosowania steroidów podawanych doszkliskowo w leczeniu DME</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny i metaanaliza</p> <p>Źródła informacji: Medline, Embase, Web of Science, Cochrane</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do lipca 2012</p>	<p>Populacja: pacjenci z DME,</p> <p>Interwencje: triamcynolon, fluocynolon, deksametazon</p> <p>Punkty końcowe: ostrość widzenia (BCVA), redukcja CRT, redukcja stopnia zaawansowania obrzęku</p>	<p>Wiążone badania: 7 badań</p> <p>Wyniki: Rezultaty odnalezionych badań klinicznych wykazały skuteczność stosowania deksametazonu i triamcynolonu podawanych w postaci implantu doszkliskowego w populacji pacjentów DME, w zakresie ocenianych punktów końcowych, jak poprawa ostrości widzenia czy redukcja stopnia zaawansowania obrzęku plamki i CRT. U chorych leczonych kortykosteroidami notowano podwyższone ryzyko IOP oraz wystąpienia progresji zaćmy.</p>

<p>Science Citation Index, doniesienia konferencyjne</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do czerwca 2007</p>	<p>plamki, jakość życia, zdarzenia niepożądane</p> <p>Metodyka: badania RCT,</p> <p>Brak ograniczeń co do języka publikacji</p>	<p>Wnioski: Doszkliskowe podawanie steroidów (w tym deksametazonu) może poprawić ostrość widzenia w DME (szczególnie w przewlekłych lub opornych postaciach tej choroby).</p>
<p>Korobelnik 2015 [64]</p> <p>Podtyp badania: IB</p> <p>Cel: pośrednie porównanie efektywności afliberceptu w porównaniu z innymi metodami leczenia DME</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny i MTC</p> <p>Źródła informacji: Medline, Embase, Central, Cochrane</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do października 2013</p>	<p>Populacja: pacjenci z DME,</p> <p>Interwencje: aflibercept, ranibizumab, deksametazon</p> <p>Punkty końcowe: BCVA, CFT, jakość życia, zdarzenia niepożądane</p> <p>Metodyka: badania RCT,</p> <p>Brak ograniczeń co do języka publikacji</p>	<p>Włączone badania: 11 badań</p> <p>Wyniki: Obliczenia wykazały lepszą poprawę w zakresie ostrości widzenia (BCVA) w grupie afliberceptu podawanego dożylnie w porównaniu z podawanymi tą samą drogą ranibizumabem (0,5 mg PRN) oraz deksametazonem w dawce 0,7 mg. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w ocenie profilu bezpieczeństwa pomiędzy deksametazonem a afliberceptem oraz ranibizumabem a afliberceptem.</p> <p>Wnioski: W oparciu o wyniki analizy pośredniej należy stwierdzić, iż poprawa ostrości widzenia u pacjentów z DME była lepsza w grupie leczonej afliberceptem aniżeli DEX lub RAN. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami.</p>

3. DEKSAMETAZON (OZURDEX®) VS INIEKCJE POZOROWANE/OBSERWACJA W LECZENIU ZABURZEŃ WIDZENIA SPOWODOWANYCH CUKRZYCOWYM OBRZĘKIEM PLAMKI U PACJENTÓW DOROSŁYCH – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE)

3.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dwa badania kliniczne (*MEAD-010* i *MEAD-011*), z randomizacją i zaślepieniem, III fazy, porównujące deksametazon podawany doszkliskowo w postaci biodegradowalnego implantu (DEX) w dawce 0,7 mg z deksametazonem w dawce 0,35 mg oraz z iniekcją pozorowaną (*sham-controlled; SHAM*) w populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular edema*) w okresie 3 lat. Ponadto odnaleziono jedno badanie randomizowane *NCT00035906*, w którym porównywano podobnie jak w badaniach *MEAD* deksametazon podany doszkliskowo w dwóch różnych dawkach 0,7 mg i 0,35 mg z obserwacją („watch and wait”) lecz w krótkim okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy w szerszej populacji pacjentów z nieskutecznie leczonym ME (*persistent ME* ≥ 90 dni terapii). W badaniu *NCT00035906* przedstawiono również analizę wyników dla populacji z DME (*Haller 2010*).

Wyniki obu badań *MEAD-010* i *MEAD-011* zostały analizowane łącznie z uwagi na zastosowane w badaniach identyczne protokoły, i opublikowane w postaci pełnotekstowych publikacji *Boyer 2014 (pooled analysis)* [18], *Danis 2015* [19] oraz *Augustin 2015* [20]. Wyniki każdego badania z osobna prezentowane są na stronie *clinicaltrials.gov* pod numerami *NCT00168389* [21] oraz *NCT00168337* [22]. Dodatkowo w raporcie HTA (SMC 2014) [data on file] przedstawiono niektóre nieopublikowane wcześniej dane z badań *MEAD*. Krótkoterminowe badanie *NCT00035906* zostało opublikowane w postaci pełnotekstowej *Kuppermann 2007* (populacja szersza – nieskutecznie leczeni pacjenci z obrzękiem plamki) [24] oraz *Haller 2010* (analiza dla populacji pacjentów z nieskutecznie leczonym DME) [25].

W eksperymentach *MEAD-010* i *MEAD-011*, przeprowadzonych od lutego 2005 roku do czerwca 2012 roku w 131 ośrodkach zlokalizowanych w 22 krajach, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania deksametazonu w dawce 0,7 mg w postaci implantu doszkliskowego (DEX) z deksametazonem w dawce 0,35 mg¹ podawanym w tej samej postaci oraz z iniekcją pozorowaną (*SHAM*) w 3 letnim okresie obserwacji. W wieloośrodkowej próbie klinicznej *NCT00035906* (29 ośrodków w US) przeprowadzonej od 4 października 2001 roku do 29 września 2002 roku i trwającej łącznie 6 miesięcy również porównywano skuteczność i bezpieczeństwo w trzech tych samych grupach terapeutycznych (DEX 0,7 mg, 0,35 mg i brak leczenia), z tą różnicą, iż w grupie kontrolnej nie podawano iniekcji pozorowanej (jedynie obserwacja: *OBS*) – brak zaślepienia pomiędzy kontrolą i analizowaną interwencją.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę włączonych badań. Badania *MEAD-010* i *MEAD-011* były identycznie zaprojektowane i poza różną liczbą ośrodków, w których przeprowadzano badania, nie odnotowano żadnych różnic pod względem metodyki, oceny w skali Jadad, okresu obserwacji, ocenianych punktów końcowych i przeprowadzonej analizy ITT, a także źródeł finansowania. Z uwagi na powyższe charakterystykę obu badań *MEAD* przedstawiono łącznie.

¹ Grupa interwencji nie będąca przedmiotem analizy, z uwagi na zastosowaną nieadekwatną dawkę.

Tabela 4. Charakterystyka badań MEAD-010, MEAD-011 i NCT00035906

Badania	MEAD-010 (II A)	MEAD-011 (II A)	NCT00035906 (II A)
Ocena w skali Jadad	5/5 ¹		3/5 ²
Liczba ośrodków	łącznie: 131 ośrodków zlokalizowanych w 22 krajach		29 ośrodków w US
	59 ośrodków w 10 krajach (Australia, Kanada, Czechy, Niemcy, Izrael, Filipiny, Portugalia, Afryka Południowa, Hiszpania, USA)*	72 ośrodki w 14 krajach (Brazylia, Kanada, Kolumbia, Francja, Węgry, Indie, Włochy, Nowa Zelandia, Polska, Singapur, Korea Południowa, Tajwan, Wielka Brytania, USA)*	
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT)		
randomizacja	Zastosowano, z wykorzystaniem kolejności zgłoszeń i komputerowo wygenerowanego schematu randomizacji dostarczonego przez sponsora w stosunku 1:1:1 do grup: DEX 0,7 mg (351 pts), DEX 0,35 mg (347 pts) i SHAM (350 pts); każdy ośrodek wykorzystywał interaktywny system odpowiedzi głosowych oraz internetowych w celu przypisania numeru randomizacyjnego pacjentowi		Centralna w stosunku 1:1:1 do trzech grup: DEX 0,7 mg (105 pts), DEX 0,35 mg (105 pts) i OBS (105 pts) ze stratyfikacją odnośnie przyczyny obrzęku płomki (DME – po S7 pts w grupie, RVO, zapalenie błony naczyniowej oka lub zespół Irvine-Gass)
zaślepienie	Badanie zaślepienie względem pacjenta, personelu medycznego zbierającego dane z zakresu skuteczności i badacza <i>follow-up</i> przeprowadzającego ocenę bezpieczeństwa ² . Procedura pozorowanej iniekcji zakładała zastosowanie aplikatora bez igły do badanego oka.		Badanie zaślepienie w odniesieniu do dawek DEX względem pacjenta (brak zaślepienia pts pomiędzy DEX i OBS). Skuteczność oceniana przez zaślepiiony personel.
hipoteza badawcza	Wielkość próby oszacowano na 510 pacjentów w każdej z prób klinicznych (170 pts w każdym ramieniu), by z 80% mocą statystyczną wykryć różnice na poziomie 10% pomiędzy grupami DEX 0,7 mg i SHAM w ocenie odsetka pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o co najmniej 15 liter po 3 latach względem wartości wyjściowych, przy założeniu 5% wskaźnika dla grupy SHAM i 2-stronnego testu na poziomie alfa 0,025.		Wielkość próby oszacowano na 255 pacjentów (85 pts w każdej grupie) by z 80% mocą wykryć różnice na poziomie 20% pomiędzy grupami DEX i OBS w ocenie % pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o co najmniej 10 liter w 90 dniu względem wartości wyjściowych, przy założeniu 10% odsetka dla grupy OBS i 2-stronnego testu z na poziomie alfa 0,025. Planowano włączyć 95 pts w każdej grupie uwzględniając 10% wskaźnik utraty pacjentów z badania.

² Nie możliwe było zaślepienie lekarza wykonującego iniekcję doszkliskową z uwagi na procedurę iniekcji pozorowanej w grupie kontrolnej

Badania	MEAD-010 (II A)	MEAD-011 (II A)	NCT00035906 (II A)
Oceniane punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy – ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa BCVA (poprawa ostrości widzenia ≥ 15 liter ETDRS uzyskana na końcu badania względem wartości wyjściowych) <p>Drugorzędowe punkty końcowe – ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ostrość wzroku (średnia zmiana BCVA, odsetek pacjentów z BCVA $\geq 20/40$); poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS*; czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS; redukcja centralnej grubości siatkówki (średnia zmiana CRT); jakość życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25)*; <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> przerwanie badania (ogółem, z powodu ocznych AEs, innych niż oczne AEs, z powodu braku skuteczności); oczne zdarzenia niepożądane (AEs); ciężkie AEs; parametry dotyczące ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP); zaćma; parametry kontroli cukrzycy (HbA1c i GFR); bezpieczeństwo na podstawie badań biomikroskopii i oftalmoskopii; zgon 		<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa BCVA (poprawa ostrości widzenia ≥ 10 liter ETDRS uzyskana w 90 dniu względem wartości wyjściowych); <p>Drugorzędowe punkty końcowe – ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa BCVA ≥ 15 i ≥ 10 liter ETDRS; poprawa ≥ 2 lub 3-stopnie w obrazie angiografii przecieku fluoresceiny (na 9-stopniowej skali); redukcja centralnej grubości siatkówki (średnia zmiana CRT); <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> przerwanie badania ogółem; oczne zdarzenia niepożądane (AEs); parametry dotyczące ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP); zaćma.
	Okres obserwacji	36 - 39 miesięcy	90 dni i 180 dni (6 miesięcy)
Utrata pacjentów z badania	<ul style="list-style-type: none"> W okresie obserwacji wynoszącym 36/39 miesięcy badanie przerwało: 126 pts w grupie DEX 0,7 mg (35,9%) i 152 pts w grupie SHAM (56,6%); Przyczyny przerwania badania w grupie DEX: oczne AEs (28 pts), inne niż oczne AEs (17 pts), brak skuteczności (23 pts), utrata z okresu obserwacji (11 pts), powody osobiste (14 pts), naruszenie protokołu (3 pts), inne** (30 pts); Przyczyny przerwania badania w grupie SHAM: oczne AEs (27 pts), inne niż oczne AEs (12 pts), brak skuteczności (84 pts), utrata z okresu obserwacji (18 pts), powody osobiste (26 pts), naruszenie protokołu (1 pts), inne** (30 pts). 		<ul style="list-style-type: none"> Przed 180 dniem badanie przerwało: 4 pts w grupie DEX 0,7 mg (3,8%) + 4 pts nie poddano leczeniu i 14 pts w grupie OBS (13,3%); Przyczyny przerwania badania w grupie DEX: AEs (1 pt), zgon (2 pts), powody osobiste (1 pt), 4 pts brak leczenia DEX; Przyczyny przerwania badania w grupie OBS: AEs (1 pt), brak compliance (1 pt), powody osobiste (1 pt), wycofanie zgody (7 pts), utrata z okresu obserwacji (3 pts), wymóg przeprowadzenia operacji (1 pt).

Badania	MEAD-010 (II A)	MEAD-011 (II A)	NCT00035906 (II A)
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności (DEX: 351 pts i SHAM: 350 pts); ocenę bezpieczeństwa analizowano w oparciu o populację <i>safety</i> (wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku): DEX (347 pts) i SHAM (350 pts)		Zachowana w ocenie skuteczności 1- i 2-rzędowych punktów; ocenę bezpieczeństwa analizowano w oparciu o populację <i>safety</i> (wszyscy pacjenci zrandomizowani do próby, którzy otrzymali lek): DEX (101 pts w tym 53 pts z DME) i OBS (105 pts: 57 pts z DME)
Źródła finansowania	<i>Allergan Inc.</i>		<i>Oculex Pharmaceuticals Inc.</i> <i>Allergan Inc.</i>
Publikacje do badania/Inne źródła danych	<i>Boyer 2014 [18]</i> <i>Danis 2015 [19]</i> <i>Augustin 2015 [20]</i> <i>NCT00168389 [21]</i> <i>NCT00168337 [22]</i> <i>Edwards 2014 – HTA report BMJ-TAG [23]</i> <i>SMC-HTA [data on file]</i>		<i>Kuppermann 2007 [24]</i> <i>Haller 2010 [25]</i> <i>NCT00035906</i>

bd - brak danych;¹badania uzyskały 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, że próby cechuje wysoka wiarygodność; ²badanie uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad (umiarkowana wiarygodność) z uwagi na brak zaślepienia pomiędzy ocenianymi ramionami (DEX vs OBS);

*dane pochodzą z raportu HTA (SMC) [data on file];

**inne przyczyny przerwania badania dotyczyły bliskości ośrodka, wycofania zgody na badanie, słabego compliance pacjenta, na życzenie sponsora, przeniesienie pacjenta, uczestnictwo pacjenta w innym badaniu klinicznym.

Wszystkie dane do badań MEAD ekstrahowane były z publikacji głównej (*Boyer 2014*). W przypadku braku informacji dane uzupełniano w oparciu o pozostałe publikacje lub rejestr *ClinicalTrials.gov*, a w ostateczności o raport HTA (SMC) nadesłany przez Zleceniodawcę wraz z odniesieniem do źródeł informacji. Wszystkie dane z badania *NCT00035906* ekstrahowano z publikacji *Haller 2010*.

3.2. Heterogeniczność metodologiczna

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMI¹ w skali Jadad, oba badania *MEAD-010* i *MEAD-011* są wysoce wiarygodnymi źródłami danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (oba otrzymały 5 punktów na 5 możliwych – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania). Próba kliniczna *NCT00035906* stanowi badanie o umiarkowanej wiarygodności z uwagi na brak zaślepienia względem pacjentów w analizowanych grupach terapeutycznych (DEX vs OBS) – badanie uzyskało 3/5 punktów w skali Jadad.

Badania *MEAD-010* i *MEAD-011* były zaprojektowane w ten sam sposób, więc są identyczne z metodologicznego punktu widzenia. Oba stanowią wielośrodkowe próby kliniczne z randomizacją oraz maskowaniem. W publikacji *Boyer 2014* zamieszczono szczegółowy opis zastosowanej metody randomizacji. Randomizacja została przeprowadzona na wizycie wyjściowej (4-14 dni po wizycie skryningowej) w stosunku 1:1:1 do grup: DEX (0,7 mg implant), DEX (0,35 mg implant)³ oraz SHAM (iniekcja pozorowana), z wykorzystaniem kolejności zgłoszeń i w oparciu o komputerowo wygenerowany schemat randomizacji dostarczony przez sponsora. W każdym ośrodku liczby randomizacyjne przypisywano do pacjentów przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (*interactive voice-response system*) lub odpowiedzi internetowych (*interactive web-response system*). Centralny proces randomizacji zapewnił ukrycie kodu alokacji pacjentów do grup. Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji, ponieważ osoby

³ Grupa nie będąca przedmiotem analizy klinicznej z uwagi na nieadekwatną dawkę deksametazonu (0,35 mg)

dokonyjące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu. Randomizacja w badaniu *NCT00035906* również przeprowadzona centralnie w stosunku 1:1:1 do trzech grup terapeutycznych DEX 0,7 mg, DEX 0,35 mg i obserwacja, ze stratyfikacją odnośnie przyczyny powstania obrzęku plamki (co zapewniło jednorodność demograficzną i kliniczną pacjentów z DME). Podstawową różnicą metodologiczną pomiędzy wyżej opisanymi badaniami MEAD i *NCT00035906* jest brak zaślepienia względem obserwacji w badaniu *NCT00035906* (co jest oczywiste z uwagi na brak zastosowania iniekcji pozorowanej w grupie kontrolnej). Należy jednak podkreślić, iż personel medyczny był zaślepiony względem zbieranych i analizowanych danych z zakresu skuteczności.

Badania MEAD zaplanowano na okres 3 lat. W maju 2010 roku została wprowadzona poprawka do protokołu badań i pacjenci, którzy jeszcze nie ukończyli badania, a którzy spełnili kryteria ponownego leczenia byli poddani temu leczeniu w 36 miesiącu i obserwowani w dodatkowej wizycie zaplanowanej na 39 miesiąc leczenia. Ponad 50% pacjentów ukończyło lub przerwało badanie przed wprowadzeniem poprawki do protokołu. W badaniu klinicznym *NCT00035906* planowano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa po jednym podaniu implantu DEX – ocena dla 90 dni (3 miesiące) i dla 180 dni (6 miesięcy).

Wszystkie eksperymenty zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiające wykazanie wyższości DEX nad SHAM/OBS w ocenie skuteczności. Wielkość prób MEAD oszacowano na 510 pacjentów w każdej z prób klinicznych (170 pts w każdym ramieniu), by z 80% mocą statystyczną wykryć różnice na poziomie 10% pomiędzy grupami DEX 0,7 mg i SHAM w ocenie odsetka pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o co najmniej 15 liter względem wartości wyjściowych, przy założeniu 5% wskaźnika dla grupy SHAM i 2-stronnego testu na poziomie alfa 0,025. Wielkości prób MEAD-010 i MEAD-011 dla zagwarantowania ww. mocy statystycznej w każdym z badań zostały osiągnięte. Wielkość próby *NCT00035906* oszacowano na 255 pacjentów (85 pts w każdej grupie) by z 80% mocą wykryć różnice na poziomie 20% pomiędzy grupami DEX i OBS w ocenie odsetka pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o co najmniej 10 liter w 90 dniu względem wartości wyjściowych, przy założeniu 10% odsetka dla grupy OBS i 2-stronnego testu z na poziomie alfa 0,025. Planowano włączyć 95 pts w każdej grupie uwzględniając 10% wskaźnik utraty pacjentów z badania.

We włączonych do analizy badaniach MEAD zastosowano maskowanie próby względem pacjenta, personelu medycznego zbierającego dane z zakresu skuteczności i badacza *follow-up* przeprowadzającego ocenę bezpieczeństwa. W każdym ośrodku lekarz wykonujący iniekcję doszklistkową również brał udział w ocenie bezpieczeństwa związanej z podaniem leku (do 21 dnia po każdej iniekcji). Niemożliwe było zaślepienie lekarza wykonującego iniekcję doszklistkową z uwagi na procedurę iniekcji pozorowanej w grupie kontrolnej. Procedura pozorowanej iniekcji zakładała zastosowanie aplikatora bez igły do badanego oka. Dla porównywanych w analizie grup badania *NCT00035906*: DEX vs OBS niemożliwe było zastosowanie maskowania względem pacjenta (brak iniekcji pozorowanej czy placebo), zatem stanowi to ograniczenie tego badania.

W obu eksperymentach MEAD podano informacje na temat utraty pacjentów z badania. W okresie obserwacji wynoszącym 36/39 miesięcy badania przerwało łącznie: 126 pts w grupie DEX 0,7 mg (35,9%) i 152 pts w grupie SHAM (56,6%). Skala utraty pacjentów z badań była większa (ok. 1,5 raza) w grupie SHAM i przekroczyła 50% próby w porównaniu do grupy DEX. Powodem tak licznej utraty pacjentów był brak skuteczności terapii, czyli brak poprawy widzenia w grupie z iniekcją pozorowaną (>3-krotnie wyższy wskaźnik w grupie SHAM (84 pts) w porównaniu do grupy DEX), a także dostępność do terapii ratunkowej (*escape therapy*), której otrzymanie wiązało się z wyłączeniem pacjenta z badania. Ponadto, pacjent mógł być wykluczony z badania w dowolnej chwili z dowolnej przyczyny według uznania pacjenta lub badacza. Mając także na uwadze długi okres leczenia i obserwacji wynoszący ponad 3 lata, można było się spodziewać wyższego odsetka pacjentów, którzy przegrali analizowane próby kliniczne. Badanie *NCT00035906* przerwało łącznie 14 pacjentów w grupie OBS (13,3%) oraz

4 pts w grupie DEX, przy czym dodatkowo ze 105 losowo przypisanych pacjentów 4 pts nie otrzymało w ogóle implantu doszklistkowo.

W ocenie skuteczności klinicznej podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup (zachowana reguła ITT (*intention-to-treat*)): w badaniach MEAD: DEX (351 pts) i SHAM (350 pts), w badaniu NCT00035906 w analizie pacjentów z DME: DEX (57 pts) i OBS (57 pts). Ocenę bezpieczeństwa analizowano w oparciu o populację *safety*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku: DEX (347 pts) i SHAM (350 pts) w badaniu MEAD oraz w próbie NCT00035906 wśród pacjentów z DME: DEX (53 pts) i OBS (57 pts).

Podsumowując, z uwagi na identyczne protokoły i metodologiczną jednorodność badań MEAD-010 i MEAD-011 wskazane jest przeprowadzenie agregacji statystycznej wyników tych dwóch eksperymentów, sugerowane przez autorów publikacji Boyer 2014. Zidentyfikowano nieznaczne różnice w zakresie metodologii tj. zaślepienie i brak zaślepienia pacjentów pomiędzy porównywanymi badaniami MEAD i NCT00035906, a także różny czas trwania prób: długoterminowe (3 lata) i krótkoterminowe (6 miesięcy). Pomimo nieznacznych różnic podjęto próbę przeprowadzenia agregacji wyników dla krótkiego okresu obserwacji równego 6 miesięcy dla zbieżnych punktów końcowych ocenianych w badaniach MEAD-010, MEAD-011 i NCT00035906.

Zatem dla długiego okresu obserwacji w metaanalizach uwzględniono wyniki dwóch ww. badań MEAD dla wspólnych punktów końcowych ocenianych w zbieżnym okresie obserwacji do 36/39 miesięcy, natomiast wyniki badania NCT00035906 zostały przedstawione osobno dla krótkiego okresu obserwacji wraz z metaanalizą wyników z badań MEAD ocenianych w 6 miesiącu dla zbieżnych punktów końcowych.

3.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań klinicznych MEAD-010, MEAD-011 i NCT00035906. Kryteria włączenia i wykluczenia z obu badań MEAD były identyczne, zatem przedstawiono je łącznie.

Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia z badań MEAD-010, MEAD-011 i NCT00035906

	MEAD-010 i MEAD-011 (II A)	NCT00035906 (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 lub 2 ; • związany z retinopatią cukrzycową obrzęk plamki z zajęciem dołka; • pacjenci wcześniej leczeni farmakologicznie lub laseroterapią; • pacjenci nieleczeni wcześniej (odmowa terapii laserowej lub brak korzyści klinicznej z laseroterapii w ocenie lekarza); • ostrość wzroku po korekcji (BCVA) na poziomie 34 - 68 liter (20/200 – 20/50 na tablicy Snellena) w badanym oku z DME; • grubość centralnej części siatkówki (CRT) ≥ 300 μm w 1mm środkowym polu plamki żółtej w badanym oku z DME (z badania OCT); • pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 12 r.ż.*; • obrzęk plamki (ME) utrzymujący się przez co najmniej 90 dni po fotokoagulacji laserowej lub terapii medycznej; • BCVA na poziomie od 20/40 (67 liter ETDRS) do 20/200 (35 liter ETDRS) wskutek klinicznie zdiagnozowanego ME**

	MEAD-010 i MEAD-011 (II A)	NCT00035906 (II A)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana cukrzyca [HbA1c] >10% lub inne choroby systemowe; leczenie doszkliskowe anti-VEGF w okresie 3 miesięcy od włączenia do badania; leczenie doszkliskowe triamcynolonem w okresie 6 miesięcy od włączenia do badania; obecne lub przewidywane stosowanie steroidów systemowych w czasie trwania badania; jaskra lub uszkodzenie nerwu wzrokowego lub pola widzenia spowodowanego występowaniem jaskry; stwierdzony w wywiadzie znaczny wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP); nadciśnienie oczne w badanym oku charakteryzowane przez nieleczone IOP >23 mmHg lub leczone z użyciem jednego leku przeciwjaskrowego IOP > 21 mmHg; stosowanie 2 lub więcej leków przeciwjaskrowych; bezsoczewkowość lub sztuczna soczewka wewnątrzgałkowa komory przedniej w badanym oku; stwierdzone w wywiadzie stosowanie lasera wewnątrzgałkowo lub chirurgii nacięć w badanym oku w okresie 90 dni przed włączeniem do badania; witrektomia stwierdzona w wywiadzie w badanym oku; rubeoza tęczówki lub neowaskularyzacja siatkówki w badanym oku. 	<ul style="list-style-type: none"> ostrość wzroku gorsza niż 20/200 w badanym oku; witrektomia stwierdzona w wywiadzie w badanym oku; leczenie systemowe, okołoooczne, lub wewnątrzgałkowe z użyciem kortykosteroidów w okresie 30 dni włączania do badania; umiarkowana lub poważna jaskra w badanym oku; słabo kontrolowane nadciśnienie (zdefiniowane jako skurczowe ciśnienie krwi >160 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi >90 mmHg); słabo kontrolowana cukrzyca (zdefiniowana jako poziom hemoglobiny A1c >13%).

*Choć kryteria włączenia miały rozszerzone kryterium wiekowe pacjentów zakładające włączanie pacjentów w wieku od 12 r.ż., ostatecznie w analizowanych grupach dolna granica wieku wynosiła 21 lat;

**Przyczyną ME mogła być retinopatia cukrzycowa, CRVO lub BRVO, zapalenie błony naczyniowej oka lub zespół Irvina-Gassa, lecz niniejsza analiza obejmuje jedynie pacjentów z DME (obrzęk plamki spowodowany retinopatią cukrzycową).

W przypadku, jeśli zarówno prawe jak i lewe oko spełniało kryteria włączenia do badań MEAD, jako badane oko wybierano to z krótszym czasem trwania obrzęku plamki. W badaniu NCT00035906 lekarz wybierał jedno oko jako badane. Zatem we wszystkich włączonych badaniach leczenie stosowano u każdego pacjenta tylko do jednego oka (liczba pacjentów = liczbie badanych oczu).

W czasie trwania eksperymentów MEAD pacjent mógł być wyłączony z próby w każdej chwili z dowolnej przyczyny według uznania pacjenta lub lekarza. Pacjent był wyłączony z badania z powodu otrzymania terapii ratunkowej (jakakolwiek terapia DME inna niż badana interwencja) do badanego oka (przed podaniem tej terapii). Pogorszenie ostrości wzroku tj. utrata widzenia o ≥ 15 liter wg BCVA względem wartości wyjściowych w badanym oku wskutek DME, potwierdzone na 2 kolejnych wizytach następujących po sobie w odstępie ≥ 4 tygodni, również wiązało się z przerwaniem badania przez pacjenta.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono łącznie dla badań MEAD-010 i MEAD-011 oraz oddzielnie dla badania NCT00035906 (tylko dla populacji z DME) w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka pacjentów włączonych do badań MEAD-010 i MEAD-011 oraz NCT00035906

Cecha populacji/parametr	MEAD-010 (II A) i MEAD-011 (II A)		NCT00035906 (II A)	
	DEX	SHAM	DEX	OBS
Liczebność, N	351	350	57	57
Wiek w latach, średnia (SD) [zakres]	62,5 (8,3) [33 – 85]	62,5 (9,5) [26 – 88]	63,8 (11,6) [22 – 86]	62,9 (12,0) [23 – 85]

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Cecha populacji/parametr	MEAD-010 (II A) i MEAD-011 (II A)		NCT00035906 (II A)	
	DEX	SHAM	DEX	OBS
Płeć: mężczyźni, n (%)	213 (60,7)	217 (62,0)	29 (50,9)	31 (54,4)
Rasa/etniczność, n (%)	Biała/kaukazka	234 (66,7)**	233 (66,6)**	43 (75,4)
	Czarna	16 (4,6)**	20 (5,7)**	4 (7,0)
	Azjatycka	55 (15,7)**	54 (15,4)**	0 (0,0)
	Hiszpańska	35 (10,0)**	33 (9,4)**	9 (15,8)
	Inna	11 (3,1)**	10 (2,9)**	1 (1,8)^
Typ cukrzycy, n (%)	Typu 1	34 (9,7)**	28 (8,0)**	bd
	Typu 2	314 (89,5)**	322 (92,0)**	bd
	Nieokreślony	3 (0,9)**	0 (0,0)**	bd
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD)	16,5 (9,0)	15,9 (9,1)	bd	bd
HbA1c w %, średnia (SD)	7,6 (1,2)	7,5 (1,1)	7,3*	7,3*
Średnie HbA1c, n (%)	≤8%	233 (66,4)	249 (71,1)	bd
	>8%	114 (32,5)	100 (28,6)	bd
	brak danych	4 (1,1)	1 (0,3)	bd
Liczba liter w skali ETDRS, średnia (SD)	56,1 (9,9)	56,9 (8,7)	54,7 (11,0)	54,4 (11,88)
CRT w μm, średnia (SD)	463,0 (157,1)	460,9 (132,6)	428,3 (155,9)	417,5 (126,8)
Czas trwania DME w miesiącach, średnia (SD) [zakres]	23,6 (26,0) [0 – 163]	25,9 (27,3) [0 – 187]	bd	bd
Czas trwania DME w latach, n (%)	<0,5	bd	bd	21 (36,8)
	0,5 – 1,0	bd	bd	15 (26,3)
	>1,0	bd	bd	21 (36,8)
Klasyfikacja DME, n (%)	Ogniskowy	127 (36,2)**	142 (40,6)**	bd
	Pośredni	134 (38,2)**	124 (35,7)**	bd
	Rozlany	69 (19,7)**	60 (17,3)**	bd
	Nieokreślony	16 (4,6)**	25 (7,2)**	bd

Cecha populacji/parametr		MEAD-010 (II A) i MEAD-011 (II A)		NCT00035906 (II A)	
		DEX	SHAM	DEX	OBS
	Żaden	5 (1,4)**	2 (0,6)**	bd	bd
Wcześniejsze leczenie DME, n (%)	fotokoagulacja	231 (65,8)	243 (69,4)	35 (61)	29 (51)
	sterydy doszklistkowo	58 (16,5)	61 (17,4)	bd	bd
	anty-VEGF	25 (7,1)	26 (7,4)	bd	bd
	brak	104 (29,6)	89 (25,4)	0	0
	Soczewkowość, n (%)	soczewka naturalna	265 (75,5)	249 (71,1)	bd
	pseudofakia	86 (24,5)	101 (28,9)	bd	bd
Nasilenie NPDR, n(%)	umiarkowane lub lepiej	173 (49,3)	174 (49,7)	bd	bd
	poważne lub gorzej	151 (43,0)	149 (42,6)	bd	bd
	brak danych	27 (7,7)	27 (7,7)	bd	bd
Stan perfuzji DME, n (%)	niedokrwienny	43 (12,3)	27 (7,7)	bd	bd
	inny niż niedokrwienny	257 (73,2)	284 (81,1)	bd	bd
	brak danych	51 (14,5)	39 (11,1)	bd	bd
IOP w mmHg, średnia (SD)		15,3 (2,6)	15,3 (3,1)	bd	bd
Stosowanie leków obniżających IOP, n (%)		12 (3,5)	14 (4,0)	bd	bd
Operacja zaćmy, n (%)		bd	bd	12 (21)	11 (19)

SD – odchylenie standardowe; DME – cukrzycowy obrzęk plamki; ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; HbA1c – hemoglobina glikozylowana; CRT – grubość centralnej części siatkówki; IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe; NPDR – nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego;

*dane przedstawione jako mediana w %;

**dane zaczerpnięte z publikacji Danis 2015 [19];

^rasa rdzenni Amerykanie

Podczas gdy w badaniu NCT00035906 cała analizowana populacja obejmowała pacjentów wcześniej leczonych (z czego ok. 56% poddanych wcześniej fotokoagulacji laserowej), populacja w badaniach MEAD obejmowała ok. 73% (247 pts w grupie DEX i 261 pts w grupie SHAM) wcześniej leczonych (z czego aż ok. 93% pts stosowało wcześniej fotokoagulację laserową), oraz ok. 27% pacjentów nie poddanych wcześniej żadnej terapii (104 pts w grupie DEX i 89 pts w grupie SHAM).

Z uwagi, iż w analizie przedstawiono dane dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych z prób klinicznych MEAD, które zostały wyekstrahowane z publikacji *Augustin 2015* (70,4% pacjentów w grupie DEX i 74,6% pts w grupie SHAM/OBS), poniżej przedstawiono charakterystykę tych pacjentów w odniesieniu do pacjentów wcześniej leczonych w badaniu *NCT00035906*.

Tabela 7. Charakterystyka subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych włączonych do badań *MEAD-010* i *MEAD-011* [20] oraz populacji pacjentów badania *NCT00035906*

Cecha populacji/parametr		MEAD-010 (II A) i MEAD-011 (II A) (subpopulacja: wcześniej leczeni)		NCT00035906 (II A)	
		DEX	SHAM	DEX	OBS
Liczebność, N		247	261	57	57
Wiek w latach, średnia (SD)		63,0 (8,3)	63,0 (9,1)	63,8 (11,6)	62,9 (12,0)
Płeć: mężczyźni, n (%)		150 (60,7)	168 (64,4)	29 (50,9)	31 (54,4)
Rasa/etniczność, n (%)	Biała/kaukazka	188 (76,1)	192 (73,6)	43 (75,4)	41 (71,9)
Typ cukrzycy, n (%)	Typu 2	220 (89,1)	238 (91,2)	bd	bd
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD)		16,4 (8,7)	16,2 (9,7)	bd	bd
HbA1c w %, średnia (SD)		7,5 (1,1)	7,5 (1,0)	7,3*	7,3*
Średnie HbA1c, n (%)	≤8%	168 (68,0)	189 (72,4)	bd	bd
Liczba liter w skali ETDRS, średnia (SD)		55,2 (9,6)	56,1 (9,1)	54,7 (11,0)	54,4 (11,88)
CRT w μm, średnia (SD)		478 (153)	472 (131)	428,3 (155,9)	417,5 (126,8)
Czas trwania DME w miesiącach, średnia (SD)		27,3 (26,3)	31,9 (28,6)	bd	bd
Czas trwania DME w latach, n (%)	<0,5	bd	bd	21 (36,8)	21 (36,8)
	0,5 – 1,0	bd	bd	15 (26,3)	13 (22,8)
	>1,0	bd	bd	21 (36,8)	23 (40,4)
Wcześniejsze leczenie DME, n (%)	fotokoagulacja	231 (93,5)	243 (93,1)	35 (61)	29 (51)
	TRI doszklistkowo	58 (23,5)	61 (23,4)	bd	bd
	anty-VEGF	25 (10,1)	26 (10,0)	bd	bd
	Co najmniej 2 różne terapie	61 (24,7)	57 (21,8)	bd	bd
Soczewkowość, n (%)	soczewka naturalna	182 (73,7)	179 (68,6)	bd	bd

Cecha populacji/parametr	MEAD-010 (II A) i MEAD-011 (II A) (subpopulacja: wcześniej leczenia)		NCT00035906 (II A)	
	DEX	SHAM	DEX	OBS
pseudofakia	65 (26,3)	82 (31,4)	bd	bd

SD – odchylenie standardowe; DME – cukrzycowy obrzęk plamki; ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; HbA1c – hemoglobina glikozylowana; CRT – grubość centralnej części siatkówki; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego;

*dane przedstawione jako mediana w %;

3.4. Charakterystyka interwencji

W badaniach MEAD-010 i MEAD-011, jak i w próbie NCT00035906 pacjenci przyjmowali doszkliskowo deksametazon w postaci iniekcji biodegradowalnego implantu dawce 0,7 mg (analizowana grupa DEX) lub w dawce 0,35 mg (nieadekwatna dawka zgodnie z kryteriami PICOS). Trzecim ramieniem w badaniach MEAD była grupa kontrolna otrzymująca iniekcję pozorowaną (grupa SHAM), która stanowiła zastosowanie bezigłowego aplikatora do badanego oka. W badaniu NCT00035906 w grupie kontrolnej pacjentów poddano jedynie obserwacji (brak zaślepienia). We wszystkich badaniach iniekcja doszkliskowa była stosowana jedynie do jednego oka u danego pacjenta (liczba pacjentów = liczbie badanych oczu). W przypadku obuocznego DME w badaniach MEAD, jeśli zarówno prawe jak i lewe oko spełniało kryteria włączenia do badania, jako badane oko wybierano to oko z krótszym czasem trwania obrzęku plamki.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę ocenianych interwencji stosowanych w badaniach MEAD-010, MEAD-011 i NCT00035906.

Tabela 8. Charakterystyka interwencji w badaniach MEAD-010, MEAD-011 i NCT00035906 poddanych ocenie w analizie.

Badania	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
MEAD-010 (II A), MEAD-011 (II A)	DEX	Deksametazon w dawce 0,7 mg w postaci implantu przy użyciu jednorazowego aplikatora 22-gauge	Doszkliskowo <i>pars plana</i> do znieczulonego oka	do 36 miesięcy
	SHAM	Iniekcja pozorowana w postaci bezigłowego aplikatora symulująca podanie interwencji	Doszkliskowo do znieczulonego oka	
NCT00035906 (II A)	DEX	Deksametazon w dawce 0,7 mg w postaci implantu przy użyciu jednorazowego aplikatora 20-gauge (1,15-mm)	Doszkliskowo <i>pars plana</i> do znieczulonego oka	Jedna dawka (do 6 miesięcy)
	OBS	Obserwacja	Brak	

I-interwencja; DEX – deksametazon; SHAM – iniekcja pozorowana;

Deksametazon w dawce 0,7 mg podawany był doszkliskowo *pars plana* do znieczulonego oka przy użyciu jednorazowego aplikatora z igłą 22-gauge (MEAD) lub 20-gauge (NCT00035906). W badaniach MEAD autorzy podkreślają, że trzy dni przed i po każdej iniekcji pacjenci otrzymywali miejscowy antybiotyk do oka. Procedura

podania iniekcji pozorowanej była przeprowadzona identycznie, w celu utrzymania zaślepienia pacjenta. Wskutek braku iniekcji pozorowanej czy placebo w badaniu *NCT00035906* w grupie kontrolnej zaślepienie pacjenta było niemożliwe.

W eksperymentach *MEAD* w każdym ośrodku pacjent był monitorowany do 21 dnia po iniekcji (w dniach 1, 7 i 21) przez lekarza, który wykonywał zabieg iniekcji.

W próbie *NCT00035906* ocena pacjenta następowała w dniach 1, 7, 30, 60, 90 i 180.

Kryteria przeprowadzenia ponownej iniekcji leku (u 95% przeprowadzonych iniekcji; *MEAD*) zakładały:

- co najmniej 6 miesięczny odstęp czasu od ostatniej iniekcji leku oraz udowodniony pozostały obrzęk;
- CRT >225 μm w badaniu OCT;
- zastosowanie ponownej dawki jeśli nie występowało narażenie pacjenta na poważne zagrożenie ze strony leku w ocenie lekarza.

W maju 2010 roku nastąpiła zmiana protokołu badań *MEAD*, przy czym zmodyfikowano anatomiczne kryterium wykonania ponownego leczenia, które teraz zakładało przeprowadzenie ponownej iniekcji przy CRT >175 μm w badaniu OCT lub udowodnienie pozostałego obrzęku w OCT, widzianego w postaci cyst wewnątrz siatkówki lub regionów zgrubienia siatkówki w obrębie lub poza polem centralnym.

Mediana otrzymanych iniekcji przez pacjentów biorących udział w badaniach *MEAD* wyniosła 4 w grupie DEX (średnia: 4,1 \pm 2,0) i 3 w grupie SHAM (średnia: 3,3 \pm 2,2). Natomiast wśród pacjentów, którzy ukończyli badania średnia liczba zastosowanych iniekcji wynosiła 5,0 i 5,1 odpowiednio w grupach DEX i SHAM. W subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych średnia liczba terapii DEX wynosiła 4,1 \pm 1,9, a średnia liczba iniekcji pozorowanych wyniosła 3,2 \pm 2,2 w ponad 3 letnim okresie obserwacji.

Podczas badań *MEAD* dozwolone było przeprowadzenie fotokoagulacji PRP w terapii proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej oraz zabieg operacji zaćmy w uznaniu lekarza i pacjenta. Wszystkie inne zabiegi i terapie podawane do badanego oka z DME z wyjątkiem analizowanej interwencji (DEX) były zabronione w czasie trwania badania. Leczenie systemowe z użyciem steroidów i immunosupresantów również było zabronione.

W próbie *NCT00035906* do 90 dnia niedozwolone było stosowanie steroidów, immunosupresantów, leków immunomodulujących lub środków alkilujących, chyba, że ich zastosowanie było niezbędne medycznie. W przypadku wystąpienia stanu zapalnego w drugim oku, można było zastosować steroidy miejscowe lub okołogałkowe lub w postaci doszkliskowych iniekcji. Natomiast stosowanie steroidów systemowych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych dozwolone było pod warunkiem utrzymywania tej samej dawki podczas pierwszych 90 dni badania. Jednocześnie stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych do oka badanego było zabronione. Autorzy *Haller 2010* dodają, iż w przypadku utraty ostrości wzroku wynoszącej co najmniej 15 liter ETDRS pacjenci mogli podjąć inne leczenie (włączając fotokoagulację laserową, czy podawany doszkliskowo triamcynolon), które w opinii lekarza było odpowiednie.

Podczas badania *NCT00035906* 6 oczu (pts) było poddanych fotokoagulacji lub terapii triamcynolonem doszkliskowym, w tym 4 z 57 pts w grupie OBS i 2 z 57 pts w ramieniu nie poddanym analizie (0,35 mg DEX).

3.5. Heterogeniczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 opublikowane, randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu – zaślepienie próby *MEAD-010* i *MEAD-011*, w których populacja obejmowała pacjentów dorosłych z DME, oraz krótkoterminowe badanie *NCT00035906*, które obejmowało pacjentów z opornym na leczeniem obrzękiem plamki (w publikacji *Haller 2010* dane jedynie dla pacjentów z DME). Choć w dodatkowej publikacji *Augustin 2015* przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów

wcześniej leczonych z badań MEAD, nie odnaleziono punktów końcowych w zbieżnym okresie obserwacji z punktami ocenianymi w badaniu NCT00035906, w którym populacja pacjentów obejmowała jedynie tych wcześniej leczonych (brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy). Zatem nie analizowano heterogeniczności klinicznej w odniesieniu do subpopulacji pacjentów z badań MEAD, jedynie do całej populacji pacjentów włączonych do tych badań.

Proces włączania pacjentów do prób klinicznych MEAD przebiegał według jednakowych kryteriów. Zgodnie z kryteriami włączenia do badań pacjenci mieli ostrość wzroku po korekcji (BCVA) na poziomie 34 - 68 liter (20/200 – 20/50 na tablicy Snellena), a także grubość centralnej części siatkówki w 1 mm środkowym polu plamki żółtej (CRT) ≥ 300 μm na podstawie badania OCT w badanym oku z DME. Do próby NCT00035906 włączano jedynie pacjentów wcześniej leczonych, u których co najmniej 90-dniowe terapie nie były skuteczne w leczeniu obrzęku plamki. Przewidywano włączać pacjentów od 12 r.ż., lecz w badaniu ostatecznie znaleźli się jedynie pacjenci dorośli. Do badania włączano pacjentów z podobną ostrością wzroku, co w badaniach MEAD (BCVA na poziomie 34 do 67 liter ETDRS (20/200 - 20/40 na tablicy Snellena). Pacjenci we wszystkich badaniach musieli wyrazić pisemną zgodę na udział w eksperymencie.

Kryteria włączenia do wieloośrodkowych badań MEAD były bardzo precyzyjnie określone oraz zbieżne w zakresie kryteriów demograficznych oraz klinicznych. Biorąc pod uwagę jedynie pacjentów z DME w badaniu NCT00035906 charakterystyki pacjentów były podobne do badań MEAD.

W oparciu o dane z rejestru *ClinicalTrials.gov* do obu badań MEAD włączono osoby obu płci z przewagą mężczyzn (ok. 62% mężczyzn w obu grupach w badaniu MEAD-010 i ok. 59% - 62% w grupach w badaniu MEAD-011), gdzie 55% - 59% (MEAD-010) i 62% - 66% (MEAD-011) stanowili pacjenci wieku od 45-65 lat, a 38% - 43% (MEAD-010) i 37% - 38% (MEAD-011) stanowili pacjenci w wieku powyżej 65 lat. W próbie NCT00035906 mężczyźni stanowili 51-54% w obu grupach, a średni wiek pacjentów wynosił 63 – 64 lata. Średni czas trwania cukrzycy łącznie w obu badaniach MEAD w grupie DEX wynosił 16,5 lat, a w grupie SHAM 15,9 lat, przy czym HbA1c wynosiło $< 7,7\%$ w obu grupach terapeutycznych. Średni czas trwania DME wynosił od prawie 24 miesięcy w grupie DEX do prawie 26 miesięcy w grupie SHAM. W eksperymencie NCT00035906 autorzy podają, iż u 37 – 40% pacjentów DME trwa od ponad 12 miesięcy, a u 23 – 26% DME trwa od pół do roku, natomiast u pozostałych 37% czas trwania DME to mniej niż 6 miesięcy. Średnia liczba liter ETDRS u pacjentów w grupie DEX wyniosła 56,1 (MEAD) i 54,7 (NCT00035906), a w grupie SHAM/OBS: 56,9 (MEAD) i 54,4 (NCT00035906). Grubość centralnej części siatkówki (CRT) była zbliżona w obu ramionach i wynosiła od 461 μm do 463 μm w badaniu MEAD i 418 μm do 428 μm w próbie NCT00035906. Również porównując wyjściowe parametry tj. średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) wynoszące 15,3 mmHg w obu grupach, czy stosowanie leków obniżających IOP (3,5% - 4%), nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy analizowanymi ramionami (MEAD). Wcześniejsze leczenie: laserowe stosowano u 66% w grupie DEX i u 69% w grupie SHAM (MEAD) oraz 61% w grupie DEX i 51% w grupie OBS (NCT00035906), dośklistkowe sterydowe – u 17% w obu grupach (MEAD), anty-VEGF – u 7% pts w obu grupach (MEAD). Pacjenci z DME nie leczonym wcześniej w badaniach MEAD stanowili nieco ponad 25% w grupie SHAM i prawie 30% w grupie DEX. 73,2% pacjentów przypisanych do grupy DEX i 81,1% pacjentów w grupie iniekcji SHAM miało DME o etiologii innej niż niedokrwienna. Pacjenci z pseudofakią stanowili 24,5% w grupie DEX i 28,9% w grupie SHAM (MEAD). Badanie NCT00035906 obejmowało szerszą populację pacjentów z ME spowodowaną retinopatią cukrzycową (54%), BRVO (19%) i CRVO (13%), zapaleniem błony naczyniowej oka (5%) lub syndromem Irvina-Gassa (9%). Autorzy w oddzielnej publikacji przedstawiają dane jedynie dla populacji z DME, która stanowiła 54% wszystkich pacjentów, a z uwagi na randomizację ze stratyfikacją w odniesieniu do przyczyny powstania ME pacjenci z DME w obu grupach DEX i OBS byli zrównoważeni pod względem cech demograficznych jak i klinicznych.

Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem podawania oraz dawkowaniem leków (poza różnicą w grupie kontrolnej, gdzie w badaniach MEAD-010 i MEAD-011 pacjentom podawano iniekcje pozorowane w celu utrzymania zaślepienia, natomiast w badaniu NCT00035906 pacjenci byli jedynie obserwowani). Analizowanej grupie z aktywną interwencją: DEX podawano deksametazon w dawce 0,7 mg

w postaci implantu doszklstkowo. W krótkoterminowym (6 miesięcy) badaniu *NCT00035906* była to jedna dawka (implant), natomiast w badaniach *MEAD* implant był podawany PRN (w razie potrzeby), ale nie częściej niż co 6 miesięcy (oceniane interwencje stosowano przez okres do 36/39 miesięcy).

Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach *MEAD* była zbliżona (po ok. 175 pts w każdej z grup), natomiast w próbie klinicznej *NCT00035906* po 57 pacjentów z DME uczestniczyło w każdej z grup (3 krotnie mniej).

Brak heterogeniczności klinicznej i metodologicznej pomiędzy badaniami *MEAD-010* i *MEAD-011* umożliwia przeprowadzenie metaanalizy wyników tych badań dla zbieżnych okresów obserwacji. Z uwagi na różne okresy leczenia i obserwacji pomiędzy badaniami *NCT00035906* i *MEAD*, wyniki dla krótkiego i długiego okresu obserwacji przedstawiono oddzielnie. Natomiast w przypadku możliwości ekstrakcji danych z badań *MEAD* dla krótkiego okresu obserwacji równego 6 miesięcy przeprowadzono agregację wyników wszystkich włączonych badań dla zbieżnych punktów końcowych.

3.6. Skuteczność kliniczna

W niniejszym rozdziale oddzielnie przedstawiono skuteczność kliniczną ocenianą dla długiego okresu obserwacji (12 miesięcy, 24 miesiące i 36 miesięcy) – badania *MEAD-010* i *MEAD-011* oraz dla krótkiego okresu obserwacji (6 miesięcy) – badania *MEAD-010*, *MEAD-011* i *NCT00035906*.

3.6.1. Długi okres obserwacji – *MEAD-010* i *MEAD-011*

Biorąc pod uwagę dostępność danych w materiałach źródłowych, w ocenie skuteczności klinicznej dla długiego okresu obserwacji (12, 24 i 36/39 m-cy) przedstawiono dane dotyczące następujących punktów końcowych:

- poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS (poprawa ostrości widzenia uzyskana na końcu badania (36/39 miesiąc) względem wartości wyjściowych) (LOCF) – oryginalny pierwszorzędowy punkt końcowy; dodatkowo ocena w 12 i 24 m-cu;
- poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS w 36/39 m-cu, 24 i 12 m-cu względem wartości wyjściowych (LOCF);
- czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS;
- ostrość wzroku:
 - średnia zmiana BCVA (metodą AUC) – pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowany dla EU - 39 miesięcy;
 - średnia zmiana BCVA podczas każdej wizyty (LOCF)- 12, 24 i 36 miesiąc;
 - odsetek pacjentów z BCVA $\geq 20/40$ (LOCF) - 12, 24 i 36 miesiąc;
- redukcja centralnej grubości siatkówki (średnia zmiana CRT metodą AUC) - 12, 24 i 36 miesiąc;
- jakość życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25) – 36/39 miesięcy.

Skuteczność kliniczną oceniano na podstawie pomiarów dotyczących BCVA wg ETRDS dokonywanych podczas każdej wizyty, OCT2 i OCT3 na wizytach mających miejsce co 3 miesiące, fotografii dna oka i angiografii fluoresceinowej.

Definicje ocenianych w badaniach *MEAD-010* i *MEAD-011* punktów końcowych przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (MEAD-010, MEAD-011).

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa najlepszej skorygowanej ostrości widzenia o co najmniej 15 liter ETDRS w 12, 24 i 36/39 miesiącu badania względem wartości wyjściowych (LOCF) – populacja ITT. Dane dla subpopulacji wcześniej leczonych ogółem i wcześniej poddanych laseroterapii dla 36/39 miesiąca.	n (%), OR (95% CI)
Poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa najlepszej skorygowanej ostrości widzenia o co najmniej 10 liter ETDRS w 6 i 12 miesiącu badania względem wartości wyjściowych (LOCF) – populacja ITT.	n (%), OR (95% CI)
Czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS	Liczba dni dla 10 percentyla odnośnie czasu do wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowej – populacja ITT i subpopulacja wcześniej leczonych.	Liczba dni, p
Ostrość wzroku	Uśredniona zmiana BCVA podczas trwania badania względem wartości wyjściowych (metodą AUC – pole pod krzywą) – populacja ITT i subpopulacja wcześniej leczonych.	Średnia zmiana (SD); różnica średnich zmian: MD (95% CI)
	Średnia zmiana BCVA w 12, 24 i 39 miesiącu względem wartości wyjściowych (LOCF) – populacja ITT	
	Liczba i odsetek pacjentów z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) $\geq 20/40$ (LOCF) - 12, 24 i 39 miesiąc –populacja ITT	n (%), OR (95% CI)
Redukcja centralnej grubości siatkówki	Średnia zmiana grubości siatkówki w polu centralnym (<i>retinal thickness in central subfield</i>) pomiaru OCT (optycznej koherentnej tomografii) w 12, 24 i 36/39 miesiącu względem wartości wyjściowych oraz redukcja centralnej grubości siatkówki, jako uśrednioną zmianę CRT (AUC) względem wartości wyjściowej podczas trwania badania na podstawie wyników OCT – populacja ITT. Dane CRT (uśrednione metodą AUC) dla subpopulacji wcześniej leczonych ogółem i wcześniej poddanych laseroterapii.	Średnia zmiana (SD); różnica średnich zmian: MD (95% CI)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Jakość życia	Jakość życia oceniana wg kwestionariusza NEI VFQ-25 jako średnie zmiany liczby punktów NEI VFQ-25 podczas trwania badania względem wartości wyjściowych (metoda AUC) dla punktacji ogółem oraz dla poszczególnych podskal (widzenie ogólne, trudności w widzeniu z bliska, trudności w widzeniu z daleka, stan zdrowia psychicznego) – populacja ITT	Średnia zmiana (SD); różnica średnich zmian: MD (95% CI)
	Liczby i odsetki pacjentów, u których dla ocenianej podskali odnotowano co najmniej 10 punktową poprawę jakości życia wg NEI VFQ-25 w 36 miesiącu względem baseline – populacja ITT	n (%), OR (95% CI)

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich zrandomizowanych do badań pacjentów (populacja ITT – *intention-to-treat*). Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

Dodatkowo, w analizie przedstawiono istotne dane dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych z prób klinicznych MEAD, które zostały wyekstrahowane z publikacji *Augustin 2015* – dla okresu obserwacji równego 36/39 miesięcy.

3.6.1.1. Poprawa BCVA (*best corrected visual acuity*) ≥ 15 liter ETDRS

W badaniach *MEAD-010* i *MEAD-011* oryginalnie jako pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano poprawę BCVA ≥ 15 liter ETDRS definiowaną jako:

- poprawa najlepszej skorygowanej ostrości widzenia o co najmniej 15 liter ETDRS uzyskana na końcu badania (36/39 miesiąc) względem wartości wyjściowych w badanym oku.

W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy eksperymentu posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*), w której ostatnią odbytą wizytę traktuje się jako końcową.

Skuteczność leczenia była tym wyższa, im wyższy był odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę BCVA. 15 literowa poprawa ostrości widzenia odpowiadała klinicznie istotnej zmianie odpowiadającej 3 liniom na tablicy Snellena.

Dostępne dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 15 -literowa poprawa BCVA w 12, 24 i 36/39 miesiącu względem wartości wyjściowych wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (*MEAD-010*, *MEAD-011*)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
12 miesięcy						
<i>MEAD-010 (II A)</i>	DEX	163	22* (13,5**)	1,56 (0,78; 3,13)	-	wysoka
	SHAM	165	15* (9,1**)			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
MEAD-011 (II A)	DEX	188	24* (12,8**)	1,36 (0,71; 2,60)	-	wysoka
	SHAM	185	18* (9,7**)			

Wynik metaanalizy: Fixed model (Mantel-Haenszel)				
OR	LCI	UCI	P-VALUE	
1,449	0,902	2,327	0,125	

Test heterogeniczności	
Cochran Q	0,082
Cochran Q p-value	0,774
I ²	0,0%

24 miesiące	
-------------	--

MEAD-010 (II A)	DEX	163	23* (14,1**)	1,34 (0,69; 2,59)	-	wysoka
	SHAM	165	18* (10,9**)			

MEAD-011 (II A)	DEX	188	34* (18,1**)	1,93 (1,06; 3,52)	13 (7; 144)	wysoka
	SHAM	185	19* (10,3**)			

Wynik metaanalizy: Fixed model (Mantel-Haenszel)				
OR	LCI	UCI	P-VALUE	NNT (95% CI)
1,638	1,052	2,552	0,029	18 (10; 158)

Test heterogeniczności	
Cochran Q	0,635
Cochran Q p-value	0,425
I ²	0,0%

36/39 miesięcy	
----------------	--

MEAD-010 (II A),	DEX	351	78* (22,2)	2,10 (1,39; 3,16)	10 (7; 22)	wysoka
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	42* (12,0)			

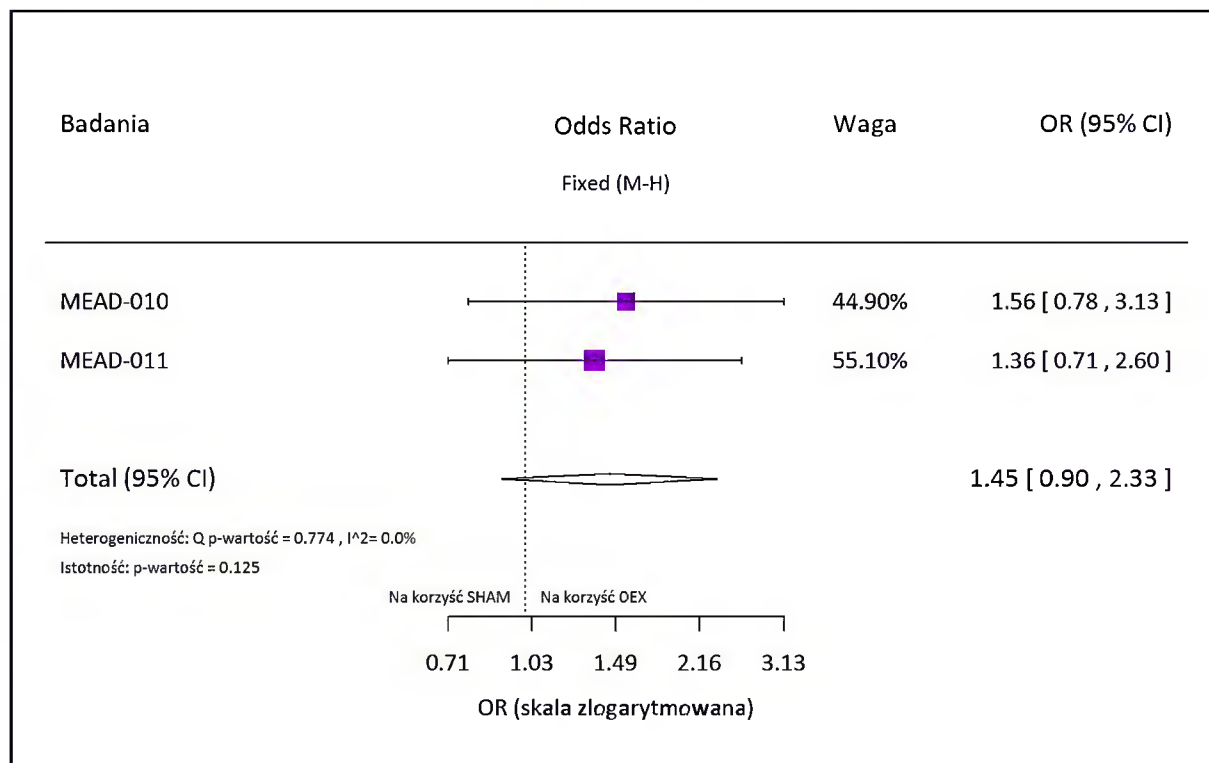
*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Dane zaczerpnięte z rejestru ClinicalTrials.gov [21, 22], zgodnie z danymi odczytanymi z wykresu za pomocą programu TechDig [18]

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy ostrości widzenia o ≥ 15 liter ETDRS w 1, 2 i 3 roku badania lub na końcu badania (39 miesięcy) względem wartości wyjściowych był wyższy w grupie pacjentów otrzymujących DEX niż w grupie otrzymującej iniekcje pozorowane (SHAM).

Poniżej przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których odnotowano poprawę BCVA ≥ 15 liter ETDRS w okresie 12 miesięcy dla porównania DEX vs SHAM przeprowadzoną na podstawie danych z rejestru *ClinicalTrials.gov* [21, 22].

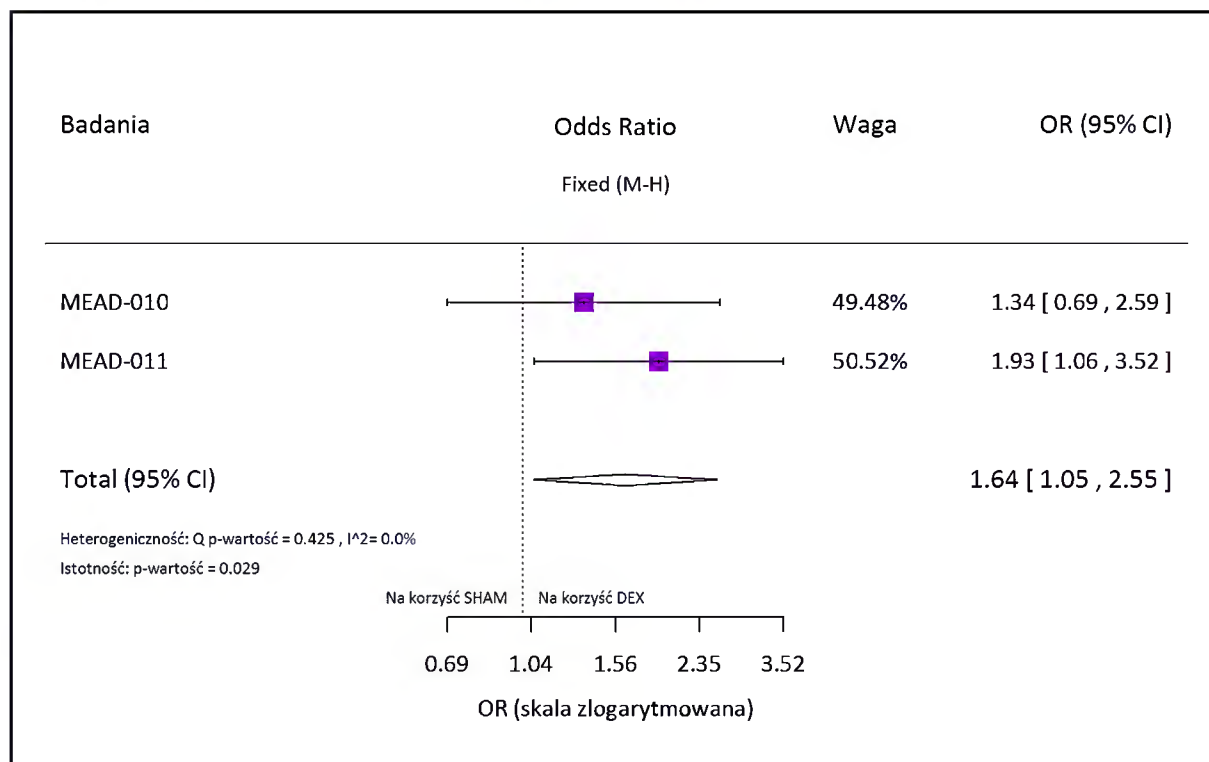
Wykres 1. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których w okresie 12 miesięcy wystąpiła poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowych; DEX VS SHAM (MEAD-010, MEAD-011)



Obliczony w wyniku metaanalizy ilorzaz szans wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowych wynosi 1,45 (95% CI: 0,90; 2,33) dla 12 m-cy. Wynik nie wykazuje znamienności ($p=0,125$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Poniżej przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których odnotowano poprawę BCVA ≥ 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowych w okresie 24 miesięcy dla porównania DEX vs SHAM przeprowadzoną na podstawie danych z rejestru *ClinicalTrials.gov* [21, 22].

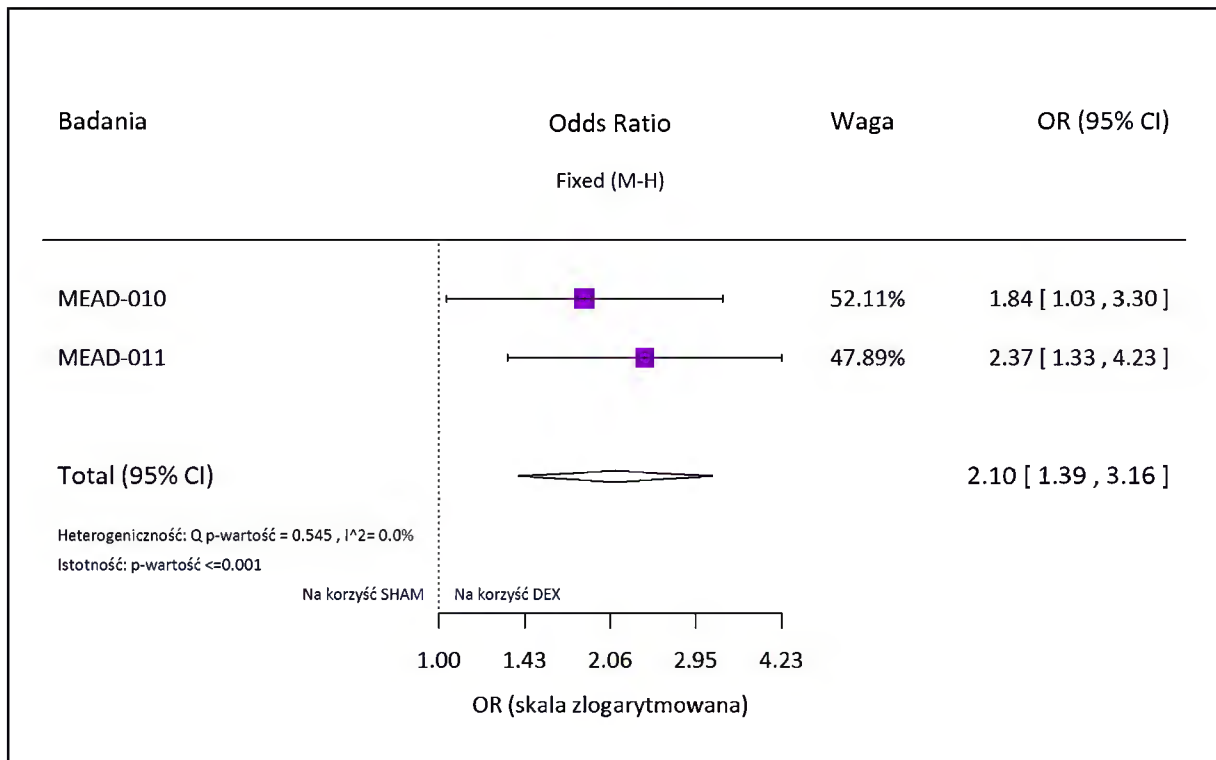
Wykres 2. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których w okresie 24 miesięcy wystąpiła poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowych; DEX VS SHAM (MEAD-010, MEAD-011)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowych wynosi 1,64 (95% CI: 1,05; 2,56) dla 24 m-cy, co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (DEX) jest 1,64 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (SHAM) . Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (DEX) ($p=0,029$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [18 (95% CI: 10; 156)] wskazuje na brak istotności klinicznej obserwowanej różnicy.

Poniżej przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których odnotowano poprawę BCVA ≥ 15 liter ETDRS w okresie 39 miesięcy dla porównania DEX vs SHAM przeprowadzoną na podstawie danych z rejestru *ClinicalTrials.gov* [21, 22].

Wykres 3. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których w okresie 39 miesięcy wystąpiła poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowych; DEX VS SHAM (MEAD-010, MEAD-011)



Obliczony iloraz szans wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowych wynosi 2,10 (95% CI: 1,39; 3,16) dla 36/39 m-cy, zatem oznacza, iż szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie DEX jest 2,1 razy wyższa od tej szansy w grupie kontrolnej dla 36/39-miesięcznego okresu obserwacji. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy leczonej deksametazonem ($p \leq 0,001$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [10 (95% CI: 7; 22)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy i oznacza, iż należy leczyć dodatkowo 10 pacjentów deksametazonem, zamiast iniekcją pozorowaną, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek poprawy BCVA o co najmniej 15 liter.

Dodatkowo, poniżej zaprezentowano dane dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych z badań MEAD dla analizowanego punktu końcowego w okresie obserwacji równym 36/39 miesięcy (koniec badania).

Tabela 11. Liczby i odsetki pacjentów wcześniej leczonych, u których wystąpiła ≥ 15 -literowa poprawa BCVA w 36/39 miesiącu względem wartości wyjściowych wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Wcześniej leczeni ogółem						
MEAD-010 (II A),	DEX	247	53* (21,5)**	2,19 (1,34; 3,57)	10 (6; 26)	średnia#
MEAD-011 (II A)	SHAM	261	29* (11,1)**			
Wcześniejsza fotokoagulacja laserowa						
MEAD-010 (II A),	DEX	231	49* (21,2)**	1,99 (1,21; 3,28)	11 (7; 39)	średnia#
MEAD-011 (II A)	SHAM	243	29* (11,9)**			

#subpopulacja pacjentów wcześniej leczonych;
 *Obliczono na podstawie dostępnych danych;
 **Dane z publikacji Augustin 2015 [20]

Obliczony dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych ogółem iloraz szans wystąpienia poprawy BCVA o conajmniej 15 liter ETDRS wynosi 2,19 (95% CI: 1,34; 3,57) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy leczonej deksametazonem w porównaniu do grupy kontrolnej. Oznacza to, iż szansa wystąpienia takiej istotnej klinicznie poprawy BCVA w grupie DEX jest 2,19 razy wyższa od tej szansy w grupie SHAM. Oszacowany parametr NNT wynosi 10 (95% CI: 6; 26).

Rozpatrując populację pacjentów, u których zastosowano wcześniej fotokoagulację laserową obliczony iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy BCVA wykazł znamienność statystyczną (OR = 1,99 (95% CI: 1,21; 3,28)), co oznacza, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonych DEX jest 1,99 razy wyższa od tej szansy w grupie kontrolnej. Oszacowany parametr NNT wyniósł 11 (95% CI: 7; 39) dla pacjentów wcześniej poddanych fotokoagulacji.

3.6.1.2. Poprawa BCVA (*best corrected visual acuity*) ≥ 10 liter ETDRS

W badaniach MEAD-010 i MEAD-011 oceniano również poprawę BCVA ≥ 10 liter ETDRS definiowaną jako:

- poprawa najlepszej skorygowanej ostrości widzenia o co najmniej 10 liter ETDRS uzyskana w 12, 24 m-cu i na końcu badania (36/39 miesiąc) względem wartości wyjściowych w badanym oku.

W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy eksperymentu posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*), w której ostatnią odbytą wizytę traktuje się jako końcową.

Skuteczność leczenia była tym wyższa, im wyższy był odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę BCVA. 10-literowa poprawa ostrości widzenia odpowiadała klinicznie istotnej zmianie odpowiadającej 2 liniom na tablicy Snellena.

Dostępne dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS w 12, 24 i 36/39 miesiącu względem wartości wyjściowych wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
12 miesiąc						
MEAD-010 (II A), MEAD-011 (II A)	DEX	351	██████████	██████████	██████████	wysoka
	SHAM	350	██████████			
24 miesiąc						
MEAD-010 (II A), MEAD-011 (II A)	DEX	351	██████████	██████████	██████████	wysoka
	SHAM	350	██████████			
36/39 miesiąc						
MEAD-010 (II A), MEAD-011 (II A)	DEX	351	██████████	██████████	██████████	wysoka
	SHAM	350	██████████			

*Dane zaczerpnięte z raportu SMS-HTA 2014;
 **Obliczono na podstawie dostępnych danych;
 ***Dane z CSR-ów

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy ostrości widzenia ≥ 10 liter ETDRS w 1, 2 i 3 roku badania lub na końcu badania (39 miesiąc) względem wartości wyjściowych był znacznie wyższy w grupie pacjentów otrzymujących DEX niż w grupie otrzymującej iniekcje pozorowane (SHAM). Obliczone ilorazy szans wystąpienia tego punktu końcowego dla 12, 24 i 36/39 m-cy wyniosły odpowiednio ██████████ i dla wszystkich analizowanych punktów czasowych wykazały znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (DEX) w porównaniu z SHAM. Zatem szansa wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 10 liter ETDRS w grupie eksperymentalnej jest ██████████ razy wyższa od tej szansy w grupie kontrolnej odpowiednio dla 12, 24 i 36/39 miesięcy. Obliczone dla tych kolejnych okresów parametry NNT wyniosły odpowiednio ██████████ i oznaczają, iż odpowiednio dla okresów leczenia i obserwacji równych 1, 2 i 3 lata należy leczyć ██████████ pacjentów deksametazonem zamiast kontrolą (SHAM), aby uzyskać jedną dodatkową poprawę BCVA o co najmniej 10 liter ETDRS (wynik znamienny klinicznie). Otrzymane wyniki dla 12 i 36/39 miesiąca wykazały znamienność kliniczną.

3.6.1.3. Czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS

Autorzy Boyer 2014 przedstawiają krzywe Kaplana-Meiera dotyczące oszacowania czasu do wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS względem *baseline*. Na podstawie krzywych przeżycia potwierdzono znacząco krótszy czas do wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS w grupie DEX w porównaniu do grupy SHAM ($p < 0,001$).

Poniżej w tabeli zebrano szczegółowe dane odnośnie 10 percentyla dla czasu do wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowej.

Tabela 13. 10 percentyl dla czasu do wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS do 36/39 miesiąca względem wartości wyjściowych w badanym oku; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	Czas do wystąpienia poprawy BCVA (10 percentyl) [dni]*	GRADE
MEAD-010 (II A)*	DEX	163	50	wysoka
	SHAM	165	150	
MEAD-011 (II A)*	DEX	188	50	wysoka
	SHAM	185	186	

*Dane zaczerpnięte z rejestru *ClinicalTrials.gov* (NCT00168389 i NCT00168337) [21, 22]

Na podstawie powyższej tabeli widoczne jest wcześniejsze uzyskanie klinicznie istotnej poprawy BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS u pacjentów leczonych deksametazonem (po 50 dniach) w porównaniu do pacjentów z iniekcją pozorowaną, u których obserwowano tę poprawę ostrości widzenia po 150 – 186 dniu.

Ponadto autorzy stwierdzili, iż znamienne statystycznie różnice w odsetkach pacjentów z poprawą BCVA ≥ 15 liter ETDRS pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi były już obserwowane w 21 dniu ($p < 0,003$).

Dane zaprezentowane dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych w badaniach MEAD również wskazują na to, że znacząco wcześniej obserwowano istotną poprawę BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS względem baseline w grupie DEX względem SHAM/OBS ($p < 0,001$). Czas do wystąpienia odpowiedzi (10 percentyl) wynosi 41 dni dla grupy DEX vs 184 dni dla grupy SHAM.

3.6.1.4. Ostrość wzroku

Oceny ostrości wzroku w badaniach MEAD-010 i MEAD-011 dokonano w oparciu o następujące punkty końcowe:

- uśredniona zmiana BCVA podczas trwania badania względem wartości wyjściowych (metodą AUC – pole pod krzywą);
- średnia zmiana BCVA w 12, 24 i 39 miesiącu względem wartości wyjściowych (LOCF);
- odsetek pacjentów z BCVA $\geq 20/40$ (LOCF) - 12, 24 i 36 miesiąc.

Autorzy publikacji Boyer 2014 przedstawiają dane odnośnie uśrednionej zmiany BCVA względem wartości wyjściowych podczas trwania badania (do 39 miesięcy), które zestawiono w poniższej tabeli. Dodatkowo w publikacji Augustin 2015 przedstawiono dane dla tego punktu końcowego w populacji pacjentów wcześniej leczonych.

Tabela 14. Uśredniona zmiana BCVA w czasie trwania badania względem wartości wyjściowych (39 miesięcy) wraz z obliczoną różnicą średnich zmian BCVA; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	średnia zmiana BCVA* (SD), liczba liter ETDRS	MD (95% CI)	GRADE
ITT					
MEAD-010 (II A),	DEX	351	3,5 (8,4)	1,50 (0,29; 2,71)	wysoka
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	2,0 (8,0)		

Wcześniej leczeni ogółem					
<i>MEAD-010 (II A)</i>	DEX	247	3,2 (8,7)**	1,70 (0,28; 3,12)	średnia#
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	261	1,5 (7,5)**		
Wcześniejsza fotokoagulacja laserowa					
<i>MEAD-010 (II A)</i>	DEX	231	3,1 (8,7)**	1,50 (0,03; 2,97)	średnia#
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	243	1,6 (7,5)**		

*Uśredniona wartość metodą AUC dla zmiany BCVA względem wartości wyjściowej dla 39 miesięcy trwania próby;

#subpopulacja pacjentów wcześniej leczonych (ogółem, laser, anty-VEGF, TRI);

**Dane z publikacji Augustin 2015 [20]

Na podstawie wyników przedstawionych powyżej analiza wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami DEX vs SHAM dla uśrednionej zmiany BCVA względem baseline we wszystkich populacjach (ITT, leczonych wcześniej ogółem i leczonych wcześniej laseroterapią) w czasie 39 miesięcy badania.

Obliczona różnica średnich zmian dla populacji ITT wynosi 1,5 (95% CI: 0,29; 2,71) i stanowi wynik istotny nie tylko statystycznie ($p=0,015$), ale również klinicznie. Obliczone różnice średnich zmian dla subpopulacji wcześniej leczonych ogółem i poddanych wcześniej fotokoagulacji laserowej wynoszą odpowiednio: 1,70 (95% CI: 0,28; 3,12) i 1,50 (95% CI: 0,03; 2,97) i wykazują istotność statystyczną na korzyść terapii doszkliskowej deksametazonem w porównaniu z iniekcją pozorowaną.

Poniżej zestawiono wyniki dla średniej zmiany BCVA w 12, 24 i 39 miesiącu względem wartości wyjściowych przy zaimplementowaniu brakujących danych metodą LOCF.

Tabela 15. Średnia zmiana wraz z obliczoną różnicą średnich zmian BCVA w 12, 24 i 39 miesiącu względem wartości wyjściowych (LOCF); DEX vs SHAM (*MEAD-010*, *MEAD-011*)

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana BCVA* (SE) [liczba liter ETDRS]	MD (95% CI)	GRADE
12 miesięcy					
<i>MEAD-010 (II A)</i>	DEX	351	2,49 (0,63)**	1,60 (-0,16; 3,36)	wysoka
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	0,89 (0,64)**		
24 miesiące					
<i>MEAD-010 (II A)</i>	DEX	351	0,09 (0,85)**	-0,22 (-2,39; 1,95)	wysoka
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	0,31 (0,71)**		
39 miesięcy					
<i>MEAD-010 (II A)</i>	DEX	351	2,60 (0,83)**	2,19 (0,01; 4,37)	wysoka
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	0,41 (0,74)**		

*Względem wartości wyjściowych

**Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

Na podstawie danych zestawionych w powyższej tabeli średni wzrost ostrości wzroku względem wartości wyjściowych jest większy w grupie DEX dl 12 i 39 miesięcy leczenia i obserwacji. Otrzymana różnica średnich zmian BCVA oceniana w 39 miesiącu wynosi 2,19 (95% CI: 0,01; 4,37) i jest istotna statystycznie i klinicznie na korzyść ramienia stosującego iniekcje doszkliskowe deksametazonu w porównaniu z iniekcjami pozorowanymi. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla pozostałych okresów obserwacji (12 i 24 miesięcy). W 24 miesiącu odnotowano jedynie niewielki wzrost ostrości widzenia w grupie DEX (0,09 liter ETDRS) w porównaniu z grupą SHAM (0,31 liter ETDRS), co było spowodowane rozwojem zaćmy u pacjentów z iniekcjami doszkliskowymi DEX. Wykonano dodatkową analizę dla pacjentów z pseudofakcją, u których nie może rozwinąć się zaćma i wykazano na tej podstawie, iż BCVA w grupie leczonych deksametazonem utrzymuje się na stabilnym poziomie istotnie wyższym niż w grupie SHAM ($p \leq 0,046$).

Dodatkowo poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których BCVA $\geq 20/40$ (na tablicach Snellena) w 12, 24 i 39 miesiącu.

Tabela 16. Liczby i odsetki pacjentów, u których BCVA $\geq 20/40$ (Snellen) w 12, 24 i 39 miesiącu wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
12 miesięcy						
<i>MEAD-010 (II A),</i>	DEX	351	96* (27,4**)	1,36 (0,96; 1,92)	-	wysoka
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	76* (21,7**)			
24 miesiące						
<i>MEAD-010 (II A),</i>	DEX	351	79* (22,5**)	1,20 (0,84; 1,73)	-	wysoka
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	68* (19,4**)			
39 miesięcy						
<i>MEAD-010 (II A),</i>	DEX	351	101* (28,8**)	1,48 (1,05; 2,09)	14 (8; 106)	wysoka
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	75* (21,4**)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Dane odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig*

Z powyższej tabeli wynika, iż w każdym z ocenianych okresów obserwacji wyższe odsetki pacjentów leczonych deksametazonem miały ostrość wzroku co najmniej 20/40 na tablicach Snellena w porównaniu do grupy kontrolnej (SHAM). W najdłuższym okresie obserwacji (czas trwania badania) obliczony iloraz szans wystąpienia tego pozytywnego punktu końcowego wyniósł 1,48 (95% CI: 1,05; 2,09) i wykazał znamienność statystyczną. Zatem szansa wystąpienia ostrości wzroku co najmniej 20/40 wg Snellena w grupie DEX jest 1,48 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Obliczony parametr NNT wynosi 14 (95% CI: 8; 106) i nie wykazuje znamienności klinicznej wyniku.

3.6.1.5. Redukcja centralnej grubości siatkówki

W badaniach MEAD-010 i MEAD-011 analizowano również redukcję centralnej grubości siatkówki, jako uśrednioną zmianę CRT (*central retinal thickness*) względem wartości wyjściowej podczas trwania badania na podstawie wyników OCT (optycznej koherentnej tomografii). Dodatkowo w publikacji *Danis 2015* odnaleziono

wykres dla danych „pooled” z MEAD-010 i MEAD-011, na podstawie którego odczytano dane dla średniej redukcji CRT względem wartości wyjściowych dla okresów 12 i 24 miesiące. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 17. Średnia zmiana CRT w czasie trwania badania względem wartości wyjściowych (12, 24, 36/39 miesięcy) z obliczoną różnicą średnich zmian CRT; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana CRT* (SD) [μ m]	MD (95% CI)	GRADE
12 miesięcy					
<i>MEAD-010 (II A),</i>	DEX	351	-78,8**	-45,5 (bd)	średnia#
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	-33,3**		
24 miesiące					
<i>MEAD-010 (II A),</i>	DEX	351	-100,3**	-42,2 (bd)	średnia#
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	-58,1**		
36/39 miesięcy					
<i>MEAD-010 (II A),</i>	DEX	348	-117,3 (208,1)***	-55,20 (-84,22; -26,18)	wysoka##
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	342	-62,1 (180,1)***		
(metoda AUC) średnia zmiana w czasie trwania badania					
<i>MEAD-010 (II A),</i>	DEX	348***	-111,6 (134,1)	-69,70 (-88,40; -51,00)	wysoka##
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	342***	-41,9 (116,0)		

*Uśredniona wartość metodą AUC dla zmiany CRT względem wartości wyjściowej dla 39 miesięcy trwania próby;

**Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig z publikacji *Danis 2015* [19];

***Dane z publikacji *Danis 2015* [19];

#brak danych dla SD cz SE uniemożliwia przeprowadzenie dalszych obliczeń dla MD;

##nie zachowana analiza ITT

Z danych przedstawionych powyżej można wnioskować, iż deksametazon podawany doszkliskowo powoduje znacznie większą redukcję centralnej grubości siatkówki w porównaniu do kontroli. Dla 12 miesięcy leczenia obserwowano prawie 2,5-krotnie większą redukcję CRT w grupie DEX w porównaniu do SHAM. W okresie 24 miesięcy redukcja CRT w grupie DEX była 1,7 razy wyższa niż w grupie kontrolnej, a w 36 miesiącu 2,7 razy wyższa. Obliczona różnica średnich zmian CRT dla okresu trwania całego badania (3 lata) względem wartości wyjściowych wykazała znamienność statystyczną na korzyść grupy leczonej deksametazonem (DEX) w porównaniu do grupy kontrolnej (SHAM) i wyniosła -69,70 (95% CI: -88,26; -51,14). Otrzymany wynik MD różnicy pomiędzy grupami jest znamienny klinicznie. Poniżej zaprezentowano dodatkowo dane CRT (obliczone metodą AUC) dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych ogółem i wcześniej poddanych laseroterapii w całym okresie obserwacji.

Tabela 18. Uśredniona zmiana CRT w czasie trwania badania względem wartości wyjściowych z obliczoną różnicą średnich zmian CRT – subpopulacja wcześniej leczonych; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana CRT* (SD) [μm]	MD (95% CI)	GRADE
Wcześniej leczeni ogółem					
MEAD-010 (II A),	DEX	247	-126 (131)**	-87 (-109; -65)	średnia#
MEAD-011 (II A)	SHAM	261	-39 (121)**		
Wcześniejsza fotokoagulacja laserowa					
MEAD-010 (II A),	DEX	231	-123 (130)**	-84 (-107; -61)	średnia#
MEAD-011 (II A)	SHAM	243	-39 (121)**		

*Uśredniona wartość metodą AUC dla zmiany CRT względem wartości wyjściowej dla 39 miesięcy trwania próby;

**Dane z publikacji Augustin 2015 [20];

#dane dla subpopulacji wcześniej leczonych; nie zachowana ITT

Obliczona różnica średnich zmian CRT względem baseline dla subpopulacji wcześniej leczonych ogółem dla porównania DEX vs SHAM wynosi -87 (95% CI: -109; -65) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji. Podobnie dla subpopulacji pacjentów poddanych wcześniej fotokoagulacji laserowej obliczona różnica średnich zmian CRT względem wartości wyjściowych wynosi -84 (95% CI: -107; -61) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść DEX.

3.6.1.6. Jakość życia (NEI VFQ-25)

W badaniach MEAD-010 i MEAD-011 oceniano także jakość życia pacjentów na podstawie kwestionariusza NEI-VFQ-25 (dane z raportu HTA-SMC). Wyniki przedstawiono jako średnie zmiany liczby punktów NEI VFQ-25 podczas trwania badania względem wartości wyjściowych (metoda AUC) dla punktacji ogółem oraz dla poszczególnych podskali (widzenie ogólne, trudności w widzeniu z bliska, trudności w widzeniu z daleka, stan zdrowia psychicznego). Ponadto w raporcie HTA SMC przedstawiono także liczby i odsetki pacjentów, u których dla ocenianej podskali odnotowano co najmniej 10 punktową poprawę jakości życia wg NEI VFQ-25 w 36 miesiącu względem baseline. Szczegółowe dane odnośnie średniej zmiany liczby punktów NEI VFQ-25 względem wartości wyjściowych zaprezentowano poniżej w tabeli.

Tabela 19. Uśredniona zmiana liczby punktów NEI VFQ-25 w czasie trwania badania (AUC) względem wartości wyjściowych (39 miesięcy) z obliczoną różnicą średnich zmian; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana NEI VFQ-25* (SD)	MD (95% CI)	GRADE
Wcześniej leczeni ogółem					
MEAD-010 (II A),	DEX	247	-126 (131)**	-87 (-109; -65)	średnia#
MEAD-011 (II A)	SHAM	261	-39 (121)**		
Wcześniejsza fotokoagulacja laserowa					
MEAD-010 (II A),	DEX	231	-123 (130)**	-84 (-107; -61)	średnia#
MEAD-011 (II A)	SHAM	243	-39 (121)**		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*Uśredniona wartość metodą AUC dla zmiany liczby punktów NEI VFQ-25 względem wartości wyjściowej dla 39 miesięcy trwania próby;

**Dane z raportu SMC-HTA 2014 [data on file];

#brak danych odnośnie SD czy SE, jedynie p, na podstawie którego obliczono MD

[REDACTED]

Poniżej zestawiono dane odnośnie liczby i odsetków pacjentów, u których w poszczególnych podskalach uzyskano co najmniej 10-punktową poprawę jakości życia (istotna różnica) w 36 miesiącu względem wartości wyjściowych.

Tabela 20. Liczby i odsetki pacjentów z co najmniej 10-punktową poprawą jakości życia ocenianą wg kwestionariusza NEI VFQ-25 w 36 m-cu względem wartości wyjściowych z obliczonym ilorazem szans; DEX vs 5HAM (MEAD-010, MEAD-011)

		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					

Tabela 21. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906) – 6 miesięcy.

Punkt końcowy	MEAD-010 i MEAD-011 (II A)		NCT00035906 (II A)	
	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa najlepszej skorygowanej ostrości widzenia o co najmniej 15 liter ETDRS w 6 miesiącu badania względem wartości wyjściowych (LOCF) – populacja ITT	n (%), OR (95% CI)	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS w 6 miesiącu badania względem wartości wyjściowych (LOCF) – populacja ITT	n (%), OR (95% CI)
Poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS	-	-	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o co najmniej 10 liter ETDRS w 6 miesiącu badania względem wartości wyjściowych (LOCF) – populacja ITT	n (%), OR (95% CI)
Ostrość wzroku	Średnia zmiana BCVA w 6 miesiącu względem wartości wyjściowych (LOCF) – populacja ITT	Średnia zmiana (SD); MD (95% CI)	-	-
Redukcja centralnej grubości siatkówki	Liczba i odsetek pacjentów z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) $\geq 20/40$ (LOCF) - 6 miesiąc – populacja ITT	n (%), OR (95% CI)	-	-
	Średnia zmiana grubości siatkówki w polu centralnym (<i>retinal thickness in central subfield</i>) pomiaru OCT w 6 miesiącu względem wartości wyjściowych oraz – populacja ITT.	Średnia zmiana (SD); MD (95% CI)	-	-

Analizę skuteczności dla krótkiego okresu obserwacji przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich zrandomizowanych do badań pacjentów (populacja ITT – *intention-to-treat*). Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

3.6.2.1. Poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS

Z wykresów przedstawionych w publikacji Boyer 2014 (badania MEAD-010 i MEAD-011) możliwe było odczytanie danych dla 6 miesięcy, które porównano z danymi przedstawionymi w rejestrze *ClinicalTrials.gov* i dokonano agregacji wyników z wynikami przedstawionymi w badaniu NCT00035906 dla krótkiego okresu obserwacji (odczytanymi z wykresu). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 15 -literowa poprawa BCVA w 6 miesiącu względem wartości wyjściowych wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
6 miesięcy						
MEAD-010 (II A)	DEX	163	23* (14,1**)	1,92 (0,94; 3,94)	-	wysoka
	SHAM	165	13* (7,9**)			
MEAD-011 (II A)	DEX	188	16* (8,5**)	2,78 (1,06; 7,26)	19 (10; 245)	wysoka
	SHAM	185	6* (3,2**)			
NCT00035906 (II A)	DEX	57	8 (13,6***)	2,16 (0,61; 7,64)	-	wysoka
	OB5	57	4 (6,5***)			
Wynik metaanalizy: Fixed model (Mantel-Haenszel)						
	OR	LCI	UCI	P-VALUE	NNT (95% CI)	
	2,198	1,305	3,703	0,003	17 (11; 48)	
Test heterogeniczności						
	Cochran Q			0,362		
	Cochran Q p-value			0,834		
	I ²			0,0%		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

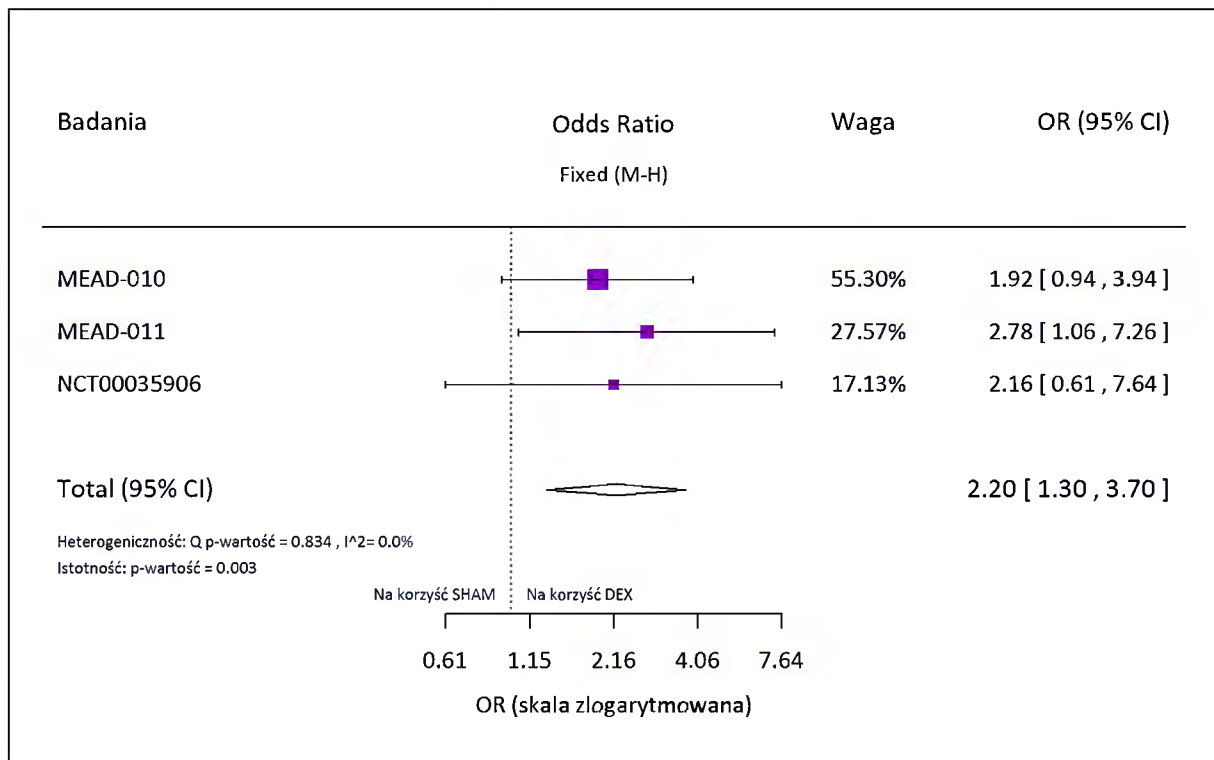
**Dane z rejestru *ClinicalTrials.gov* [21, 22]

***Dane odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig*

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż we wszystkich analizowanych badaniach odnotowano wyższe odsetki pacjentów leczonych DEX w porównaniu do grupy kontrolnej (SHAM), u których w okresie 6 miesięcy wystąpiła poprawa BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS.

Poniżej przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których odnotowano klinicznie istotną poprawę BCVA dla porównania DEX vs SHAM w okresie 6 miesięcy.

Wykres 4. Metaanaliza liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowych w okresie 6 miesięcy; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowej w 6-miesięcznym okresie obserwacji wynosi 2,20 (95% CI: 1,30; 3,70), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (DEX) jest 2,2 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (SHAM). Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść deksametazonu ($p=0,003$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [17 (95% CI: 11; 48)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

3.6.2.2. Poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS

Jedynie z próby klinicznej NCT00035906 możliwe było odczytanie danych z wykresu dla 6 miesięcy. Odczytane dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 10 -literowa poprawa BCVA w 6 miesiącu względem wartości wyjściowych wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (NCT00035906)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
6 miesięcy						
NCT00035906 (II A)	DEX	57	19* (33,1**)	1,69 (0,74; 3,87)	-	wysoka
	OBS	57	13* (22,6**)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

Choć wyższe odsetki pacjentów w grupie DEX w okresie 6 miesięcy osiągnęły poprawę BCVA o co najmniej 10 liter ETDRS w porównaniu z grupą kontrolną z iniekcją pozorowaną, obliczony iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego nie wykazuje znamienności statystycznej (OR = 1,69 (95% CI: 0,74; 3,87)).

3.6.2.3. Ostrość wzroku

Oceny ostrości wzroku dla krótkiego okresu obserwacji dokonano w badaniach MEAD-010 i MEAD-011 w oparciu o następujące punkty końcowe:

- średnia zmiana BCVA w 6 miesiącu względem wartości wyjściowych (LOCF);
- odsetek pacjentów z BCVA $\geq 20/40$ (LOCF) - 6 miesiąc.

Poniżej zestawiono wyniki dla średniej zmiany BCVA w 6 miesiącu względem wartości wyjściowych przy zaimplementowaniu brakujących danych z LOCF.

Tabela 24. Średnia zmiana wraz z obliczoną różnicą średnich zmian BCVA w 6 miesiącu względem wartości wyjściowych (LOCF); DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana BCVA* (SE) [liczba liter ETDRS]	MD (95% CI)	GRADE
MEAD-010 (II A),	DEX	351	4,1 (0,46)**	2,60 (1,27; 3,93)	wysoka
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	1,5 (0,50)**		

*Względem wartości wyjściowych

**Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

Na podstawie danych zestawionych w powyższej tabeli średnia zmiana ostrości widzenia względem baseline wyrażona liczbą liter ETDRS jest większa w grupie stosujących doszkliskowo deksametazon w porównaniu z grupą kontrolną z iniekcjami pozorowanymi. Obliczona różnica średnich zmian BCVA w krótkim okresie obserwacji dla porównania DEX vs SHAM wynosi 2,60 (95% CI: 1,27; 3,93) i jest istotna statystycznie i klinicznie na korzyść grupy leczonej ocenianą interwencją (DEX).

Dodatkowo poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których BCVA $\geq 20/40$ (na tablicach Snellena) w 6 miesiącu.

Tabela 25. Liczby i odsetki pacjentów, u których BCVA $\geq 20/40$ (Snellen) w 6 miesiącu wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
MEAD-010 (II A),	DEX	351	83* (23,6**)	1,38 (0,96; 2,00)	-	wysoka
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	64* (18,3**)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

Z powyższej tabeli wynika, iż BCVA $\geq 20/40$ odnotowano u większego odsetka pacjentów leczonych DEX w porównaniu do grupy SHAM w okresie 6 miesięcy obserwacji i leczenia. Obliczony iloraz szans wystąpienia analizowanego punktu końcowego wynosi 1,38 (95% CI: 0,96; 2,00) lecz nie wykazuje znamienności statystycznej.

3.6.2.4. Redukcja centralnej grubości siatkówki

W badaniu NCT00035906 oceniano redukcję centralnej grubości siatkówki jedynie w 90 dniu badania (3 miesiące), co stanowi zbyt krótki okres obserwacji nie będący przedmiotem niniejszej analizy. W próbach MEAD-010 i MEAD-011 oceniano redukcję CRT w 6 miesiącu obserwacji i leczenia. Dane zostały odczytane z wykresu zaprezentowanego w publikacji Danis 2015. Szczegółowe informacje zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Średnia zmiana CRT oceniana w krótkim okresie obserwacji względem wartości wyjściowych (6 miesięcy) z obliczoną różnicą średnich zmian CRT; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana CRT* (SD) [μ m]	MD (95% CI)	GRADE
6 miesięcy					
MEAD-010 (II A),	DEX	351	-63,7**	-39,2 (bd)	średnia#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	-24,5**		

#Brak danych dla SD czy SE zatem brak możliwości przeoprowadzenia dalszych obliczeń dla MD;

*względem wartości wyjściowych;

**Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig z publikacji Danis 2015 [19].

W badaniach MEAD-010 i MEAD-011 dla 6-miesięcznego okresu obserwacji udało się wyekstrahować dane dla średniej zmiany (redukcji) centralnej grubości siatkówki (CRT), która w grupie DEX była większa w porównaniu do grupy kontrolnej, co świadczy o większej skuteczności analizowanej interwencji. Różnica średnich zmian pomiędzy analizowanymi ramionami w ocenie redukcji CRT wynosi -39,2 i przemawia na korzyść grupy stosującej doszkliskowo DEX. Jednak dane zaprezentowane w raporcie SMC nie pozwalają na przeprowadzenia dalszych obliczeń, na których podstawie można byłoby wnioskować o przewadze statystycznej wyniku na korzyść analizowanej interwencji.

3.7. Bezpieczeństwo

W niniejszym rozdziale oddzielnie przedstawiono bezpieczeństwo terapii oceniane dla długiego okresu obserwacji (12 miesięcy, 24 miesiące i 36 miesięcy) – badania MEAD-010 i MEAD-011 oraz dla krótkiego okresu obserwacji (6 miesięcy) – badania MEAD-010, MEAD-011 i NCT00035906.

3.7.1. Długi okres obserwacji – MEAD-010 i MEAD-011

Biorąc pod uwagę dostępność danych w materiałach źródłowych, analizowano następujące punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa dla długiego okresu obserwacji (12, 24 i 36/39 m-cy):

- przerwanie badania ogółem (12, 24 i 36/39 m-c);
- przerwanie badania z powodu AEs i z powodu braku skuteczności (36/39 m-c);
- zdarzenia niepożądane ogółem (36/39 m-c);
- oczne zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- parametry dotyczące IOP;
- zaćma (36/39 m-cy);
- zgony.

Opublikowane wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania deksametazonu przedstawiono poniżej. W ocenie uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badań MEAD oraz przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (populacja *safety*): DEX (n=347 pts) i SHAM (n=350 pts), z wyjątkiem oceny przerwania badania przez pacjentów, gdzie analiza ITT została zachowana.

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

Dodatkowo, w analizie przedstawiono istotne dane dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych z prób klinicznych MEAD, które zostały wyekstrahowane z publikacji Augustin 2015 – dla całego okresu obserwacji równego 36/39 miesięcy.

3.7.1.1. Przerwanie badania ogółem

W badaniach MEAD-010 i MEAD-011 autorzy oceniają odsetki pacjentów, którzy przerwali badania ogółem w okresie do 39 miesięcy (dla 12, 24 i 36/39 miesięcy).

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące utraty pacjentów z badań ogółem w czasie trwania badań MEAD.

Tabela 27. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przerwali badania ogółem w czasie 12, 24 i 36/39 m-cy wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs 5HAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
12 miesięcy						
MEAD-010 (II A),	DEX	351	59 (16,8)*	0,35 (0,24; 0,49)	5 (4; 8)	wysoka
MEAD-011 (II A)	5HAM	350	129 (36,9)*			
24 miesięcy						
MEAD-010 (II A),	DEX	351	97 (27,6)*	0,38 (0,28; 0,52)	5 (4; 7)	wysoka
MEAD-011 (II A)	5HAM	350	176 (50,3)*			
36/39 miesięcy						
MEAD-010 (II A),	DEX	351	126 (35,9)*	0,43 (0,32; 0,58)	5 (4; 8)	wysoka
MEAD-011 (II A)	5HAM	350	198 (56,6)*			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z powyższych danych wynika, iż odnotowano znacząco wyższe odsetki pacjentów w grupie kontrolnej, którzy przerwali badania w kolejnych okresach obserwacji w porównaniu do grupy stosującej iniekcje dożłkistkowe deksametazonu. Dla 12-miesięcznego okresu leczenia i obserwacji obliczony iloraz szans wystąpienia przerwania badania ogółem wynosi 0,35 (95% CI: 0,24; 0,49) i oznacza, że szansa wystąpienia punktu końcowego w grupie eksperymentalnej (DEX) stanowi 35% tej szansy w grupie SHAM. Dla 24 miesięcy leczenia i obserwacji OR wynosi 0,38 (95% CI: 0,28; 0,52) i oznacza, że szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie DEX stanowi 38% tej szansy w grupie SHAM. Dla końcowego okresu obserwacji badań MEAD iloraz szans wystąpienia przerwania badania ogółem wynosi 0,43 (95% CI: 0,32; 0,58), co znaczy, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie DEX stanowi 43% tej szansy w grupie kontrolnej. Wszystkie powyższe wyniki wskazują na istotność statystyczną na korzyść grupy leczonej deksametazonem. Oszacowane parametry NNT dla 12 i 36/39 miesięcy wynoszą 5 (95% CI: 4; 8), natomiast dla 24 miesięcy NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

Dodatkowo, poniżej przedstawiono dane odnośnie przerwania badania ogółem dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych ogółem.

Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów wcześniej leczonych, którzy przerwali badania ogółem w czasie 36/39 m-cy wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Wcześniej leczeni ogółem						
MEAD-010 (II A),	DEX	247	80* (32,4)**	0,37 (0,26; 0,53)	5 (4; 7)	średnia#
MEAD-011 (II A)	SHAM	261	147* (56,3)**			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Dane z publikacji Augustin 2015 [20];

#subpopulacja wcześniej leczonych; nie zachowana ITT

Z powyższych danych wynika, iż odnotowano znacząco wyższe odsetki pacjentów w grupie kontrolnej, którzy przerwali badanie spośród pacjentów wcześniej leczonych (56,3%) w porównaniu do 32,4% w grupie DEX. Obliczony iloraz szans wystąpienia przerwania badania ogółem wynosi w tej subpopulacji pacjentów wynosi 0,37 (95% CI: 0,26; 0,53) i wykazuje znamienność statystyczną dla grupy leczonej doszkliskowo deksametazonem podobnie jak w populacji ITT. Oznacza, że szansa wystąpienia punktu końcowego w grupie eksperymentalnej (DEX) stanowi 37% tej szansy w grupie SHAM. Oszacowany parametr NNT dla pacjentów wcześniej leczonych wynosi 5 (95% CI: 4; 7).

3.7.1.2. Przerwanie badania z powodu AEs i z powodu braku skuteczności

W badaniach MEAD-010 i MEAD-011 autorzy oceniają odsetki pacjentów, którzy przerwali badania z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs): ocznych i innych niż oczne, a także z powodu braku skuteczności (*lack of efficacy*) w okresie 39 miesięcy.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące utraty pacjentów z badań z powodu AEs, a także z powodu braku skuteczności w całym okresie obserwacji (36/39 m-cy).

Tabela 29. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przerwali badania z powodu AEs i z powodu braku skuteczności w okresie obserwacji 36/39 m-cy wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Z powodu ocznych AEs (oAEs)						
MEAD-010 (II A),	DEX	351	28 (8,0*)	1,04 (0,60; 1,80)	-	wysoka
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	27 (7,7*)			
Z powodu innych niż oczne AEs						
MEAD-010 (II A),	DEX	351	17 (4,8*)	1,43 (0,67; 3,05)	-	wysoka
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	12 (3,4*)			
Z powodu braku skuteczności						
MEAD-010 (II A),	DEX	351	23 (6,6*)	0,22 (0,14; 0,36)	6 (5; 9)	wysoka
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	84 (24,0*)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W przypadku przerwania badania z powodu wystąpienia ocznych AEs obserwowano podobne odsetki pacjentów w obu ramionach terapeutycznych (7,7 – 8%). Obliczony iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego podczas trwania całego badania (do 39 miesięcy) wynosi 1,04 (95% CI: 0,60; 1,80) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Podobnie dla oceny przerwania badania z powodu innych niż oczne AEs otrzymano wynik nieistotny statystycznie (OR = 1,43 (95% CI: 0,67; 3,05)). Jednak w ocenie przerwania badania z powodu braku skuteczności otrzymano znacząco większy odsetek pacjentów w grupie SHAM (24%) w porównaniu do pacjentów leczonych DEX (6,6%). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,22 (95% CI: 0,14; 0,36) i oznacza, że szansa wystąpienia przerwania badania z powodu braku skuteczności w grupie DEX stanowi 22% tej szansy w grupie kontrolnej (SHAM). Wynik jest istotny statystycznie i klinicznie (NNT = 6 (95% CI: 5; 9)) na korzyść pacjentów leczonych deksametazonem doszkliskowo.

Dodatkowo, przedstawiono dane dla powyższych punktów końcowych w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych ogółem.

Tabela 30. Liczby i odsetki pacjentów wcześniej leczonych, którzy przerwali badania z powodu AEs i z powodu braku skuteczności w okresie obserwacji 36/39 m-cy wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Z powodu AEs						
<i>MEAD-010 (II A)</i>	DEX	247	30* (12,1**)	1,11 (0,64; 1,90)	-	średnia#
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	261	29* (11,1**)			
Z powodu braku skuteczności						
<i>MEAD-010 (II A)</i>	DEX	247	14* (5,7**)	0,19 (0,10; 0,34)	6 (5; 8)	średnia#
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	261	64* (24,5**)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Dane z publikacji Augustin 2015 [20];

#subpopulacja wcześniej leczonych; nie zachowana ITT

Wyniki dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych są podobne do wyników w populacji ITT. W przypadku przerwania badania z powodu wystąpienia AEs w subpopulacji pacjentów wcześniej obliczony iloraz szans wynosi 1,11 (95% CI: 0,64; 1,90) i nie wykazuje istotności statystycznej. Natomiast iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu braku skuteczności wynosi 0,19 (95% CI: 0,10; 0,34) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy poddanej terapii doszkliskowej deksametazonem. Oznacza to, że szansa wystąpienia przerwania badania z powodu braku skuteczności w grupie DEX stanowi 19 % tej szansy w grupie kontrolnej. Oszacowany parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 5; 8).

3.7.1.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

W obu badaniach MEAD oceniano odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (AEs) ogółem, (bez uwzględnienia ciężkich AEs) w dowolnym czasie trwania badania. Dane przedstawiono w publikacji Boyer 2014 łącznie dla obu badań.

Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły AEs ogółem w czasie trwania badania (do 3 lat) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
AEs ogółem						
MEAD-010 (II A), MEAD-011 (II A)	DEX	347	333* (96,0)	5,84 (3,22; 10,60)	7 (5; 10)	wysoka#
	SHAM	350	281* (80,3)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;
#populacja *safety*

W czasie trwania badań MEAD odnotowano wyższe odsetki pacjentów w grupie DEX, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (96%) w porównaniu z 80,3% pacjentami, u których stosowano iniekcje pozorowane. Obliczony iloraz szans wystąpienia AEs ogółem dla porównania DEX vs SHAM wynosi 5,84 (95% CI: 3,22; 10,6), co oznacza, iż szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie DEX jest 5,84 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść grupy SHAM. Oszacowany parametr NNH (95% CI) wynosi 7 (5; 10).

Dodatkowo autorzy badania Boyer 2014 wykonali ocenę dla tego punktu końcowego skorelowaną na czas ekspozycji na leczenie (ekspozycja na leczenie w grupie SHAM była ok. 22-24% krótsza z uwagi na wysoką liczbę pacjentów, którzy przegrali badania w czasie pierwszego roku: DEX (853,9 pts-lat), a SHAM (665,5 pts-lat). Zatem autorzy podsumowują, że odsetki pacjentów z AEs ogółem z uwzględnieniem korelacji na czas ekspozycji pacjentów na leczenie są podobne w obu grupach terapeutycznych.

3.7.1.4. Oczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 4\%$ pacjentów

W badaniach MEAD-010 i MEAD-011 autorzy oceniają odsetki pacjentów, u których wystąpiły oczne zdarzenia niepożądane (oAEs) występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w okresie do 39 miesięcy trwania badania. Oczne zdarzenia niepożądane były sklasyfikowane wg MedDRA v 15.0. W niniejszym raporcie z uwagi na dużą liczbę różnych oAEs uwzględniono jedynie te występujące u co najmniej 4% pacjentów w którejkolwiek z grup terapeutycznych w okresie do 39 miesięcy. Autorzy prób klinicznych podkreślają, iż prawie wszystkie AEs, które w ocenie lekarza mogły być związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły w badanym oku.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wystąpienia poszczególnych oAEs u $\geq 4\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup terapeutycznych w czasie trwania badań MEAD.

Tabela 32. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły oczne AEs (oAEs) w czasie trwania badania (do 39 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Zaćma						
MEAD-010 (II A), MEAD-011 (II A)	DEX	347	131 (37,8)	5,64 (3,72; 8,54)	4 (3; 5)	wysoka#
	SHAM	350	34 (9,7)			
Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP)						
MEAD-010 (II A), MEAD-011 (II A)	DEX	347	107 (30,8)	12,56 (6,76; 23,33)	4 (4; 5)	wysoka#
	SHAM	350	12 (3,4)			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Wylew spojówkowy						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	73 (21,0)	1,81 (1,20; 2,71)	13 (8; 38)	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	45 (12,9)			
Zaćma podtorebkowa						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	41 (11,8)	3,77 (1,95; 7,31)	12 (9; 23)	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	12 (3,4)			
Zmniejszona ostrość widzenia*						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	29 (8,4)	2,19 (1,14; 4,22)	23 (13; 126)	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	14 (4,0)			
Krwotok do ciała szklistego						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	24 (6,9)	0,97 (0,54; 1,73)	-	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	25 (7,1)			
Suche oko						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	21 (6,1)	2,44 (1,10; 5,41)	29 (16; 212)	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	9 (2,6)			
Nadciśnienie oczne						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	21 (6,1)	4,45 (1,66; 11,93)	22 (14; 55)	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	5 (1,4)			
Zwłóknienie plamki**						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	20 (5,8)	2,08 (0,96; 4,51)	-	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	10 (2,9)			
Przekrwienie spojówek						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	20 (5,8)	1,07 (0,56; 2,03)	-	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	19 (5,4)			
Zapalenie spojówek						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	19 (5,5)	2,48 (1,07; 5,74)	32 (17; 304)	wysoka#

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	8 (2,3)			
Ból oka						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	18 (5,2)	1,42 (0,68; 2,94)	-	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	13 (3,7)			
Zaćma jądrowa						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	18 (5,2)	2,34 (1,00; 5,45)	35 (18; 1093)	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	8 (2,3)			
Obrzęk plamki						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	18 (5,2)	0,95 (0,49; 1,85)	-	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	19 (5,4)			
Odlączenie ciała szklistego						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	17 (4,9)	2,20 (0,94; 5,17)	-	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	8 (2,3)			
Męty ciała szklistego						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	17 (4,9)	2,52 (1,03; 6,17)	35 (18; 512)	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	7 (2,0)			
Zmętnienie soczewki						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	16 (4,6)	4,18 (1,38; 12,64)	29 (17; 101)	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	4 (1,1)			
Obrzęk spojówek						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	15 (4,3)	3,91 (1,28; 11,90)	32 (18; 131)	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	4 (1,1)			
Krwotok do siatkówki oka						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	14 (4,0)	0,94 (0,45; 1,98)	-	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	15 (4,3)			

Wysięki siatkówki						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	14 (4,0)	0,94 (0,45; 1,98)	-	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	15 (4,3)			
Zapalenie powiek						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	10 (2,9)	0,62 (0,28; 1,39)	-	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	16 (4,6)			
Neowaskularyzacja siatkówki						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	4 (1,2)	0,22 (0,07; 0,64)	26 (16; 71)	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	18 (5,1)			

*Zmniejszona ostrość widzenia była związana z zaćmą w większości przypadków w grupie DEX;

**Pod pojęciem zwłóknienie plamki kryje się również pofałdowanie plamki, błona przedsiatkówkowa, glejoza przedplamkowa, zwłóknienie przedsiatkówkowe itp.;

#populacja *safety*

Najczęściej występującymi ocznymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w grupie DEX vs SHAM były: zaćma (37,8% vs 9,7%), podwyższone IOP (30,8% vs 3,4%) oraz wylew spojówkowy (21% vs 12,9%). Często w grupie DEX w porównaniu do grupy kontrolnej występowały również zaćma podtorebkowa (11,8% vs 3,4%) oraz zmniejszona ostrość widzenia (8,4% vs 4%). Obliczone ilorazy szans wykazały istotność statystyczną na korzyść grupy, w której podawano iniekcje pozorowaną (SHAM) dla występowania takich zdarzeń niepożądanych, jak wszystkie ww. (OR (95% CI) wynosi odpowiednio: 5,64 (3,72; 8,54) dla zaćmy, 12,56 (6,76; 23,33) dla IOP, 1,81 (1,20; 2,71) dla wylewu spojówkowego, 3,77 (1,95; 7,31) dla zaćmy podtorebkowej i 2,19 (1,14; 4,22) dla zmniejszonej ostrości widzenia) oraz suche oko (OR = 2,44 (95% CI: 1,10; 5,41)), nadciśnienie oczne (OR = 4,45 (95% CI: 1,66; 11,93)), zapalenie spojówek (OR = 2,48 (95% CI: 1,07; 5,74)), męty ciała szklonego (OR = 2,52 (95% CI: 1,03; 6,17)), zmętnienie soczewki (OR = 4,18 (95% CI: 1,38; 12,64)) oraz obrzęk spojówek (OR = 3,91 (95% CI: 1,28; 11,90)). Obliczony iloraz szans wystąpienia zaćmy jądrowej wynosi 2,34 (95% CI: 1,00; 5,45) i jest na granicy istotności statystycznej, natomiast w przypadku wystąpienia w badanym oku neowaskularyzacji siatkówki OR wykazał istotność statystyczną na korzyść grupy stosującej doszklistkowo deksametazon (OR=0,22 (95% CI: 0,07; 0,64)) w 3-letnim okresie obserwacji. W ocenie pozostałych oAEs tj. krwotok do ciała szklonego, zwłóknienie plamki, przekrwienie spojówek, ból oka, obrzęk plamki, odłączenie ciała szklonego, krwotok do siatkówki oka, wysięki siatkówki i zapalenie powiek, otrzymany iloraz szans dla porównania DEX vs SHAM nie jest znamieny statystycznie.

Warto dodać, że wśród pacjentów z naturalną soczewką odsetek pacjentów z AEs związanymi z zaćmą (zaćma, zaćma korowa, zaćma jądrowa, zaćma podtorebkowa i zmętnienie soczewki) na wyjściu był już wyższy w grupie DEX (67,9%) niż w grupie SHAM (20,4%).

Autorzy omawianych badań podkreślają, iż krwotok do ciała szklonego występujący u 6,9% pts z grupy DEX i 7,1% pts z grupy SHAM jest ocznym zdarzeniem niepożądanym prawdopodobnie związanym z zastosowanym leczeniem u 3,5% pts z grupy DEX i 0% z grupy kontrolnej. Dodatkowo dodają, że w żadnym z przypadków krwotok nie wymagał witrektomii i w większości przypadków ustępował samoistnie w krótkim okresie czasu.

Wśród innych ocznych AEs występujących rzadziej (u <4% pts w dowolnej z grup terapeutycznych DEX vs SHAM) znalazły się: zmętnienie torebki tylnej (13 pts vs 7 pts), punktowe zapalenie rogówki (12 pts vs 9 pts), retinopatia cukrzycowa (12 pts vs 7 pts), zmętnienie ciała szklonego (11 pts vs 3 pts), tętniak siatkówki (10 pts

vs 6 pts), ścieranie rogówki (10 pts vs 6 pts), zwiększone łzawienie (8 pts vs 9 pts), zaćma korowa (7 pts vs 9 pts), cukrzycowy obrzęk plamki (7 pts vs 5 pts), uczucie obcego ciała w oku (7 pts vs 5 pts), nadżerka rogówki (7 pts vs 3 pts), podrażnienie oka (5 pts vs 7 pts) i świąd oka (3 pts vs 7 pts), a także ważne oAEs występujące u <1,5% pts: rozerwanie siatkówki (5 pts vs 3 pts), oderwanie siatkówki (po 2 pts w każdej z grup), zapalenie wnętrza gałki ocznej (2 pts vs 0), hipotonia oka (2 pts vs 0), utrata ciała szklistego (1 pt vs 0), martwicze zapalenie siatkówki (1 pt vs 0), powikłania przy insercji implantu (1 pt vs 0) i obecność komórek w komorze przedniej (po 1 pt w każdej z grup). W ocenie wszystkich ww. oAEs obliczone ilorazy szans ich wystąpienia nie wykazały znamienności statystycznej na korzyść którejkolwiek interwencji analizowanych w badaniach, za wyjątkiem wystąpienia zmętnienia ciała szklistego, dla którego wynik wykazał istotność statystyczną na korzyść grupy SHAM (OR = 3,79 (95% CI: 1,05; 13,69), NNH = 44 (95% CI: 23; 432)).

Spośród 2928 iniekcji doszkliskowych deksametazonu wykonanych w czasie trwania badań odnotowano jedynie 2 przypadki wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej w grupie DEX w badanym oku, z czego jeden przypadek wystąpił po operacji zaćmy i nie był związany z zastosowanym leczeniem. Powikłanie przy insercji implantu – niewłaściwe jego umieszczenie nie powodowało obniżenia ostrości widzenia u tego pacjenta.

3.7.1.5. Parametry dotyczące IOP (ang. *intraocular pressure*)

Okolo 1/3 pacjentów w grupie stosującej doszkliskowo deksametazon doświadczyła klinicznie istotnego podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP), które wymagało leczenia w czasie trwania badań MEAD. W badaniu oceniano także parametry związane z IOP takie, jak: jakiegokolwiek AEs związane z występowaniem podwyższonego IOP lub jaskry, IOP ≥ 25 mmHg oraz IOP ≥ 35 mmHg na którejkolwiek z wizyt podczas badania, wzrost IOP o co najmniej 10 mmHg względem wartości wyjściowej i stosowanie leków obniżających IOP. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły AEs związane z podwyższonym IOP lub jaskrą, oraz u których stosowano leczenie podwyższonego IOP w czasie trwania badania (do 39 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
AEs związane z podwyższonym IOP lub jaskrą						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	125 (36,0)	10,39 (6,16; 17,51)	4 (3; 4)	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	18 (5,1)			
IOP ≥ 25 mm Hg na którejkolwiek z wizyt						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	111 (32,0)	10,50 (5,97; 18,47)	4 (4; 5)	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	15 (4,3)			
IOP ≥ 35 mm Hg na którejkolwiek z wizyt						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	23 (6,6)	8,21 (2,44; 27,61)	18 (12; 34)	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	3 (0,9)			
Wzrost IOP ≥ 10 mmHg względem baseline						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	96 (27,7)	9,92 (5,43; 18,10)	5 (4; 6)	wysoka#

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	13 (3,7)			
Stosowanie leków obniżających IOP						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	144 (41,5)	7,05 (4,62; 10,75)	4 (3; 4)	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	32 (9,1)			

#populacja *safety*

W ocenie wszystkich ww. parametrów związanych z IOP obliczone ilorazy szans wykazały znamienności statystyczne na korzyść grupy kontrolnej. Warto dodać, iż podwyższone IOP było skutecznie kontrolowane i w okresie do 6 miesięcy po każdym podaniu kortykosteroidu powracało do wartości wyjściowej.

W celu kontroli IOP u 2 pts z grupy DEX wykonano trabekulektomię lub irydotomię, a u 1 pt obie procedury. Zarówno w grupie DEX jak i SHAM u 1 pt wykonano irydektomię w celu kontroli IOP. U żadnego pacjenta nie wystąpiła potrzeba usunięcia implantu w celu uregulowania IOP.

Średnie IOP w badanym oku ulegało podwyższeniu do podobnego poziomu, a następnie obniżało się do poziomu wyjściowego w okresie do 6 miesięcy po każdym podaniu doszkliskowym DEX. Autorzy potwierdzają na podstawie porównania danych po 1, 2 i 3 roku badania, że nie występował efekt kumulacyjny DEX na ciśnienie wewnątrzgałkowe.

W publikacji *Augustin 2015* odnaleziono dodatkowo dane dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z IOP (podwyższone IOP lub jaskra) dla subpopulacji pacjentów, którzy byli wcześniej poddani dowolnemu leczeniu DME w całym okresie trwania badań.

Tabela 34. Liczby i odsetki pacjentów wcześniej leczonych, u których wystąpiły AEs związane z IOP w czasie trwania badania (do 3 lat) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
AEs związane z IOP –wcześniej leczeni						
MEAD-010 (II A),	DEX	247	94* (38,1**)	12,75 (6,77; 24,02)	3 (3; 4)	średnia#
MEAD-011 (II A)	SHAM	261	12* (4,6**)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Dane z publikacji *Augustin 2015* [20];

#nie zachowana analiza ITT (dane dla subpopulacji)

Podobne wyniki otrzymano dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych, obliczony iloraz szans wystąpienia AEs związanych z IOP wynosi OR = 12,75 (95% CI: 6,77; 24,02) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. Oszacowany parametr NNH wynosi 3 (95% CI: 3; 4). Jednak należy podkreślić, iż w większości podwyższone IOP powracało do wartości wyjściowych w okresie 6 miesięcy od iniekcji DEX.

3.7.1.6. Zaćma

W publikacji *Augustin 2015* odnaleziono dane z badań MEAD dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zaćmą dla populacji pacjentów z naturalną soczewką spośród ITT oraz subpopulacji pacjentów, którzy byli wcześniej poddani dowolnemu leczeniu DME w całym okresie trwania badań.

Tabela 35. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły AEs związane z zaćmą w czasie trwania badania (do 3 lat) wraz z obliczonym ilorazem szans (populacja ITT i subpopulacja wcześniej leczonych); DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
AEs związane z zaćmą - ITT						
<i>MEAD-010 (II A),</i>	DEX	265 [^]	180* (67,9**)	8,22 (5,50; 12,28)	3 (2; 3)	średnia#
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	249 [^]	51* (20,4**)			
AEs związane z zaćmą – wcześniej leczeni						
<i>MEAD-010 (II A),</i>	DEX	182 [^]	128* (70,3**)	9,42 (5,80; 15,29)	2 (2; 3)	średnia#
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	179 [^]	36* (20,1**)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Dane z publikacji Augustin 2015 [20];

#nie zachowana analiza ITT (dane dla subpopulacji);

[^]pacjenci z naturalną soczewką (*phakic*)

Obliczony iloraz szans wynosi dla populacji ITT z naturalną soczewką 8,22 (95% CI: 5,50; 12,28) dla AEs związanych z zaćmą i wykazuje znamienność na korzyść grupy kontrolnej (SHAM). Podobne wyniki otrzymano dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych OR = 9,42 (95% CI: 5,80; 15,29). Oszacowane parametry NNH wynoszą 3 (95% CI: 2; 3) i 2 (95% CI: 2; 3) odpowiednio dla populacji ITT z naturalną soczewką i subpopulacji wcześniej leczonych. Autorzy podkreślają, iż u pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zaćmą po operacjach za zaćmy poprawa widzenia była przywrócona.

W badaniach MEAD-010 i MEAD-011 oceniano również odsetek pacjentów (spośród tych z naturalną soczewką), u których przeprowadzono operację zaćmy podczas trwania badania. Poniżej przedstawiono szczegółowe dane przedstawione dla obu badań łącznie.

Tabela 36. Liczby i odsetki pacjentów, u których przeprowadzono operację zaćmy w czasie trwania badania (do 39 m-cy); DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Subpopulacja: pacjenci z naturalną soczewką						
<i>MEAD-010 (II A),</i>	DEX	265	157 (59,2)	26,81 (15,72; 45,73)	2 (2; 3)	średnia#
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	249	18 (7,2)			

#dane dla subpopulacji pacjentów z naturalną soczewką

Obliczony iloraz szans wystąpienia operacji zaćmy u pacjentów z naturalną soczewką wynosi 26,81 (95% CI: 15,72; 45,73) i jest istotny statystycznie na korzyść grupy SHAM. Oznacza to, że szansa wystąpienia operacji zaćmy u pacjentów z naturalną soczewką w grupie DEX jest 26,8 razy wyższa od tej szansy w grupie kontrolnej. Oszacowany parametr NNH wynosi 2 (95% CI: 2;3).

Autorzy badań MEAD podkreślają, że po pierwszym roku wzrosła liczba pacjentów, u których wystąpiły AEs związane z zaćmą, a ponad ¾ operacji na zaćmę w grupie DEX było przeprowadzonych pomiędzy 18 i 30 miesiącem badania.

3.7.1.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniach *MEAD-010* i *MEAD-011* autorzy oceniają odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane: ogółem, oczne, związane z leczeniem (*treatment-related*) oraz poszczególne oczne związane z leczeniem w okresie do 39 miesięcy trwania badania. Ciężkie zdarzenia niepożądane były sklasyfikowane wg MedDRA v 15.0. Autorzy prób klinicznych podkreślają, iż wszystkie ciężkie AEs, które w ocenie lekarza mogły być związane z zastosowanym leczeniem były ocznymi AEs występującymi w badanym oku i w większości były związane z zaćmą.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wystąpienia ciężkich AEs ogółem, ciężkich ocznych AEs, ciężkich AEs związanych z leczeniem DEX oraz poszczególnych ciężkich oAEs związanych z leczeniem w czasie trwania badań *MEAD*.

Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie AEs (ogółem, oczne, związane z leczeniem oraz poszczególne oAEs związane z leczeniem DEX) w czasie trwania badania (do 39 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (*MEAD-010*, *MEAD-011*)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Ogółem						
<i>MEAD-010 (II A)</i> ,	DEX	347	115 (33,1)	1,60 (1,14; 2,22)*	11 (7; 37)	wysoka#
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	83 (23,7)			
Oczne						
<i>MEAD-010 (II A)</i> ,	DEX	347	24 (6,9)	6,43 (2,21; 18,73)	18 (12; 35)	wysoka#
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	4 (1,1)			
Związane z leczeniem						
<i>MEAD-010 (II A)</i> ,	DEX	347	16 (4,6)	16,87 (2,23; 127,93)	24 (16; 49)	wysoka#
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	1 (0,3)			
Zaćma						
<i>MEAD-010 (II A)</i> ,	DEX	347	8 (2,3)	8,24 (1,03; 66,21)	50 (28; 291)	wysoka#
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	1 (0,3)			
Zaćma podtorebkowa						
<i>MEAD-010 (II A)</i> ,	DEX	347	2 (0,6)	5,05 (0,24; 104,95)	-	wysoka#
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	0 (0,0)			
Zwichnięcie soczewki						
<i>MEAD-010 (II A)</i> ,	DEX	347	1 (0,3)	3,02 (0,12; 73,99)	-	wysoka#

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	0 (0,0)			
Obrzęk plamki						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	1 (0,3)	3,02 (0,12; 73,99)	-	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	0 (0,0)			
Martwicze zapalenie siatkówki						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	1 (0,3)	3,02 (0,12; 73,99)	-	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	0 (0,0)			
Oderwanie siatkówki						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	1 (0,3)	3,02 (0,12; 73,99)	-	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	0 (0,0)			
Zrosty w ciele szklistym						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	1 (0,3)	3,02 (0,12; 73,99)	-	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	0 (0,0)			
Zapalenie wnętrza gałki ocznej						
MEAD-010 (II A),	DEX	347	1 (0,3)	3,02 (0,12; 73,99)	-	wysoka#
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	0 (0,0)			

*Bez korekty na czas ekspozycji na leczenie; brak różnic dla DEX vs SHAM po ocenie AEs ogółem z korektą na czas ekspozycji na leczenie; #populacja safety

Najczęściej występującym ciężkim ocznym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem DEX były zaćma (2,3%). U 2 pts wystąpiła zaćma podtorebkowa (0,6%), a pozostałe ciężkie oAEs związane z leczeniem wystąpiły w pojedynczych przypadkach w grupie DEX w analizowanym okresie obserwacji.

Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich AEs ogółem wynosi 1,60 (95% CI: 1,14; 2,22) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy SHAM. Lecz autorzy wykonali dodatkowo analizę z korektą na czas ekspozycji na leczenie w wyniku której nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie tego punktu końcowego.

Również w ocenie ciężkich oAEs oraz AEs związanych z zastosowanym leczeniem obliczone ilorazy szans wystąpienia tych punktów końcowych wykazały znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej (OR = 6,43 (95% CI: 2,21; 18,73) dla wystąpienia ciężkich oAEs i OR = 16,87 (95% CI: 2,23; 127,93) dla wystąpienia ciężkich oAEs związanych z zastosowanym leczeniem).

Iloraz szans wystąpienia ciężkiej zaćmy wynosi 8,24 (95% CI: 1,03; 66,21) i także wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej (SHAM). W ocenie ciężkich ocznych AEs związanych z leczeniem tj. zaćma podtorebkowa, zwichnięcie soczewki, obrzęk plamki, martwicze zapalenie siatkówki, oderwanie siatkówki, zrosty w ciele szklistym i zapalenie wnętrza gałki ocznej, obliczone ilorazy szans dla tych punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej.

Autorzy badań MEAD raportowali również ciężkie systemowe AEs, które występowały w grupach DEX vs SHAM, które nie były związane z zastosowanym leczeniem i występowały w jakiegokolwiek grupie terapeutycznej każdy u <1,5% pacjentów. Do najczęstszych (u >1% pts w jakiegokolwiek) systemowych ciężkich AEs występujących w grupach DEX vs SHAM należały: zawał mięśnia sercowego (0,3% vs 1,1%), zapalenie tkanki łącznej (1,4% vs 0,3%), zapalenie płuc (1,2% vs 0%), rak prostaty (0,5% vs 1,4%), udar mózgu (1,2% vs 1,1%), ostra niewydolność nerek (1,2% vs 0,6%) oraz nadciśnienie (1,2% vs 0%). W ocenie wszystkich ww. systemowych ciężkich AEs obliczone ilorazy szans nie wykazały znamienności statystycznej dla porównania DEX vs SHAM.

W publikacji *Augustin 2015* przedstawiono dane dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych, które potwierdziły wyniki uzyskane dla populacji ITT. U 6,9% (17/247) wcześniej leczonych odnotowano ciężkie oczne AEs w grupie DEX, a u 0,8% (2/261) w grupie SHAM. Obliczony iloraz szans wynosi 9,57 (95% CI: 2,19; 41,88) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy z iniekcjami pozorowanymi. Oszacowany parametr NNH wynosi 17 (95% CI: 10; 35).

3.7.1.8. Zgony

W analizowanych badaniach *MEAD-010* i *MEAD-011* oceniano częstość występowania zgonów. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Ocena częstości występowania zgonów w okresie obs. 36/39 mcy; DEX vs SHAM (*MEAD-010*, *MEAD-011*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
<i>MEAD-010 (II A)</i> ,	DEX	347	9 (2,6)	1,84 (0,61; 5,54)	wysoka#
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	5 (1,4)		

#Populacja *safety*

W ocenie wystąpienia zgonów podczas badań MEAD odsetki pacjentów w obu grupach były porównywalne. Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 1,84 (95% CI: 0,61; 5,54) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Ponadto autorzy badań podkreślają, iż żaden z odnotowanych w czasie badań zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem deksametazonem w ocenie lekarza.

3.7.2. Krótki okres obserwacji (*MEAD-010*, *MEAD-011*, *NCT00035906*)

Biorąc pod uwagę dostępność danych w materiałach źródłowych, analizowano następujące punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa dla krótkiego okresu obserwacji (6 m-cy):

- przerwanie badania ogółem
- oczne zdarzenia niepożądane (jedynie badanie *NCT00035906*);
- parametry dotyczące IOP (jedynie badanie *NCT00035906*);
- zaćma (jedynie badanie *NCT00035906*).

Opublikowane wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania deksametazonu przedstawiono poniżej. W ocenie uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania *NCT00035907* oraz przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (populacja *safety*): DEX (n=53 pts) i OBS (n=57 pts), z wyjątkiem oceny przerwania badania przez pacjentów, gdzie analiza ITT została zachowana.

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych

3.7.2.1. Przerwanie badania ogółem

W badaniach MEAD i NCT00035906 oceniano przerwanie badań ogółem w okresie obserwacji równym 6 miesięcy. Szczegółowe dane zestawiono poniżej.

Tabela 39. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przegrali badania ogółem w czasie trwania badania (6 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs OBS (MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
MEAD-010 (II A), MEAD-011 (II A)	DEX	351	21 (6,0)*	0,23 (0,14; 0,39)	7 (5; 10)	wysoka
	SHAM	350	75 (21,4)*			
NCT00035906 (II A)	DEX	57	7* (12)*	0,86 (0,29; 2,55)	-	wysoka
	OBS	57	8* (14)*			

Wynik metaanalizy: Random model (DerSimonian-Laird)			
OR	LCI	UCI	P-VALUE
0,408	0,115	1,443	0,164

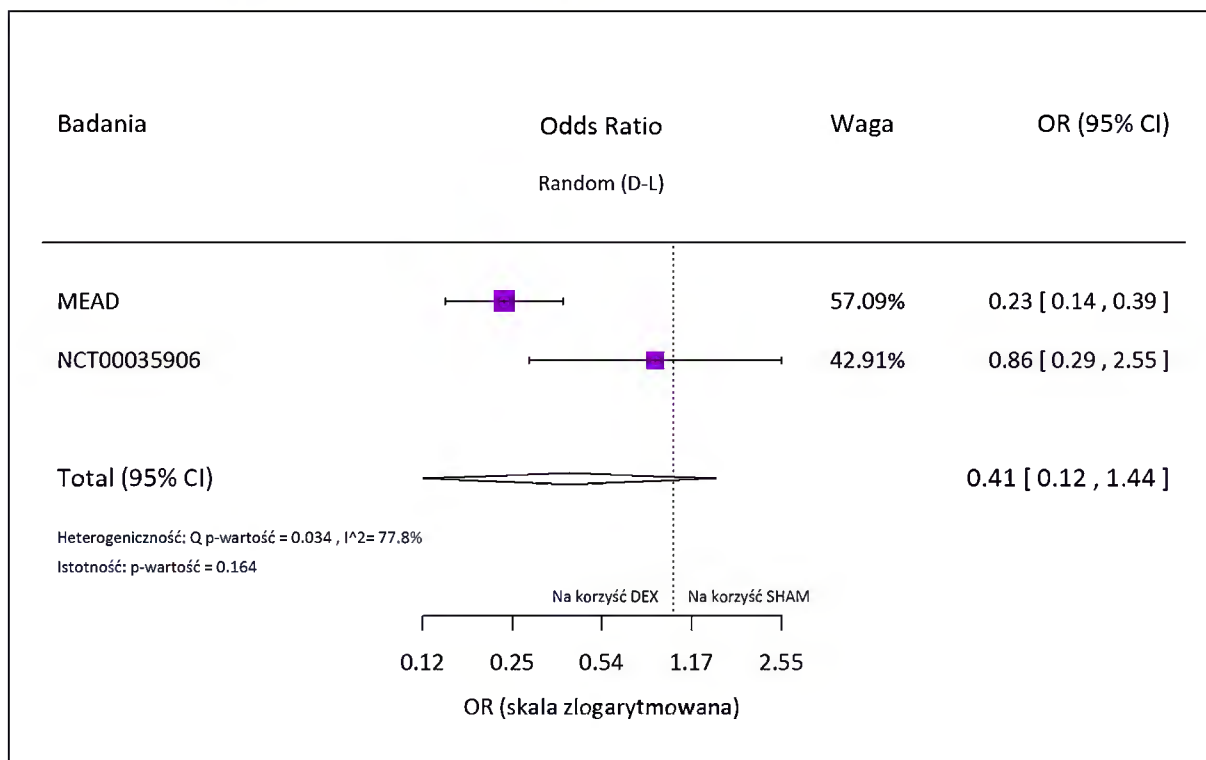
Test heterogeniczności	
Cochran Q	4,512
Cochran Q p-value	0,034
I ²	77,8%

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Przerwanie badań MEAD ogółem wystąpiło u 21,4% pacjentów w grupie SHAM i u 6% pts w grupie analizowanej interwencji.

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników obu badań dla krótkiego okresu obserwacji w ocenie przerwania badania ogółem dla porównania DEX vs SHAM.

Wykres 5. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali badania ogółem w okresie obserwacji równym 6 miesięcy; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania ogółem w 6-miesięcznym okresie obserwacji wynosi 0,41 (95% CI: 0,12; 1,44) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,164). Stwierdzona heterogeniczność wyników, mogła wynikać z warunków określonych w protokole badania MEAD związanych z dużą dostępnością pacjentów do terapii ratunkowej (z uwagi na grupę SHAM – pacjenci pozostawieni bez leczenia), co w konsekwencji generowało większy odsetek pacjentów, którzy musieli przerwać badanie.

3.7.2.2. Oczne zdarzenia niepożądane występujące u ≥10% pacjentów

Jedynie w badaniu NCT00035906 oceniano oczne zdarzenia niepożądane w krótkim okresie obserwacji (6 miesięcy).

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wystąpienia poszczególnych oAEs u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup terapeutycznych w czasie trwania badania NCT00035906.

Tabela 40. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły oczne AEs (oAEs) w czasie trwania badania (6 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs OBS (NCT00035906)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Obecność komórek zapalnych w komorze przedniej						
NCT00035906 (II A)	DEX	53	14 (26,4)	20,10 (2,54; 159, 24)	5 (3; 9)	wysoka#
	OBS	57	1 (1,8)			
Zmętnienie komory przedniej						

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<i>NCT00035906 (II A)</i>	DEX	53	11 (20,8)	2,72 (0,88; 8,45)	-	wysoka#
	OBS	57	5 (8,8)			
Krwotok do ciała szklistego						
<i>NCT00035906 (II A)</i>	DEX	53	12 (22,6)	5,27 (1,40; 19,89)	6 (4; 22)	wysoka#
	OBS	57	3 (5,3)			
Ból oka						
<i>NCT00035906 (II A)</i>	DEX	53	5 (9,4)	2,87 (0,53; 15,45)	-	wysoka#
	OBS	57	2 (3,5)			
Zmniejszona ostrość widzenia						
<i>NCT00035906 (II A)</i>	DEX	53	9 (17,0)	1,74 (0,57; 5,27)	-	wysoka#
	OBS	57	6 (10,5)			
Zaburzenia ciała szklistego						
<i>NCT00035906 (II A)</i>	DEX	53	8 (15,1)	4,89 (0,99; 24,19)	-	wysoka#
	OBS	57	2 (3,5)			
Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe						
<i>NCT00035906 (II A)</i>	DEX	53	5 (9,4)	12,55 (0,71; 222,27)	-	wysoka#
	OBS	57	0 (0)			
Wylew spojówkowy						
<i>NCT00035906 (II A)</i>	DEX	53	4 (7,5)	10,05 (0,55; 182,88)	-	wysoka#
	OBS	57	0 (0,0)			
Zwyrodnienie plamki						
<i>NCT00035906 (II A)</i>	DEX	53	4 (7,5)	4,57 (0,49; 42,29)	-	wysoka#
	OBS	57	1 (1,8)			
Podrażnienie oczu						
<i>NCT00035906 (II A)</i>	DEX	53	8 (15,1)	4,89 (0,99; 24,19)	-	wysoka#

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	OBS	57	2 (3,5)			
Męty ciała szklistego						
NCT00035906 (II A)	DEX	53	9 (17,0)	23,66 (1,41; 398,33)	6 (4; 16)	wysoka#
	OBS	57	0 (0)			
Nieprawidłowe czucie w oku						
NCT00035906 (II A)	DEX	53	8 (15,1)	4,89 (0,99; 24,19)	-	wysoka#
	OBS	57	2 (3,5)			
Obrzęk plamki żółtej						
NCT00035906 (II A)	DEX	53	3 (5,7)	0,62 (0,14; 2,75)	-	wysoka#
	OBS	57	5 (8,8)			
Świąd oka						
NCT00035906 (II A)	DEX	53	4 (7,5)	4,57 (0,49; 42,29)	-	wysoka#
	OBS	57	1 (1,8)			
Krwotok do siatkówki oka						
NCT00035906 (II A)	DEX	53	6 (11,3)	0,48 (0,17; 1,38)	-	wysoka#
	OBS	57	12 (21,1)			
Retinopatia cukrzycowa						
NCT00035906 (II A)	DEX	53	6 (11,3)	0,78 (0,25; 2,43)	-	wysoka#
	OBS	57	8 (14,0)			

#Populacja *safety*

Autorzy badania podsumowują, iż w większości oczne AEs były łagodne. Ponadto podczas 6-miesięcznego badania nie odnotowano związanych z leczeniem przypadków odwarstwienia siatkówki czy zapalenia wnętrza gałki ocznej w żadnej z badanych grup.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia ocznych AEs wykazały znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej (SHAM) dla obecności komórek zapalnych w komorze przedniej (OR = 20,10 (95% CI: 2,54; 159, 24)), krwotoku do ciała szklistego (OR = 5,27 (95% CI: 1,40; 19,89)) oraz mętów ciała szklistego (OR = 23,66 (95% CI: 1,41; 398,33)). Oznacza to, że szansa wystąpienia ww. oAEs w grupie DEX jest odpowiednio 20,1 razy wyższa, 5,27 i 23,66 razy wyższa od tych szans w grupie SHAM.

W ocenie pozostałych oAEs tj. zmętnienie komory przedniej, ból oka, zmniejszona ostrość widzenia, zaburzenia ciała szklistego, zwiększone IOP, wylew spojówkowy, zwyrodnienie plamki, podrażnienie oczu, nieprawidłowe czucie w oku,

obrzęk plamki żółtej, świąd oka, krwotok do siatkówki oka i retinopatia cukrzycowa, obliczone parametry OR świadczą o braku istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi.

Autorzy dodają, iż nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy DEX i OB5 w ocenie wystąpienia innych niż oczne zdarzeń niepożądanych.

3.7.2.3. Parametry dotyczące IOP (ang. *intraocular pressure*)

W badaniu NCT00035906 oceniano odsetki pacjentów, u których wystąpił wzrost IOP o co najmniej 10 mmHg i 25 mmHg na którejkolwiek z wizyt

Tabela 41. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił wzrost IOP do co najmniej 25 mmHg oraz wzrost IOP o ≥ 10 mmHg względem baseline (6 m-cy); DEX vs OB5 (NCT00035906)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
IOP ≥ 25 mmHg na którejkolwiek z wizyt						
NCT00035906 (II A)	DEX	53	7 (13,2)	17,72 (1,02; 307,25)	8 (5; 29)	wysoka#
	OB5	56	0 (0)			
Wzrost IOP ≥ 10 mm Hg względem baseline						
NCT00035906 (II A)	DEX	53	8 (15)	9,78 (1,18; 81,13)	8 (5; 33)	wysoka#
	OB5	56	1 (2)			

#Populacja *safety*

Częstość występowania wzrostu IOP ≥ 25 mm Hg była najwyższa w pierwszym tygodniu trwania badania. W grupie DEX w pierwszym tygodniu trwania badania odnotowano wzrost IOP ≥ 25 mm Hg u 2 pacjentów. U większości pacjentów (5 pacjentów) wzrost IOP ≥ 25 mm Hg był pojedynczym zdarzeniem. U żadnego z pacjentów nie odnotowano wystąpienia wzrostu IOP > 22 mm Hg względem baseline.

Autorzy badania dodają, że podwyższone IOP było skutecznie obniżane zarówno samoistnie, jak i z pomocą leków obniżających IOP. Żadne oko z podwyższonym IOP nie wymagało zastosowania fotokoagulacji, czy też interwencji chirurgicznej w celu kontroli ciśnienia wewnątrzgałkowego.

W przypadku wzrostu IOP ≥ 10 mm Hg względem baseline u większości pacjentów (7 pacjentów z grupy DEX) wzrost IOP ≥ 10 mm Hg również był pojedynczym zdarzeniem.

3.7.2.4. Zaćma

W badaniu NCT00035906 nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania zaćmy. Nie odnotowano również różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania progresji jakiegokolwiek typu zaćmy.

4. DEKSAMETAZON (OZURDEX®) VS OCTAN TRIAMCYNOLONU (INIEKCJE DOSZKLISTOWE) W LECZENIU ZABURZEŃ WIDZENIA SPOWODOWANYCH CUKRZYCOWYM OBRZĘKIEM PLAMKI – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (PORÓWNANIE POŚREDNIE)

4.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania, nie odnaleziono opublikowanych prób klinicznych, umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej deksametazonu podawanego doszkliskowo w postaci biodegradowalnego implantu (DEX) w dawce 0,7 mg z octanem triamcynolonu (TRI) u pacjentów z zaburzeniami widzenia wskutek cukrzycowego obrzęku plamki (DME).

Odnaleziono dwa badania z randomizacją (*MEAD-010*, *MEAD-011*) porównujące efektywność kliniczną deksametazonu podawanego doszkliskowo w postaci implantu (DEX) w dawce 0,7 mg z iniekcją pozorowaną (SHAM) – badania włączone do analizy głównej przeglądu (opisane w rozdziale 2) i jedno badanie randomizowane NCT00035906 (*Kuppermann 2007*, *Haller 2010*), w którym porównywano deksametazon (DEX) 0,7 mg z deksametazonem w dawce 0,35 mg (ramię nie będące przedmiotem analizy z uwagi na nieadekwatną dawkę) i z obserwacją (OBS) u pacjentów z nieskutecznie leczonym DME (*persistent DME* - ≥ 90 dni terapii). Okres leczenia wynosił 36 miesięcy w odniesieniu do badań *MEAD-010* i *MEAD-011*, natomiast w badaniu *NCT00035906* przedstawiono wyniki dla jednej implantacji doszkliskowej (okres obserwacji do 180 dni – 6 miesięcy).

W związku z powyższym autorzy przeglądu rozważyli możliwość przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej deksametazonu z octanem triamcynolonu przez wspólną grupę referencyjną.

Podejmując decyzję dotyczącą przeprowadzenia analizy pośredniej (DEX vs TRI), autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla octanu triamcynolonu z rozszerzeniem do dodatkowej możliwej grupy referencyjnej – terapii laserowej (fotokoagulacji).

W wyniku tego wyszukiwania odnaleziono badania kliniczne (*Oik 1986*, *Ladas 1993*, *ETDRS* [redacted], *Ockrim 2008*, *DRCR.net 2008*, *Gillies 2006*) umożliwiające przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej deksametazonu podawanego doszkliskowo w postaci implantu w dawce 0,7 mg (DEX) z octanem triamcynolonu podawanym w dawce 4 mg/0,1 ml (TRI) przez grupy referencyjne:

- iniekcję pozorowaną/obserwację (SHAM/OBS);
- fotokoagulację laserową (LAS)

w analizowanej populacji pacjentów (analiza pośrednia typu „*ladder*”: DEX vs SHAM/OBS, SHAM/OBS vs LAS, LAS vs TRI). W niniejszej analizie grupa nieleczona odnosi się zarówno do iniekcji pozorowanej (podawanej w celu utrzymania metodologii zaślepienia), jak i samej obserwacji i jest oznaczana w raporcie jako SHAM/OBS.

Wyniki badań porównujących fotokoagulację (LAS) z obserwacją (OBS): *Oik 1986* i *Ladas 1993* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacje *Oik 1986* [26] i *Ladas 1993* [27]), które

włączono do analizy w celu realizacji analizy pośredniej. Natomiast badanie *ETDRS* [redacted] jest badaniem dotychczas nieopublikowanym. Nie odnaleziono również informacji na temat niniejszego badania w rejestrze *ClinicalTrials.gov*. Dane dotyczące badania *ETDRS* [redacted] zaczerpnięto z raportu HTA (SMC 2014) [data on file].

Do analizy włączono także randomizowane próby kliniczne, w których porównywano triamcynolon (TRI) z grupą poddaną fotokoagulacji (LAS): *Ockrim 2008* i *DRCR.net 2008*, opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacje *Ockrim 2008* [28] oraz *DRCR.net 2008* [29] i *DRCR.net 2009* [30]). Dane dotyczące protokołu badania *DRCR.net* zidentyfikowano również w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [31].

Wyniki badania porównującego triamcynolon (TRI) z obserwacją/iniekcją pozorowaną (SHAM/OBS): *Gillies 2006* również zostało opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Gillies 2006* [32]).

Poniżej przedstawiono tabelarycznie charakterystyki włączonych badań.

Tabela 42. Charakterystyka badań włączonych do analizy - Olk 1986, Ladas 1993, ETDRS [redacted] Ockrim 2008, DRCR.net 2008, Gillies 2006

Badanie	Olk 1986	Ladas 1993	ETDRS [redacted]	Ockrim 2008	DRCR.net 2008	Gillies 2006
Ocena w skali Jadad	3/5	2/5	[redacted]	3/5	3/5	3/5
Liczba ośrodków	Brak danych (USA)	Brak danych (Grecja)	[redacted]	Jednoośrodkowe (Wielka Brytania)	Wielośrodkowe (88 ośrodków w USA)	Jednoośrodkowe (Australia)
Podtyp	RCT (podtyp II A)	RCT (podtyp II A)	[redacted]	RCT (podtyp II A)	DBRCT (podtyp II A)	DBRCT (podtyp II A)
Randomizacja	Randomizacja przeprowadzona przez niezależną osobę przy użyciu zapieczętowanych kopert	Brak danych	[redacted]	Randomizacja blokowa przy zastosowaniu sekwencyjnie ponumerowanych, szczelnych, nieprzezroczystych kopert. Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo.	Randomizacja blokowa przy zastosowaniu sekwencyjnie ponumerowanych, szczelnych, nieprzezroczystych kopert. Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo.	Randomizacja blokowa przy zastosowaniu sekwencyjnie ponumerowanych, szczelnych, nieprzezroczystych kopert. Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo.
Zaslepienie	Brak danych	Brak danych	[redacted]	Nie przeprowadzono formalnego zaslepienia w stosunku do osób oceniających wyniki	Podwójne zaslepienie (ang. <i>double-blind</i>) obejmujące pacjentów oraz osoby oceniające wyniki	Podwójne zaslepienie (ang. <i>double-blind</i>) obejmujące pacjentów oraz osoby oceniające wyniki
Hipoteza badawcza	Brak danych	Brak danych	[redacted]	Superiority	Superiority	Brak danych
Metodyka	<u>Ocena skuteczności:</u> • poprawa BCVA ≥ 10 liter; • brak poprawy BCVA; • pogorszenie BCVA; • analiza BCVA w podgrupach; <u>Bezpieczeństwo:</u>	<u>Ocena skuteczności:</u> • poprawa BCVA ≥ 10 liter; • brak poprawy BCVA; • pogorszenie BCVA; <u>Bezpieczeństwo:</u> • przerwania badania.	[redacted]	<u>Pierwszorządowe (skuteczność):</u> • poprawa BCVA (poprawa ostrości widzenia ≥ 15 liter ETDRS uzyskana po 12 miesiącach	<u>Pierwszorządowe (skuteczność):</u> • poprawa BCVA, brak poprawy BCVA, pogorszenie BCVA (populacja ogółem oraz analiza w podgrupach)	<u>Pierwszorządowe (skuteczność):</u> • poprawa BCVA logMar ≥ 5 liter; <u>Drugorzędowe (skuteczność):</u>

Badanie	Olk 1986	Ladas 1993	ETDRS	Ockrim 2008	DRCR.net 2008	Gillies 2006	
	<p>• przerwania badania</p> <p>• oczne zdarzenia niepożądane.</p>			<p>względem wartości wyjściowych;</p> <p><u>Drugorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawa BCVA ≥ 10 liter; • średnia zmiana BCVA; • redukcja centralnej grubości siatkówki (średnia zmiana CRT); <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwania badania; • oczne zdarzenia niepożądane; • ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP). 	<p>po 24 miesiącach;</p> <p><u>Drugorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawa BCVA, brak poprawy BCVA, pogorszenie BCVA (populacja ogółem oraz analiza w podgrupach) w pozostałych okresach obserwacji; • redukcja centralnej grubości siatkówki (średnia zmiana CRT); <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie badania; • oczne zdarzenia niepożądane (dla 24 miesięcy); • ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP). 		<ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana BCVA; • centralna grubość płamki żółtej (średnia zmiana CMT); <p><u>Pienwszorządowe (bezpieczeństwo):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane lub poważne zdarzenia niepożądane.
Utrata pacjentów z badania	<p>Została przedstawiona informacja na temat utraty pacjentów z badania dla populacji ogółem (bez uwzględnienia poszczególnych grup terapeutycznych). Utrata z badania ogółem po 24 miesiącach: 45 pacjentów (81 oczu)</p>	<p>LAS vs SHAM/OBS:</p> <p><u>Dla drugiego roku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 1 (3,7%) vs 0 (0%) <p><u>Dla trzeciego roku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 3 (11,1%) vs 1 (4,3%) 		<p>Została przedstawiona informacja na temat utraty pacjentów z badania dla populacji ogółem. Utrata z badania ogółem po 12 miesiącach: 5 pacjentów</p>	<p>TRI vs SHAM/OBS: 3 (8,8%) vs 6 (17,1%)</p> <p>TRI vs LAS (36 miesięcy): 156 (61,4%) vs 215 (65,2%)</p>		
Analiza ITT	<p>Niezachowana</p>	<p>Analiza skuteczności po 12 miesiącach – zachowana; analiza</p>		<p>Analiza skuteczności – zachowana (za wyjątkiem punktu</p>	<p>Analiza skuteczności: niezachowana; analiza bezpieczeństwa:</p>	<p>Analiza skuteczności: zachowana (za</p>	

Badanie	Olk 1986	Ladas 1993	ETDRS	Ockrim 2008	DRCR.net 2008	Gillies 2006
		skuteczności po 24 i 36 miesiącach - niezachowana		końcowego: poprawa BCVA \geq 15 liter); analiza bezpieczeństwa - zachowana	zachowana (z wyjątkiem punktu końcowego: operacja zaćmy)	wyjątkiem punktu końcowego: średnia zmiana CMT); analiza bezpieczeństwa niezachowana
Źródła finansowania	Brak danych	Brak danych		Special Trustees of Moorfields Eye Hospital	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network	The Sydney Eye Hospital Foundation, Ophthalmic Research Institute of Australia, Juvenile Diabetes Research Foundation, Diabetes Australia Research Trust
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Olk 1986 [26]	Ladas 1993 [27]	SMC-HTA [data on file]	Ockrim 2008 [28]	DRCR.net 2008 [29] DRCR.net 2009 [30] NCT00367133 [31]	Gillies 2006 [32]

4.2. Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie prace zakwalifikowane do porównania były randomizowanymi badaniami klinicznymi według klasyfikacji AOTMiT), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. Za wyjątkiem d (Ladas 1986, ETDRS ([REDACTED] we wszystkich próbach klinicznych przedstawiono szcze zastosowanej metody randomizacji.

Tylko jedno badanie (Gillies 2006) zostało przeprowadzone z zastosowaniem podwójnej ślepej pr (blind). W przypadku badań: Olk 1986, Ladas 1986 oraz ETDRS ([REDACTED] autorzy p przedstawili informacji na temat zaślepienia badań. W jednym z badań włączonych do porównania (Ockrim 2008) przedstawiona została jedynie informacja o zaślepieniu osoby wykonującej b Natomiast w próbie klinicznej DRCR.net 2008 nie przeprowadzono formalnego zaślepienia wż oceniających wyniki.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy Maksymalna możliwa liczba punktów do uzyskania wynosiła 5. Jakość jednego badania (Gillies 2 oceniona na bardzo wysoką - uzyskało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5/5). Trzy badar ocenę 3/5 w skali Jadad świadcząca o umiarkowanej wiarygodności (Olk 1986, Ockrim 2008, DR Natomiast 2 badania (Ladas 1986, ETDRS [REDACTED] uzyskały niską lub bardzo niską lic (2/5 lub 1/5).

Dwie włączone próby kliniczne (Ockrim 2008, DRCR.net 2008) zostały zaprojektowane w me superiority. Autorzy pozostałych badań nie przedstawili danych na temat rodzaju zastosowanej hip

4.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań.

Tabela 43. Kryteria włączenia i wykluczenia z badań (Olk 1986, Ladas 1993, ETDRS [redacted] Ockrim 2008, DRCR.net 2008, Gillies 2006)

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Olk 1986 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu I lub II oraz z rozlanym (<i>diffuse</i>) DME (z lub bez torbielowatego obrzęku plamki), udokumentowanym na podstawie badania lampą szczelinową (<i>slit-lamp</i>) i badania soczewek kompaktowych, oraz potwierdzonym przez angiografię fluoresceinową (dożylne podanie 10% fluoresceiny); Pacjenci z ciśnieniem rozkurczowym ≤ 100 mmHg i poziomem HbA_{1c} $< 10,0$ mg/dl (pacjenci z ciśnieniem rozkurczowym wyższym od 100 mmHg lub u których poziom hemoglobiny HbA_{1c} był wyższy niż 10,0 mg/gL byli kierowani do lekarza internisty o dalszego postępowania medycznego oraz ponownie oceniani po 4-6 miesiącach); Ostrość wzroku po korekcji (BCVA) mierzona przez niezależnego badacza przy użyciu skali ETDRS $< 20/32+2$ i $> 20/200-3$; Świadoma zgoda na udział w badaniu; Pacjenci z jednym czynnikiem ryzyka byli włączani do badania bez otrzymywania panfotokoagulacji do momentu rozwoju ≥ 2 czynników ryzyka. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z niewydolnością nerek wymagający jakiegokolwiek typu dializ; Pacjenci z mniej niż 2 obszarami tarczowymi pogrubienia siatkówki lub pogrubienia siatkówki nie obejmującym środkowej części plamki żółtej; Oczne kryteria wykluczenia: wystąpienie dwóch lub więcej czynników „wysokiego ryzyka”, wcześniejsza fotokoagulacja laserowa w granicach dwóch średnic tarczy dołka strefy beznacyniowej, krwotok do ciała szklistego, odwarstwienie siatkówki lub rozwarstwienie siatkówki, znaczące zmętnienie rogówki, neowaskularyzacja tęczówki, wcześniejsze operacje siatkówki lub inne operacje wewnątrzgałkowe, które mogłyby wpływać na wyniki leczenia, usunięcie zaćmy i/lub wszczepienie soczewki w ciągu wcześniejszych 12 miesięcy, historia jaskry lub inne choroby oczu, które mogłyby wpływać na wyniki leczenia (pacjenci, u których wystąpiły ≥ 2 czynniki ryzyka byli leczeni przy zastosowaniu panfotokoagulacji i ponownie oceniani po 4-6 miesiącach).
ETDRS	[redacted]	[redacted]

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Lodas 1993 (IIA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z retinopatią cukrzycową oraz klinicznie istotnym ME potwierdzonym na podstawie biomikroskopji i rozlanym (<i>diffuse</i>) ME potwierdzonym na podstawie angiografii fluoresceinowej; • Pacjenci z ciśnieniem rozkurczowym ≤ 100 mmHg i poziomem HbA_{1c} < 10,0 mg/dl (w przypadku wyższych wartości ciśnienia skurczowego i poziomu HbA_{1c} pacjenci kierowani byli do lekarzy internistów i ponownie oceniani po 2 lub 3 miesiącach). 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z niewydolnością nerek; • Ostrość wzroku po korekcy (BCVA) $\leq 0,1$; • Wcześniejsza panfotokoagulacja lub fotokoagulacja w granicach dwóch średnic tarczy dołka, neowaskularyzacja tęczówki, znaczące zmętnienie rogówki, operacje siatkówki lub inne operacje wewnątrzgałkowe; • Ciężkie choroby oczu, które mogłyby wpływać na wyniki leczenia; • Pacjenci, u których zastosowano panfotokoagulację podczas okresu obserwacji (<i>follow-up</i>), z powodu wysokiego ryzyka rozwoju proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej.
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Ockrim 2008 (II A)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z utrzymującym (<i>persistant</i>), istotnym klinicznie DME; • Klinicznie istotny obrzęk plamki utrzymujący się ≥ 4 miesiące; • Co najmniej 1 wcześniejsza laseroterapia; • Ostrość wzroku po korekcy (BCVA) pomiędzy 6/12 a 3/60; • Ostrość wzroku (VA) w drugim oku $\geq 3/60$; • Czas trwania utraty ostrości wzroku < 24 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Znaczące niedokrwienie plamki żółtej; • Wyjściowo ciśnienie wewnątrzgałkowe większe niż 23 mm Hg; • Jaskra; • Współistniejące choroby siatkówki; • Utrata ostrości wzroku z powodu innych przyczyn; • Wcześniejsza witrektomia; • Chirurgia wewnątrzgałkowa lub zastosowanie lasera wewnątrzgałkowo w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; • Wcześniejsze włączenie do innych badań klinicznych dotyczących retinopatii cukrzycowej; • Niezdolność powrotu do obserwacji; • Niezdolność na udzielenie zgody na udział w badaniu.
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">DRCR.net 2008 (II A)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 lub 2 ; • Ostrość wzroku po korekcy (<i>best corrected electronic-ETDRS</i>) pomiędzy 73 (20/40) a 24 (20/320); • Zdecydowane pogrubienie siatkówki w badaniu klinicznym prowadzące do DME włączając środek plamki stanowiący główną przyczynę utraty wzroku; • Grubość centralnej części siatkówki (CRT) ≥ 250 μm (średnia z dwóch pomiarów na podstawie badania OCT); • Bez oczekiwania na punktową fotokoagulację w ciągu najbliższych 4 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie kortykosteroidami do ciała szklistego (w jakimkolwiek czasie), okołogałkowe iniekcje sterydów w ciągu poprzednich 6 miesięcy, fotokoagulacja w DME w ciągu wcześniejszych 15 tygodni, punktowa panfotokoagulacja w ciągu wcześniejszych 4 miesięcy lub <i>pars plana</i> witrektomia (w dowolnym momencie); • Jaskra otwartego kąta przesączenia lub indukowane sterydami ciśnienie wewnątrzgałkowe wymagające zastosowanie leczenia obniżającego IOP; • IOP ≥ 25 mmHg.

Gillies 2006 (II A)

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z utrzymującym (<i>persistent</i>) DME po odpowiednim leczeniu przy zastosowaniu lasera; • Pacjenci z poważnym DME (włączając dołek środkowy siatkówki oka), rozlanym (<i>diffuse</i>) lub centralnym/ogniskowym (<i>focal</i>); • ≥ 3 miesiące po przynajmniej jednej sesji laseroterapii; • Ostrość wzroku po korekcji (BCVA) na poziomie 20/30 (na tablicy Snellena) lub gorzej w zaatakowanym oku. | <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z niekontrolowaną jaskrą; • Pacjenci, u których nastąpiła utrata wzroku z innych przyczyn; • Systemowe leczenie przy zastosowaniu > 5 mg/dzień prednizolonu (lub odpowiednika); • Pacjenci ze współistniejącymi poważnymi chorobami układowymi lub warunkami, które mogłyby zaburzyć obserwację lub dokumentację. |
|--|---|

*Dane pochodzą z raportu SMC, DME – cukrzycowy obrzęk plamki, OCT – optyczna koherentna tomografia dna oka

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

ych do badań (Olk 1986, Ladas 1993, ETDRS [część

Olk 1986 (II A)		Ladas 1993 (II A)		ETDRS
LAS	SHAM/OBS	LAS	SHAM/OBS	
82	78	27	23	
63 [20-80]		60 [36-78]		
31 (33,7 [^])		16 (32 [^])		
13 [3 msc.-29 lat]	12 [3 msc.- 28 lat]	14 [5 msc.- 36 lat]		
52 (63,4) [^]	50 (64,1) [^]	17 (63) [^]	13 (56,5) [^]	
30 (36,6) [^]	28 (35,9) [^]	10 (37) [^]	10 (43,5) [^]	
-	-	-	-	
-	-	-	-	
-	-	16 (59,3) [^]	12 (52,2) [^]	
-	-	11 (40,7)	11 (47,8) [^]	
43 (52,4) [^]	52 (65,7) [^]			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Cecha populacji/parametr	Olk 1986 (II A)		Ladas 1993 (II A)		ETDRS
	LAS	SHAM/OBS	LAS	SHAM/OBS	
występujący	45 (54,9) [^]	38 (48,7) [^]	-	-	█
brak	37 (45,1) [^]	40 (51,3) [^]	-	-	█

Torbielowaty obrzęk plamki, n (%)

*Mediana, [^]Obliczono na podstawie dostępnych danych, PDR – proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, NPDR - nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa, CRT – grubość centralnej części siatkówki, PRP – panfotokoagulacja, **Zakres międzykwartylowy

Tabela 45. Charakterystyka pacjentów włączonych do badań (Ockrim 2008, DRCR.net 2008, Gillies 2006); II część

Cecha populacji/parametr	Ockrim 2008 (II A)			DRCR.net 2008 (II A)			Gillies 2006 (II A)		
	TRI	LAS	TRI	TRI	LAS	TRI	TRI	LAS	SHAM/OBS
Liczebność (liczba oczu), N	43	45	254	330	34	35			
Wiek w latach, średnia (SD) [zakres]	62,3 (7,5)	59,3	63* [57-69]**	63* [57-69]**	-	-			
Płeć: mężczyźni, n (%)	212 (47,3)	32 (71,1)	129 (51)^	164 (50)^	-	-			
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD) [zakres]	-	13* [8-20]	16* [10-22]**	15 [9-21]**	-	-			
Czas trwania DME w miesiącach, średnia (SD) [zakres]	27* [15-48]	23,5* [12-31]	-	-	-	-			
Pacjenci z cukrzycą typu 1, n (%)	-	-	12 (5)	14 (4)	-	-			
Pacjenci z cukrzycą typu 2, n (%)	43 (100)	44 (97,8)	242 (95)	316 (96)	-	-			
HbA1c w %, średnia (SD) [zakres]	7,8* [7-8,7]	7* [6,5-8,1]	7,6* [6,8-8,8]**	7,5* [6,6-8,5]**	-	-			
Liczba liter w skali ETDRS, średnia (SD)	-	-	62* [52-67]**	62* [53-67]**	60,5 (11,9)	61,3 (13,2)			
CRT w µm, średnia (SD)	413,4 (127,8)	410,4 (134,1)	396* [323-484]**	398* [329-505]**	444 (125) dla N=21	439 (101) dla N=21			
PDR, n (%)	8 (19,5)	8 (17,8)	-	-	-	-			
IOP w mmHg, średnia (SD)	15,9 (2,7)	15,5 (3,1)	16* [14-18]**	16* [13-18]**	16,6 (2,5)	16,3 (2,9)			

Cecha populacji/parametr	Ockrim 2008 (II A)			DRCR.net 2008 (II A)			Gillies 2006 (II A)		
	TRI	LAS	TRI	LAS	TRI	LAS	TRI	SHAM/OBS	
Jądrowa (stopień 0:1:2:3)	-	-	-	-	-	-	54:43:3:0	47:50:3:0	
Korowa (stopień 0:1:2:3)	-	-	-	-	-	-	49:29:20:3	47:41:9:3	
Podtorebkowa (stopień 0:1:2:3)	-	-	-	-	-	-	91:6:3:0	97:3:0:0	
soczewka naturalna	35 (81,4) [^]	39 (86,7) [^]	197 (78)	262 (79)	-	-	-	-	
pseudofakia	8 (18,6)	6 (13,3)	57 (22)	68 (21)	-	-	-	-	
łagodny	-	-	-	-	10 (29)	-	11 (31)	-	
Obrzęk środkowego oka, n (%)									
dłoka									
siatkówki	-	-	-	-	17 (50)	-	16 (46)	-	
poważny	-	-	-	-	7 (21)	-	8 (23)	-	
Wcześniejsze DME, n (%)									
fotokoagulacja	3* [2-4]	2* [2-4]	158 (62)	198 (60)	-	-	-	-	
panfotokoagulacja punktowa	-	-	42 (17)	53 (16)	-	-	-	-	

*Mediana, [^]Obliczono na podstawie dostępnych danych, PDR – proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, NPDR - nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa, CRT – grubość centralnej części siatkówki, PRP – panfotokoagulacja, ** Zakres międzykwartylowy

4.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 46. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (Olk 1986, Ladas 1993, ETDRS [REDACTED]), Ockrim 2008, DRCR.net 2008, Gillies 2006)

Badania	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
LAS vs SHAM/OBS				
<i>Olk 1986 (II A)</i>	LAS	Laser (fotokoagulacja typu <i>grid</i>) <u>Dodatkowa</u> fotokoagulacja zmodyfikowanym laserem typu <i>grid</i> była stosowana co 4 miesiące do obszarów wycieków resztkowych występujących w badaniu soczewkowym lub w obrazie angiografii fluoresceinowej podczas trwania badania	Zmodyfikowany laser argonowy z falą o długości promieniowania niebiesko-zielonego	24 miesiące
	SHAM/OBS	Obserwacja	-	
<i>Ladas 1993 (II A)</i>	LAS	Laser (fotokoagulacja typu <i>grid</i>) Dodatkowa fotokoagulacja zmodyfikowanym laserem typu <i>grid</i> była stosowana u pacjentów, u których wystąpił istotny obrzęk plamki żółtej oraz rozlany wyciek fluoresceiny podczas trwania badania	Zmodyfikowany laser argonowy z falą o długości promieniowania niebiesko-zielonego. Laseroterapia podawana była do obszarów plamki żółtej wykazujących rozlany wyciek fluoresceiny oraz do obszarów bez perfuzji kapilarnej.	36 miesięcy
	SHAM/OBS	Obserwacja	-	
<i>ETDRS</i>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badania	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
TRI vs LAS				
Ockrim 2008 (II A)	TRI	<p>Triamcinolon: 4 mg</p> <p>Średnia liczba iniekcji na pacjenta podczas 12-miesiący: 1,9</p> <p>W przypadku utrzymującego się obrzęku plamki w 4 i 8 miesiącu pacjenci otrzymywali ponowne leczenie</p>	Iniekcja do ciała szklanego	12 miesięcy
	LAS	<p>Laser</p> <p>Średnia liczba terapii przy użyciu lasera na pacjenta podczas 12-miesiący: 1,6</p> <p>W przypadku utrzymującego się obrzęku plamki w 4 i 8 miesiącu pacjenci otrzymywali ponowne leczenie</p>	Konwencjonalna laseroterapia	
DRCR.net 2008 (II A)	TRI	<p>Triamcinolon: 4 mg w 0,1 ml roztworu</p> <p>Średnia liczba iniekcji podczas 3-letniego okresu obserwacji: 4,1</p> <p><u>Protokół ponownego leczenia:</u> ponowne leczenie było wdrażane, w razie stwierdzenia konieczności, w ciągu 4 tygodni po każdej wizycie, odbywających się co 4 miesiące, nie wcześniej niż po upływie 3,5 miesiąca od ostatniego leczenia.</p> <p>Ponowne leczenie było wdrażane ogólnie. Natomiast w przypadku wystąpienia u pacjentów co najmniej jednego z tzw. kryteriów „odraczających” o ponownym leczeniu decydował badacz [kryteria „odraczające”: 1- niewielki obrzęk lub jego brak w centrum plamki żółtej i CMT w badaniu OCT $\leq 225 \mu\text{m}$; 2- BCVA ≥ 79 ($\geq 20/25$); 3- znacząca poprawa w obrzęku plamki od ostatniego leczenia (np. obniżenie CMT $\geq 50\%$); 4- znaczące klinicznie zdarzenia niepożądane powstałe wskutek zastosowanego leczenia; 5- uznanie dodatkowego leczenia za nieskuteczne (poprawa BCVA < 5 liter lub brak redukcji CMT)]</p>	Iniekcja do ciała szklanego	36 miesięcy
	LAS	<p>Laser: fotokoagulacja ogniskowa/typu „grid”</p> <p>Średnia liczba terapii przy użyciu lasera podczas 3-letniego okresu obserwacji: 3,1</p> <p><u>Protokół ponownego leczenia:</u> ponowne leczenie było wdrażane, w razie stwierdzenia konieczności, w ciągu 4 tygodni po każdej</p>	Laseroterapia	

Badania	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
		<p>wizycie, odbywających się co 4 miesiące, nie wcześniej niż po upływie 3,5 miesiąca od ostatniego leczenia.</p> <p>Ponowne leczenie było wdrażane ogólnie. Natomiast w przypadku wystąpienia u pacjentów co najmniej jednego z tzw. kryteriów „odraczających” o ponownym leczeniu decydował badacz [kryteria „odraczające”: 1- niewielki obrzęk lub jego brak w centrum plamki żółtej i CMT w badaniu OCT $\leq 225 \mu\text{m}$; 2- BCVA ≥ 79 ($\geq 20/25$); 3- znacząca poprawa w obrzęku plamki od ostatniego leczenia (np. obniżenie CMT $\geq 50\%$); 4- znaczące klinicznie zdarzenia niepożądane powstałe wskutek zastosowanego leczenia; 5- uznanie dodatkowego leczenia za nieskuteczne (poprawa BCVA < 5 liter lub brak redukcji CMT); 6- brak obszarów po zastosowaniu fotokoagulacji ogniskowej/typu <i>grid</i>, dla których wskazane byłoby zastosowanie dodatkowego leczenia</p>		
TRI vs SHAM/OBS				
Gillies 2006 (II A)	TRI	<p>Triamcinolon: 4 mg w 0,1 ml roztworu Średnia liczba iniekcji podczas 2-letniego okresu obserwacji: 2,6</p> <p>Konieczność ponownego leczenia była rozważana podczas każdej wizyty – co 6 miesięcy - w przypadku obniżenia BCVA ≥ 5 liter względem wcześniejszych wartości szczytowych i utrzymującego się CMA $> 250 \mu\text{m}$. W przypadku braku poprawy po 4 tygodniach pacjenci otrzymywali standardową laseroterapię [1 pacjent z grupy TRI otrzymał laseroterapię]</p>	Iniekcja do ciała szklistego	24 miesiące
	SHAM/OBS	<p>Średnia liczba iniekcji podczas 2-letniego okresu obserwacji: 1,8</p> <p>Konieczność ponownego leczenia była rozważana podczas każdej wizyty – co 6 miesięcy - w przypadku obniżenia BCVA ≥ 5 liter względem wcześniejszych wartości szczytowych i utrzymującego się CMA $> 250 \mu\text{m}$. W przypadku braku poprawy po 4 tygodniach pacjenci otrzymywali standardową laseroterapię [16 pacjentów z grupy SHAM/OBS otrzymał laseroterapię]</p>	iniekcja podspojówkowa	

4.5. Heterogeniczność kliniczna

Liczebności populacji w większości włączonych badaniach były stosunkowo wysokie. Wyjątek stanowi badanie *Ladas 1993*, w którym liczebność populacji była niewielka (poniżej 30 pacjentów w poszczególnych ramionach terapeutycznych).

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci z DME. Większość badań dotyczyła populacji pacjentów z DME, u których zastosowano wcześniejsze leczenie. W próbach klinicznych *Ockrim 2008* oraz *Gillies 2006* uczestniczyli pacjenci z utrzymującym się (*persistant*) DME. W większości prac wcześniejsze leczenie stanowiła laseroterapia (fotokoagulacja laserowa). W jednym z badań *DRCR.net 2008* przedstawiono również dane na temat odsetka osób, u których zastosowano panfotokoagulację (16-17%).

Wyjątek stanowi badanie *ETDRS* [REDACTED]. Natomiast w badaniach *Olk 1986* oraz *Ladas 1993* nie przedstawiono dokładnych danych na temat wcześniejszych terapii lub ich braku oraz dokładnego statusu choroby.

Głównym kryterium wykluczającym we wszystkich badaniach były choroby towarzyszące, które mogłyby zakłócić przebieg badania: m.in. jaskra, nadciśnienie oczne czy też niewydolność nerek.

Średnia wieku w większości badań była podobna i wynosiła 59,3-63 lat. W badaniach: *Olk 1986*, *Ladas 1993* odnotowano wyższy odsetek pacjentów z cukrzycą typu 1 (56,5%-64,1%). Natomiast w próbach klinicznych *Ockrim 2008* oraz *DRCR.net 2008* u większości pacjentów włączonych do badania występowała cukrzyca typu 2. W pozostałych badaniach nie przedstawiono danych liczbowych dotyczących liczebności pacjentów z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2. Wyjściowa liczba liter w skali EDTRS zaraportowana została w 4 badaniach zakwalifikowanych do porównania pośredniego i wynosiła 47,8-62 litery. W badaniu *Ockrim 2008* u około 20% pacjentów występowała proliferacyjna retinopatia cukrzycowa. Czas trwania DME został odnotowany tylko w 1 badaniu i wynosił 23,5-27 lat (mediana). Natomiast czas trwania cukrzycy przedstawiono w 4 pracach i wynosił on od 12 do 16 lat.

Czas trwania badania w poszczególnych próbach klinicznych wahał się od 12 miesięcy (*Ockrim 2008*) do 36 miesięcy (*Ladas 1993*, *ETDRS* [REDACTED], *DRCR.net 2008*). W większości badań podano również wyniki we wcześniejszych punktach czasowych.

W trzech badaniach (*Olk 1986*, *Ladas 1993*, *ETDRS* [REDACTED]) włączonych do porównania pośredniego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fotokoagulacji laserowej z obserwacją. W dwóch badaniach (*Ockrim 2008*, *DRCR.net 2008*) porównywano octan triamcynolonu podawany w dawce 4 mg/0,1 ml z fotokoagulacją laserową. Natomiast w jednej próbie klinicznej (*Gillies 2006*) oceniano efektywność kliniczną octanu triamcynolonu podawanego w dawce 4 mg/0,1 ml iniekcją pozorowaną/obserwacją. W większości prac w trakcie trwania dopuszczano ponowne leczenie. W każdym z badań dokładnie zdefiniowano zasady ponownego leczenia.

Na podstawie przeprowadzonej oceny heterogeniczności badań wykazano, że większość włączonych do porównania pośredniego badań jest stosunkowo zbieżna w zakresie populacji oraz metodyki i pozwala na przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie wspólnych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa.

Natomiast z uwagi na brak zbieżności co do czasu wykonywanych operacji zaćmy pomiędzy badaniami *MEAD* oraz *Gillies 2006* prezentowane wyniki porównania pośredniego DEX vs TRI przez wspólny komparator SHAM/OBS dla 24 miesiąca nie stanowią wiarygodnych wyników i zostały umieszczone w analizie wrażliwości w Załączniku niniejszego przeglądu systematycznego.

4.6. Punkty końcowe w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Należy podkreślić, że w badaniach zakwalifikowanych do porównania pośredniego poszukiwano i analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach włączonych do bezpośredniego porównania ocenianej interencji (DEX) z SHAM/OBS.

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie następujących punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną:

- Poprawa BCVA (*best corrected visual acuity*) \geq 15 liter ETDRS (analiza w jednym punkcie czasowym: 24 msc.);
- Poprawa BCVA (*best corrected visual acuity*) \geq 10 liter ETDRS (analiza w trzech punktach czasowych: 12, 24 oraz 36 msc.)
- Średnia zmiana BCVA podczas trwania badania względem wartości wyjściowych (analiza w jednym punkcie czasowym: 24 msc.).

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie następujących punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo:

- przerwanie badania ogółem (analiza w dwóch punktach czasowych: 24 msc. oraz 36 msc.).

Natomiast dla pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu bezpośrednim DEX vs SHAM/OBS nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z powodu rozbieżności w definicjach punktów końcowych, odmiennych okresów raportowania danych bądź powodu danych, dla których niemożliwe było przeprowadzenie odpowiednich obliczeń statystycznych (brak: SE, SD, 95% CI).

Należy podkreślić, iż ze względu na charakter analizy pośredniej typu „ladder” (DEX vs SHAM/OBS, LAS vs SHAM/OBS, TRI vs LAS), w przypadku badań porównujących TRI vs LAS (*Ockrim 2008, DRCC.net 2008*) analizowano i ekstrahowano wyłącznie tylko te punkty końcowe, które były zbieżne z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach porównujących LAS vs SHAM/OBS (*Olk 1986, Ladas 1993, ETDRS* [redacted]) w adekwatnym okresie obserwacji.

4.7. Skuteczność kliniczna - porównanie pośrednie

4.7.1. Długi okres obserwacji - 36 miesięcy

4.7.1.1. Poprawa BCVA (*best corrected visual acuity*) \geq 10 liter

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 47. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła \geq 10-literowa poprawa BCVA w 36 miesiącu względem wartości wyjściowych (DEX vs TRI)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
\geq10-literowa poprawa BCVA						
<i>MEAD-010 (II A),</i>	DEX	351	78* (22,2)	2,10 (1,39; 3,15)	10 (7; 22)	wysoka
	SHAM/OBS	350	42* (12,0)			
<i>Ladas 1993 (II A)</i>	LAS	24	2 (8,3)	5,26 (0,23; 122,32)	-	średnia#

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płomki (DME)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
≥10-literowa poprawa BCVA						
	SHAM/OBS	22	0 (0)			
DRCR.net 2008 (II A)	TRI	98	51* (44)*	2,29 (1,31; 3,99)	6 (4; 15)	średnia#
	LAS	115	37* (37)*			
Wyniki porównania pośredniego						
DEX vs LAS <i>fixed model (Mantel-Haenszel)</i>					0,40 (0,02; 9,50)	
DEX vs TRI <i>fixed model (Mantel-Haenszel)</i>					0,18 (0,01; 4,00)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

#Analiza ITT niezachowana

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami tj. DEX a TRI w zakresie wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 10 liter ETDRS dla 36 miesięcznego okresu obserwacji. Obliczony w wyniku porównania pośredniego iloraz szans wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 10 liter ETDRS wynosi 0,18 (0,01; 4,00).

4.7.2. Długi okres obserwacji – 12 miesięcy

4.7.2.1. Poprawa BCVA (*best corrected visual acuity*) ≥10 liter ETDRS

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 48. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥10-literowa poprawa BCVA w 12 miesiącu względem wartości wyjściowych; DEX vs TRI

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
MEAD-010 (II A),	DEX	351	104* (29,6**)	1,72 (1,21; 2,43)	11 (7; 28)	wysoka
	SHAM/OBS	350	69* (19,7**)			
MEAD-011 (II A)	LAS	76	25 (32,9)	6,67 (2,39; 18,61)	4 (3; 8)	średnia#
	SHAM/OBS	73	5 (6,8)			
Olk 1986 (II A)	LAS	27	5 (18,5)	12,54 (0,59; 268,01)	-	wysoka
	SHAM/OBS	23	0 (0)			
ETDRS						

Analiza efektywności kliniczne dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
---------	-------------	---	-------	----------------	-----------------	-------

Wynik metaanalizy dla LAS vs SHAM/OBS (fixed)

Fixed model (Mantel-Haenszel)			
OR	LCI	UCI	P-VALUE
Test heterogeniczności			
Cochran Q			
Cochran Q p-value			
I ²			

<i>Ockrim 2008 (IIA)</i>	TRI	42	8* (19,05)*	0,64 (0,23; 1,81)	-
	LAS	41	11* (26,8)*		
<i>DRCR.net 2008 (IIA)</i>	TRI	221	55* (25)*	0,85 (0,57; 1,27)	-
	LAS	286	80* (28)*		

Wynik metaanalizy dla TRI vs LAS (fixed)

Fixed model (Mantel-Haenszel)			
OR	LCI	UCI	P-VALUE
0,822	0,566	1,193	0,303
Test heterogeniczności			
Cochran Q			0,253
Cochran Q p-value			0,615
I ²			0,0%

Wyniki porównania pośredniego

<i>DEX vs LAS</i> <i>fixed model (Mantel-Haenszel)</i>	0,54 (0,30; 0,96)
<i>DEX vs TRI</i> <i>fixed model (Mantel-Haenszel)</i>	0,66 (0,33; 1,31)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Dane zaczerpnięte z raportu SMC;

#Analiza ITT niezachowana

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 10 liter ETDRS dla 12-miesięcznego okresu obserwacji. Obliczony

iloraz szans dla porównania DEX vs TRI wynosi 0,66 (95% CI: 0,33; 1,31). Uzyskana różnica nie jest istotna statystycznie.

4.8. Bezpieczeństwo – porównanie pośrednie

4.8.1. Długi okres obserwacji – 36 miesięcy

4.8.1.1. Przerwanie badania ogółem

Poniższa tabela przedstawia dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 49. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przegrali badania ogółem w czasie 36 m-cy; DEX vs TRI

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	GRADE
Przerwanie badania ogółem						
<i>MEAD-010 (II A),</i>	DEX	351	126 (35,9)*	0,43 (0,32; 0,58)	5 (4; 8)	wysoka
	<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM/OBS	350			
<i>Ladas 1993 (II A)</i>	LAS	27	3 (11,1)*	2,75 (0,27; 28,43)	-	wysoka
	SHAM/OBS	23	1 (4,3)*			
<i>DRCR.net 2008 (II A)</i>	TRI	254	156* (61,4)*	0,85 (0,61; 1,20)	-	wysoka
	LAS	330	215* (65,2)*			
Wyniki porównania pośredniego						
<i>DEX vs LAS fixed model (Mantel-Haenszel)</i>				0,16 (0,02; 1,65)		
<i>DEX vs TRI fixed model (Mantel-Haenszel)</i>				0,19 (0,02; 1,75)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Dla 36-miesięcznego okresu obserwacji pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania przerwania badania ogółem pomiędzy grupą poddawaną terapii DEX a grupą pacjentów leczonych TRI. Obliczony w wyniku porównania pośredniego iloraz szans wynosi 0,19 (95%CI: 0,02; 1,75).

5. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DEKSAMETAZONU (OZURDEX®) W LECZENIU SKOJARZONYM Z FOTOKOAGULACJĄ LASEROWĄ VS FOTOKOAGULACJA LASEROWA U DOROSŁYCH Z ZABURZENIAMI WIDZENIA SPOWODOWANYMI CUKRZYCOWYM OBRZĘKIEM PLAMKI (DME)

5.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie kliniczne (PLACID) z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, II fazy, w którym deksametazon podawany doszkliskowo w postaci biodegradowalnego implantu (DEX) w dawce 0,7 mg w ramach leczenia skojarzonego z fotokoagulacją laserową (LAS) był porównywany samą fotokoagulacją laserową w populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular edema*) w okresie 12 miesięcy. W celu zapewnienia zaślepienia próby grupie poddanej jedynie laseroterapii podawano także iniekcje pozorowane (SHAM).

Wyniki badania PLACID opisane zostały w publikacji *Callanan 2013* [33] oraz na stronie *clinicaltrials.gov* pod numerem *NCT00464685* [34].

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę włączonego badania.

Tabela 50. Charakterystyka badania PLACID

Badania	PLACID (II A)
Ocena w skali Jadad	5/5
Liczba ośrodków	48 ośrodków zlokalizowanych w USA i Kanadzie
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT), II fazy
randomizacja	Zastosowano, z wykorzystaniem komputerowo wygenerowanego schematu randomizacji (utajnionego do momentu zakończenia badania) w stosunku 1:1 do grup: DEX 0,7 mg + LAS (126 pts) i SHAM+LAS (127 pts). Pacjentów stratyfikowano względem wyjściowych wartości BCVA w badanych oczach (≤ 49 lub ≥ 50 liter).
zaślepienie	Zastosowano, badanie podwójnie zaślepienie, obejmujące pacjentów i personel badawczy. Iniekcja pozorowana, polegała na zbliżeniu aplikatora bez igły lub badanego leku do spojówki celem maskowania zastosowanego leczenia.
Metodyka	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości DEX+LAS nad SHAM+LAS w ocenie skuteczności (większy % pacjentów uzyska ≥ 10 -literową poprawę jeśli leczeni będą DEX+LAS vs SHAM+LAS). Zakładano, że profil bezpieczeństwa będzie akceptowalny.
hipoteza badawcza	Wielkość próby oszacowano w oparciu o założenie, że 30% w grupie DEX+LAS i 14% w grupie SHAM+LAS osiągnie po 12 miesiącach terapii co najmniej 10-literową poprawę BCVA względem wartości wyjściowych. 105 pacjentów wymaganych było osiągnięcia 80% mocy statystycznej. Wielkość badanej grupy planowano na 124 pacjentów w każdym z ramion uwzględniając 15% przewidywany wskaźnik utraty pacjentów z badania.

Badania	PLACID (II A)
<p>Oceniane punkty końcowe</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy – ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS (% pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 10-literową poprawę BCVA względem wartości wyjściowych) w 12 miesiącu; <p>Drugorzędowe punkty końcowe – ocena skuteczności, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ostrość wzroku (średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowych); • Redukcja centralnej grubości siatkówki (CRT) względem wartości wyjściowych (oceniana za pomocą OCT); • Średnia zmiana powierzchni wycieku naczyń (ang. <i>area of vessel leakage</i> oceniana za pomocą FA); • Liczba terapii (DEX i LAS); • Czas do ponownego leczenia; • Jakość życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przerwanie badania ogółem; • Przerwanie badania z powodu: AEs, z powodu braku skuteczności leczenia; • Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem; • Oczne AEs; • Ciężkie AEs (ogółem, poszczególne i związane z leczeniem); • Zaćma; • Parametry związane z IOP (IOP $\geq 3S$, $\geq 2S$, ≥ 10 mm Hg); • Parametry kontroli cukrzycy i funkcji nerek.
<p>Okres obserwacji</p>	<p>12 miesięcy + 3 miesiące dodatkowego <i>follow-up</i></p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W okresie obserwacji wynoszącym 12/15 miesięcy badanie przerwało: 23 pts w grupie DEX +LAS (18,3%) i 33 pts w grupie SHAM +LAS (26,0%); • Przyczyny przerwania badania DEX+LAS vs SHAM vs LAS: brak skuteczności (1 pt vs 11 pts), AEs (9 pts vs 12 pts).
<p>Analiza ITT</p>	<p>Zachowana w ocenie skuteczności (DEX+LAS: 126 pts i SHAM+LAS: 127 pts); ocenę bezpieczeństwa analizowano w oparciu o populację <i>safety</i> (wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku): DEX+LAS (12S pts) i SHAM+LAS (127 pts).</p> <p>Dane dla skuteczności przedstawiono dodatkowo dla zmodyfikowanej ITT (mITT) – wszyscy pacjenci z ocenionym podczas skreeningu wyciekami (<i>diffuse macular capillary bed leakage</i>). Brakujące dane dotyczące BCVA zostały przypisane metodą ostatniej obserwacji LOCF.</p>
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Allergan, Inc., Irvine, California</p>
<p>Publikacje do badania/Inne źródła danych</p>	<p>Callanan 2013 [33] NCT00464685 [34]</p>
<p>Dodatkowe informacje</p>	<p>Badanie przeprowadzono w okresie: maj 2007 – luty 2010</p>

Wszystkie dane ekstrahowane były z publikacji głównej (Callanan 2013). W przypadku braku informacji dane uzupełniano w oparciu o rejestr *ClinicalTrials.gov* wraz z odniesieniem do źródła informacji. Dane przedstawione w niniejszym rozdziale stanowią dane uzupełniające

5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania klinicznego PLACID.

Tabela 51. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania PLACID

Badanie	PLACID (II A)
<p>Kryteria włączenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż.; • zdiagnozowana cukrzyca typu 1 lub 2; • średnia grubość siatkówki w badanym oku ≥ 275 μm (mierzona przy pomocy OCT) 1mm środkowym polu plamki żółtej w badanym oku z DME; • wyciek z uszkodzonych naczyń w badanym oku (<i>diffuse macular capillary bed leakage</i>) potwierdzony w obrazie FA; • BCVA: 34 - 70 liter ETDRS (20/200 -20/40 na tablicy Snellena); • Pisemna zgoda na udział w badaniu.
<p>Kryteria wykluczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowana choroba ogólnoustrojowa; • stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem badania; • czynna infekcja w obrębie obu oczu; • jaskra w obrębie obu oczu; • wzrost IOP o ≥ 10 mmHg lub do ≥ 25 mmHg w historii choroby jako reakcja na leczenie kortykosteroidami, co wymagało skojarzonej terapii obniżającej IOP lub użycia lasera lub zabiegu chirurgicznego (oba oczy); • choroba wenoobłądająca, zapalenie błony naczyniowej oka, syndrom Irvine-Gass lub inny niż DR stan chorobowy (w historii lub notowany w momencie kwalifikacji pacjentów do udziału w badaniu), który może prowadzić do wystąpienia obrzęku plamki; • błona przedsiatkówkowa lub trakcja szklistkowo-plamkowa jako podstawowa przyczyna obrzęku plamki (wg oceny badacza); • witrektomia w historii choroby; • aktywna postać neowaskularyzacji w obrębie nerwu wzrokowego lub siatkówki; • terapia kortykosteroidami podawanymi dożylnie z wyjątkiem DEX lub ≤ 4 mg TRI w ciągu co najmniej 13 tygodni przed rozpoczęciem badania; • okołogałkowe podanie kortykosteroidów w ciągu 26 tyg. przed włączeniem do badania lub miejscowe podanie NLPZ lub kortykosteroidów w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; • czynna postać infekcji opryszczkowej lub innej, oka lub przydatków; • afakia lub pseudofakia (jeżeli brak potwierdzenia angiograficznego retinopatii cukrzycowej, chirurgii zaćmy wykonanej więcej niż 3 miesiące przed rozpoczęciem badania); • jakiegokolwiek iniekcje, zabiegi chirurgiczne lub laserowe w obrębie gałki ocznej w ciągu 13 tyg. przed rozpoczęciem badania lub przewidywana konieczność zabiegu operacyjnego w czasie

Badanie	PLACID (II A)
	<p>trwania badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakikolwiek stan lub choroba, które w opinii lekarza mogą wpłynąć na wyniki zdrowotne (10-literowa poprawa BCVA), np. ciężkie niedokrwienie plamki żółtej, <i>media opacity</i>; • IOP >23 mm Hg (jeśli nieleczone) lub >21 mm Hg jeśli leczone jednym lekiem; • Leczenie 2 lub więcej lekami obniżającymi IOP.

FA – angiografia fluoresceinowa; BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku; DEX - deksametazon; IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; OCT – optyczna koherentna tomografia; DME – cukrzycowy obrzęk plamki; TRI – octan triamcynolonu

Kryteria włączenia i wykluczenia z badania PLACID zostały precyzyjnie określone. Randomizacją objęto łącznie 253 dorosłych spełniających powyższe kryteria (126 pts do grupy DEX+LAS i 127 pts do grupy LAS+SHAM). Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania PLACID

Cecha populacji/parametr	PLACID (II A)	
	DEX+LAS	LAS+SHAM
Liczebność, N	126	127
Wiek w latach, średnia (SD) [zakres]	61,8 (11,1) [25-93]	61,3 (9,3) [30-86]
Płeć, n (%)	męska	62 (49,2)
	żeńską	64 (50,8)
Rasa, n (%)	Biała	82 (65,1)
	Latynoamerykańska	26 (20,6)
	Czarna	11 (8,7)
	Żółta	3 (2,4)
	Inna	4 (3,2)
Status soczewki, n (%)	naturalna	91 (72,2)
	pseudofakia	35 (27,8)
Czas trwania DME w miesiącach, średnia (SD) [zakres]	22,4 (29,7) [0-198]	28,2 (33,7) [0-196]
BCVA ,n (%)	<34 liter ETDR5	1 (0,8)
		0 (0,0)

Cecha populacji/parametr	PLACID (II A)	
	DEX+LAS	LAS+SHAM
34 – 49 liter ETDRS	20 (15,9)	21 (16,5)
50 – 70 liter ETDRS	105 (83,3)	106 (83,5)
CRT w μm , średnia (SD) [zakres]	438 (134) [198-1080]	430 (131) [221-861]
Powierzchnia rozproszonego wycieku w mm^2 , średnia (SD) [zakres]	16,0 (12,6) [0-46]	15,0 (12,9) [0-56]

DME – cukrzycowy obrzęk plamki; BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku; CRT – centralna grubość siatkówki; SD – odchylenie standardowe

Charakterystyka pacjentów w obu ramionach terapeutycznych była bardzo zbliżona. Pacjenci włączeni do badania PLACID to w ok. 50% mężczyźni (49% w grupie DEX+LAS i 52% w grupie LAS+SHAM) i kobiety, w średnim wieku 61 – 62 lata (od 25 do 93 lat). Większość pacjentów była rasy białej (ponad 65% i ponad 57% odpowiednio w grupach DEX+LAS i LAS+SHAM), a ponad 20% w obu grupach stanowili latynoamerykanie. Ponad 72% pacjentów miało naturalną soczewkę. Średni czas trwania DME w grupie analizowanej interwencji (DEX+LAS) wynosił 22,4 miesiące, a w grupie LAS+SHAM 28,2 miesiące. W obu grupach podobne odsetki pacjentów miały ostrość wzroku BCVA w zakresie 50-70 liter ETDRS (83,3 – 83,5%), BCVA w zakresie 34-49 liter ETDRS (16 – 16,5%) oraz BCVA<34 liter ETDRS (0-0,8%). Średnia centralna grubość siatkówki w badanym oku w grupie DEX+LAS wynosiła 438 μm , a w grupie kontrolnej (LAS+SHAM) 430 μm . Dodatkowo autorzy badania podkreślają, iż żaden z pacjentów na wyjściu nie stosował leczenia obniżającego IOP.

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania PLACID można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

5.3. Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono opis interwencji zastosowanych w badaniu PLACID.

Tabela S3. Charakterystyka interwencji, którym poddawani byli pacjenci w badaniu PLACID

Badanie	I	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
PLACID (II A)	DEX+LAS	0,7 mg dexametazonu + fotokoagulacja laserowa (długość fali: żółta, zielona) w miesiąc po podaniu DEX	Iniekcja doszkliskowa (DEX) przez <i>pars plana</i>	12 miesięcy + 3 miesiące dodatkowego <i>fallaw-up</i>
	SHAM+LAS	Iniekcja pozorowana (sham) + fotokoagulacja laserowa (długość fali: żółta, zielona) w miesiąc po podaniu DEX	Zbliżenie aplikatora bez igły lub badanego leku do spojówki - maskowanie zastosowanego leczenia DEX	

I-interwencja

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem siatkówki (DME)

Pacjenci w grupie aktywnej interwencji otrzymali iniekcję doszkliskową deksametazonu przez *pars plana* w dawce 0,7 mg w postaci biodegradowalnego implantu do badanego oka przy użyciu aplikatora z igłą o rozmiarze 22. Natomiast w grupie kontrolnej w celu zaślepienia pacjentom wykonywano iniekcje pozorowane poprzez zbliżenie aplikatora bez igły lub bez badanego leku do spojówki. Miesiąc po zabiegu obie grupy interwencyjne były poddane fotokoagulacji laserowej (ogniskowej lub typu „grid”) przy użyciu lasera z falą o długości promieniowania żółtego lub zielonego. Laseroterapia zastosowana była do wszystkich obszarów siatkówki, w których stwierdzono grubienie lub wyciek w badaniu klinicznego, OCT i FA.

Potrzeba ponownego leczenia była rozpatrywana u pacjentów w miesiącach 4, 6 i 9 i leczenie było wdrażane w razie potrzeby. Ponowne leczenie u pacjentów było rozpatrywane w przypadku spełnienia wszystkich czterech z niżej zdefiniowanych kryteriów:

- Średnia grubość siatkówki w 1-mm centralnym polu siatkówki w badanym oku wynosząca co najmniej 250 μm w badaniu OCT domeny-czasowej;
- Minimalny odstęp pomiędzy terapiami wynoszący 3 miesiące dla fotokoagulacji i 6 miesięcy dla iniekcji doszkliskowej DEX lub pozorowanej SHAM;
- Ponowna terapia nie będąca znaczącym ryzykiem dla pacjenta;
- Możliwość odniesienia korzyści przez pacjenta z zastosowanej ponownej terapii.

W badaniu możliwe było otrzymanie 3 dodatkowych terapii laserowych w miesiącach 4, 7 i 10 oraz 1 dodatkową iniekcję doszkliskową DEX w miesiącu 6 lub 9. Powierzchnia objęta ponowną fotokoagulacją była utrzymywana w tajemnicy przed badaczem.

Pacjenci, którzy otrzymali ponowną iniekcję DEX w 9 miesiącu byli poddani obserwacji do 15 miesiąca badania.

Jedynie 2 pts kwalifikujących się do ponownego leczenia DEX lub SHAM nie zostało poddanych leczeniu albo z powodu kwestii planowania leczenia albo niezastosowania się do protokołu badania.

5.4. Skuteczność kliniczna

Biorąc pod uwagę dostępność danych w materiałach źródłowych, w ocenie skuteczności klinicznej przedstawiono dane dotyczące:

- poprawy BCVA ≥ 10 liter ETDRS w 6 i 12 miesiącu;
- ostrości wzroku (średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowych) w 6 i 12 miesiącu;
- redukcji centralnej grubości siatkówki (CRT) względem wartości wyjściowych (oceniana za pomocą OCT) w 6 i 12 miesiącu;
- czas do ponownego leczenia.

Parametry skuteczności oceniano podczas wizyt: wyjściowej (*baseline*) oraz w miesiącach 1, 4, 6, 9 i 12. Wyniki analizowano dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Natomiast brakujące dane BCVA dla pierwszorzędnego punktu końcowego uzyskiwano przy implementacji metody LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Definicje ocenianych w badaniu PLACID punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (PLACID).

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa najlepszej skorygowanej ostrości widzenia o co najmniej 10 liter ETDRS w 6 i 12 miesiącu badania względem wartości wyjściowych.	n (%), OR (95% CI)
Ostrość wzroku	Średnia zmiana BCVA w 6 i 12 miesiącu względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana (SD); różnica średnich zmian: MD (95% CI)
Redukcja centralnej grubości siatkówki	Średnia zmiana grubości siatkówki w polu centralnym pomiaru OCT w 6 i 12 miesiącu względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana (SD); różnica średnich zmian: MD (95% CI)

5.4.1. Poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS

W badaniu PLACID pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS, czyli odsetek oczu, u których odnotowano poprawę ostrości widzenia BCVA o co najmniej 10 liter ETDRS w 12 miesiącu badania. Dodatkowo przedstawiono również dane dla krótkiego okresu obserwacji (6 miesięcy). Poniżej zestawiono w tabeli szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego.

Tabela 55. Liczba i odsetek pacjentów z poprawą BCVA ≥ 10 liter ETDRS w 6 i 12 miesiącu wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX+LAS vs LAS+SHAM (PLACID)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
6 miesięcy					
PLACID (II A)	DEX+LAS	126	28*(22,2)	1,36 (0,73; 2,54)	wysoka
	LAS+SHAM	127	22*(17,3)		
12 miesięcy					
PLACID (II A)	DEX+LAS	126	35*(27,8)	1,24 (0,71; 2,19)	wysoka
	LAS+SHAM	127	30*(23,6)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie dostępnych danych iloraz szans wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego: poprawy BCVA ≥ 10 liter ETDRS w 12 miesiącu badania wynosi 1,24 (95% CI: 0,71; 2,19) i nie wykazuje znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi ramionami terapeutycznymi.

Podobnie dla ocenianego punktu końcowego w krótkim okresie obserwacji równym 6 miesięcy obliczony iloraz szans jego wystąpienia wynosi 1,36 (95% CI: 0,73; 2,54) i nie wykazuje znamienności statystycznej dla porównania DEX+LAS vs LAS+SHAM.

Autorzy badania dodatkowo analizowali oceniany punkt końcowy również w innych okresach obserwacji i odnotowali istotne różnice na korzyść DEX+LAS dla 9 miesiąca badania ($p=0,007$), gdzie 31,7% pts w grupie

DEX+LAS uzyskało istotną klinicznie poprawę BCVA w porównaniu do 17,3% pts w grupie kontrolnej (LAS+SHAM).

5.4.2. Ostrość wzroku

Oceny ostrości wzroku w badaniu *PLACID* dokonano w oparciu o średnią zmianę BCVA w krótkim (6 miesięcy) i długim (12 miesięcy) okresie obserwacji względem wartości wyjściowych.

Poniżej przedstawiono dane (odczytane z wykresu) odnośnie średniej zmiany BCVA w 6 i 12 miesiącu względem wartości wyjściowych.

Tabela S6. Średnia zmiana wraz z obliczoną różnicą średnich zmian BCVA w 6 i 12 miesiącu względem wartości wyjściowych; DEX+LAS vs LAS+SHAM (*PLACID*)

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana BCVA* (SE) [liczba liter ETDRS]	MD (95% CI)	GRADE
6 miesięcy					
<i>PLACID (II A)</i>	DEX+LAS	99	3,83 (0,96)**	3,78 (0,69; 6,87)	średnia#
	LAS+SHAM	101	0,05 (1,14)**		
12 miesięcy					
<i>PLACID (II A)</i>	DEX+LAS	126	2,9 (11,45^)***	0,80 (-2,10; 3,70)	wysoka
	LAS+SHAM	127	2,1 (12,05^)***		

*Względem wartości wyjściowych

**Dane odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig* ;

***Dane zaczerpnięte z rejestru clinicaltrials.gov [];

^Odchylenie standoardowe;

#nie zachowana analiza ITT

Na podstawie danych zestawionych w powyższej tabeli średni wzrost ostrości wzroku względem wartości wyjściowych jest większy w grupie DEX+LAS w porównaniu z grupą kontrolną (LAS+SHAM) zarówno dla krótkiego jak i długiego okresu obserwacji. Otrzymana różnica średnich zmian BCVA oceniana w 6 miesiącu wynosi 3,78 (95% CI: 0,69; 6,87) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść DEX+LAS, natomiast w 12 miesiącu OR (95% CI) wynosi 0,8 (95% CI: -2,1; 3,7) i nie wykazuje istotności statystycznej dla analizowanego porównania.

5.4.3. Redukcja centralnej grubości siatkówki

Autorzy badania *PLACID* oceniali średnią zmianę (redukcję) grubości centralnego pola siatkówki (CRST, ang. *central retinal subfield thickness*) z obrazowania OCT w badanym oku z potwierdzonym obrzękiem rozlanym. Dane dla 6 i 12 miesiąca trwania badania odczytano z wykresu przedstawionego przez autorów badania.

Szczegółowe dane dotyczące redukcji centralnej grubości siatkówki dla 6 i 12 miesiąca obserwacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela S7. Średnia zmiana CRST oceniana w krótkim (6 miesięcy) i długim (12 miesięcy) okresie obserwacji względem wartości wyjściowych z obliczoną różnicą średnich zmian CRT; DEX+LAS vs LAS+SHAM (PLACID)

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana CRST* (5E) [μm]	MD (95% CI)	GRADE
6 miesięcy					
PLACID (II A)	DEX+LAS	50	-178 (19)**	-117,50 (-169,89; -65,11)	średnia#
	LAS+SHAM	51	-60,5 (18,8)**		
12 miesięcy					
PLACID (II A)	DEX+LAS	126	-102,8 (130,86^)***	22,50 (-8,85; 53,85)	wysoka
	LAS+SHAM	127	-125,3 (123,38^)***		

#Nie zachowana analiza ITT;

*względem wartości wyjściowych;

**Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig;

***Dane zaczerpnięte z rejestru clinicaltrials.gov [];

^Odchylenie standoardowe

Obliczona różnica średniach zmian CRST względem wartości wyjściowych dla 6-miesięcznego okresu obserwacji wynosi -117,5 (95% CI: -169,9; -65,1) i jest znamienna statystycznie na korzyść grupy leczonej deksametazonem w skojarzeniu z laseroterapią (DEX+LAS). Natomiast dla długiego okresu obserwacji równego 12 miesięcy otrzymana różnica średnich zmian nie wykazała znamienności statystycznej dla porównania DEX+LAS vs LAS+SHAM (MD=22,5 (95% CI: -8,85; 53,85)).

5.4.4. Czas do ponownego leczenia

Na podstawie danych z rejestru ClinicalTrials.gov oceniano czas do rozpoczęcia ponownego leczenia w ramionach terapeutycznych DEX+LAS vs LAS+SHAM.

W grupie analizowanej interwencji DEX+LAS (126 pts) mediana czasu do zastosowania ponownego leczenia w badanym oku wyniosła 189 dni (95% CI: 189; 197), natomiast w grupie kontrolnej (127 pts) mediana wyniosła 196 dni (95% CI: 189; 216). Jak widać mediana czasu do zastosowania ponownego leczenia była nieznacznie dłuższa (o 7 dni) w grupie kontrolnej.

5.4.5. Jakość życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25

Odnaleziono dane z analizy post-hoc badania PLACID w abstrakcie Liu 2012 (PSS29) [35], gdzie badano związek zmian średniej BCVA o 1 linię (5 liter ETDRS) ze zmianami jakości życia (HRQoL) u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki. Łącznie 252 pts miało na wyjściu średnią złożoną liczbę punktów VFQ-25 wynoszącą 69,1. W podgrupie pacjentów z poprawą BCVA o 5 liter ETDRS odnotowano o 3,2 – 6,7 punktów większą średnią zmianę VFQ-25 dla złożonej liczby punktów (p≤0,048) i w 4 podskalach („ogólne widzenie”, „widzenie z bliska”, „zależność od innych osób”, „prowadzenie samochodu”), w porównaniu do podgrupy pacjentów bez zmian BCVA. Poszczególne różnice były większe o 10,2 – 18,3 punktów (p≤0,019) wśród podgrupy 46 pacjentów z lepszym widzeniem (BSE, *better-seeing eye*) za wyjątkiem podskali „ogólne widzenie”. Odnotowano statystycznie istotne (p≤0,038) różnice pomiędzy podgrupami pacjentów z pogorszeniem BCVA, brakiem zmian i poprawą BCVA o conajmniej 5 liter ETDRS, a także korzystny trend w osiągnięciu conajmniej 5-punktowej poprawy jakości życia w 4 badanych podskalach za wyjątkiem „widzenia z daleka”.

5.5. Bezpieczeństwo

W niniejszym rozdziale analizowano następujące punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa dla krótkiego (6 miesięcy) i długiego (12/15 miesięcy) okresu obserwacji:

- przerwanie badania ogółem (6, 12/15 miesiąc);
- przerwanie badania z powodu AEs i z powodu braku skuteczności (12/15 m-c);
- zdarzenia niepożądane ogółem (12/15 m-c);
- oczne zdarzenia niepożądane (12/15 m-c);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, poszczególne i związane z leczeniem) (12/15 m-c);
- parametry dotyczące IOP (12/15 m-c);
- operacja zaćmy (12/15 m-c).

Opublikowane wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania deksametazonu przedstawiono poniżej. W ocenie uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania PLACID oraz przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (populacja *safety*): DEX+LAS (n=125 pts) i LAS+SHAM (n=127 pts), z wyjątkiem oceny przerwania badania przez pacjentów, gdzie analiza ITT została zachowana.

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

5.5.1. Przerwanie badania ogółem

W badaniu *PLACID* autorzy oceniają odsetki pacjentów, którzy przegrali próbę ogółem w okresie do 6 i do 12/15 miesięcy.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące utraty pacjentów z badania ogółem w czasie trwania eksperymentu *PLACID*.

Tabela 58. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przegrali badanie ogółem w czasie 6 i 12/15 m-cy wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX+LAS vs LAS+SHAM (*PLACID*)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
6 miesięcy						
<i>PLACID (II A)</i>	DEX+LAS	126	15 (11,9)*	0,72 (0,35; 1,49)	-	wysoka
	LAS+SHAM	127	20 (15,7)*			
12/15 miesięcy						
<i>PLACID (II A)</i>	DEX+LAS	126	23 (18,3)*	0,64 (0,35; 1,16)	-	wysoka
	LAS+SHAM	127	33 (26,0)*			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z powyższych danych wynika, iż odnotowano wyższe odsetki pacjentów w grupie kontrolnej, którzy przegrali badanie w dwóch ocenianych okresach obserwacji (15,7% i 26%) w porównaniu do grupy stosującej iniekcje doszkliskowe deksametazonu (11,9% i 18,3%). Dla 6-miesięcznego okresu leczenia i obserwacji obliczony iloraz szans wystąpienia przerwania badania ogółem wynosi 0,72 (95% CI: 0,35; 1,49) i nie wykazuje znamienności statystycznej. OR dla analizowanego punktu końcowego ocenianego w całym okresie trwania badania wynosi 0,64 (95% CI: 0,35; 1,16) i również nie wykazuje istotności statystycznej.

5.5.2. Przerwanie badania z powodu: AEs i braku skuteczności

Autorzy *PLACID* przedstawiają również dane dla pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), a także z powodu braku skuteczności (*lack of efficacy*) w całym okresie trwania badania (12/15 miesięcy).

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące utraty pacjentów z badania z powodu AEs, a także z powodu braku skuteczności w okresie 12/15 miesięcy.

Tabela 59. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu AEs i z powodu braku skuteczności w okresie obserwacji 12/15 m-cy wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX+LAS vs LAS+SHAM (*PLACID*)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Z powodu AEs**						
<i>PLACID</i> (II A)	DEX+LAS	126	9 (7,1*)	0,74 (0,30; 1,82)	-	wysoka
	LAS+SHAM	127	12 (9,4)			
Z powodu braku skuteczności						
<i>PLACID</i> (II A)	DEX+LAS	126	1 (0,8)	0,08 (0,01; 0,66)	13 (8; 37)	wysoka
	LAS+SHAM	127	11 (8,7)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Zadne z AEs prowadzących do przerywania leczenia nie było związanych z IOP, ani nie było związanych z zastosowanym leczeniem

W przypadku przerywania badania z powodu wystąpienia AEs obserwowano nieco mniejsze odsetki pacjentów w grupie DEX+LAS (7,1%) w porównaniu z grupą kontrolną (9,4%). Obliczony iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego podczas trwania całego badania (do 12/15 miesięcy) wynosi 0,74 (95% CI: 0,30; 1,82) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Jednak znacząco większy odsetek pacjentów w grupie LAS+SHAM (8,7%) w porównaniu do pacjentów leczonych DEX+LAS (<1%) przegrali badanie z powodu braku skuteczności. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,08 (95% CI: 0,01; 0,66) i oznacza, że szansa wystąpienia przerywania badania z powodu braku skuteczności w grupie DEX+LAS stanowi 8% tej szansy w grupie kontrolnej dla okresu 12/15 miesięcy. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy analizowanej (DEX+LAS). Oszacowany parametr NNT wynosi 13 (95% CI: 8; 37).

5.5.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

W próbie klinicznej *PLACID* u wszystkich analizowanych pacjentów (125 pts w grupie DEX+LAS i 127 pts w grupie LAS+SHAM) wystąpiły działania niepożądane (AEs) ogółem w czasie trwania badania.

5.5.4. Oczne zdarzenia niepożądane

W badaniu *PLACID* przedstawiono odsetki pacjentów, u których wystąpiły oczne zdarzenia niepożądane (oAEs) w badanym oku podczas 12/15 miesięcy okresu obserwacji. Zdarzenia niepożądane były sklasyfikowane wg MedDRA v 10.0. Poniżej przedstawiono oAEs odnotowane u $\geq 4\%$ badanych oczu w którejkolwiek z grup terapeutycznych.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Tabela 60. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły oAEs w $\geq 4\%$ oczach w którejkolwiek z grup w czasie trwania badania (12/15 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX+LAS vs LAS+SHAM (PLACID)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Wylew spojówkowy						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	27 (21,6)	1,25 (0,67; 2,32)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	23 (18,1)			
Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP)						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	25 (20,0)	15,63 (3,61; 67,56)	6 (4; 9)	wysoka#
	LAS+SHAM	127	2 (1,6)			
Ból oka						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	13 (10,4)	1,52 (0,63; 3,70)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	9 (7,1)			
Zaćma						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	13 (10,4)	2,34 (0,86; 6,37)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	6 (4,7)			
Zmniejszona ostrość widzenia						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	12 (9,6)	0,93 (0,41; 2,13)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	13 (10,2)			
Krwotok do ciała szklistego*						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	12 (9,6)	1,58 (0,62; 4,01)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	8 (6,3)			
Męty ciała szklistego						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	9 (7,2)	1,89 (0,62; 5,82)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	5 (3,9)			
Odlączenie ciała szklistego						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	8 (6,4)	2,83 (0,73; 10,91)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	3 (2,4)			

Analiza efektywności kliniczne dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Makulopatia						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	7 (5,6)	1,02 (0,35; 2,99)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	7 (5,5)			
Niewyraźne widzenie						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	7 (5,6)	1,02 (0,35; 2,99)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	7 (5,5)			
Obrzęk plamki						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	7 (5,6)	1,82 (0,52; 6,39)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	4 (3,1)			
Wysięki siatkówki						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	6 (4,8)	0,86 (0,28; 2,65)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	7 (5,5)			
Krwotok do siatkówki oka						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	6 (4,8)	1,02 (0,32; 3,24)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	6 (4,7)			
Zaćma podtorebkowa						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	5 (4,0)	2,60 (0,50; 13,68)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	2 (1,6)			

*Krwotok do ciała szklonego miał łagodny charakter i nie wymagał leczenia; był związany z leczeniem u 6 pts w grupie DEX+LAS; #1 pt w grupie DEX+LAS nie otrzymał leczenia

Najczęściej występującym ocznym AE był wylew spojówkowy odnotowywany w obu grupach terapeutycznych. Częściej w grupie DEX+LAS występowało podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe w porównaniu z grupą kontrolną.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ocznych zdarzeń niepożądanych nie wykazały znamienności statystycznych za wyjątkiem wystąpienia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego, dla którego iloraz szans wynosi 15,63 (95% CI: 3,61; 67,56) i wykazuje znamienność na korzyść grupy kontrolnej (LAS+SHAM). Oznacza, iż szansa wystąpienia podwyższonego IOP w grupie DEX+LAS jest 15,63 razy wyższa od tej szansy w grupie kontrolnej w analizowanym okresie obserwacji. Oszacowany parametr NNH dla tego punktu końcowego wynosi 6 (95% CI: 4; 9) i oznacza, iż lecząc 6 pacjentów DEX+LAS zamiast samą laseroterapią, należy się spodziewać jednego dodatkowego podwyższonego IOP w okresie obserwacji równym 12/15 miesięcy.

Autorzy podkreślają, iż nie odnotowano przypadku zapalenia wnętrza gałki ocznej w czasie trwania badania w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych.

5.5.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, poszczególne oczne i związane z leczeniem)

W badaniu PLACID autorzy oceniają odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane: ogółem, poszczególne i związane z leczeniem (*treatment-related*) w okresie do 12/15 miesięcy trwania badania. Ciężkie zdarzenia niepożądane były sklasyfikowane wg MedDRA v 10.0.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wystąpienia ciężkich AEs ogółem oraz poszczególnych ciężkich AEs w czasie trwania badania.

Tabela 61. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie AEs (ogółem, poszczególne oczne i inne niż oczne występujące u >1 pt w którejkolwiek z grup) w czasie trwania badania (12/15 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX+LAS vs LAS+SHAM (PLACID)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Ciężkie AEs ogółem						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	23 (18,4)	0,84 (0,45; 1,55)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	27 (21,3)			
Ciężkie oAEs (krwotok do ciała szklistego)						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	1 (0,8)	3,04 (0,12; 74,72)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	0 (0,0)			
Inne niż oczne:						
Anemia						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	0 (0,0)	0,20 (0,01; 4,21)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	2 (1,6)			
Choroba wieńcowa						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	2 (1,6)	5,11 (0,25; 106,57)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	0 (0,0)			
Zastoinowa niewydolność serca						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	1 (0,8)	0,50 (0,05; 5,63)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	2 (1,6)			
Zawał serca						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	0 (0,0)	0,20 (0,01; 4,21)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	2 (1,6)			

Gangrena						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	0 (0,0)	0,14 (0,01; 2,78)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	3 (2,4)			
Artropatia neurogenna						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	2 (1,6)	5,11 (0,25; 106,57)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	0 (0,0)			
Zapalenie kości i stawów						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	2 (1,6)	5,11 (0,25; 106,57)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	0 (0,0)			
Przemijający napad niedokrwienny						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	0 (0,0)	0,20 (0,01; 4,21)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	2 (1,6)			
Niewydolność oddechowa						
PLACID (II A)	DEX+LAS	125	1 (0,8)	0,50 (0,05; 5,63)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	2 (1,6)			

*Bez korekty na czas ekspozycji na leczenie; brak różnic dla DEX vs SHAM po ocenie AEs ogółem z korektą na czas ekspozycji na leczenie; #1 pt w grupie DEX+LAS nie otrzymał leczenia.

Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 0,84 (95% CI: 0,45; 1,55) i nie wykazuje znamienności statystycznej, podobnie, jak dla poszczególnych ocznych i innych niż oczne zdarzeń niepożądanych. Jedynym występującym ciężkim ocznym zdarzeniem niepożądanym był krwotok do ciała szklistego (u 1 pt w grupie DEX+LAS). Autorzy próby klinicznej nie odnotowali żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

5.5.6. Parametry dotyczące IOP

W badaniu *PLACID* oceniano odsetki pacjentów, u których wystąpiło podwyższone IOP o co najmniej 10 mmHg względem baseline, u których IOP ≥ 25 mmHg oraz IOP ≥ 35 mmHg na którejkolwiek z wizyt podczas trwania eksperymentu. Z uwagi, iż dane dla ww. punktów końcowych zostały przedstawione na wykresach w postaci odsetek pacjentów w kolejnych wizytach, a w publikacji przedyskutowano łączne dane jedynie dla grupy DEX+LAS, niemożliwe było przeprowadzenie obliczeń statystycznych dla tych punktów końcowych za wyjątkiem IOP ≥ 35 mmHg, dla którego w grupie komparatora nie wystąpiły zdarzenia (jak wynika z wykresu). Dodatkowo autorzy próby klinicznej analizowali odsetki pacjentów, u których rozpoczęto leczenie obniżające IOP. Szczegółowe dane dla 12/15 m-cznego okresu obserwacji zestawiono poniżej w tabeli.

Tabela 62. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił wzrost IOP o ≥ 10 mmHg względem baseline, IOP ≥ 25 mmHg, IOP ≥ 35 mmHg na którejkolwiek z wizyt, oraz u których zastosowano leczenie obniżające IOP (12/15 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX+LA5 vs LA5+5HAM (PLACID)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Wzrost IOP ≥ 10 mm Hg względem baseline						
PLACID (II A)	DEX+LA5	125	19 (15,2)	- [^]	-	średnia# [^]
	LAS+SHAM	127	bd			
IOP ≥ 25 mmHg na którejkolwiek z wizyt						
PLACID (II A)	DEX+LA5	125	21 (16,8)	- [^]	-	średnia# [^]
	LA5+5HAM	127	bd			
IOP ≥ 35 mmHg na którejkolwiek z wizyt						
PLACID (II A)	DEX+LA5	125	5 (4,0)	11,54 (0,64; 208,78)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	127	0 (0,0) ^{^^}			
Rozpoczęcie leczenia obniżającego IOP						
PLACID (II A)	DEX+LA5	126	20 (15,9)	11,79 (2,69; 51,62)	7 (5; 14)	wysoka
	LA5+5HAM	127	2 (1,6)			

#1 pt w grupie DEX+LAS nie otrzymał leczenia;

[^]Brak danych łącznych dla grupy kontrolnej uniemożliwia przeprowadzenie obliczeń statystycznych dla tego punktu końcowego;

^{^^}odczytane z wykresu;

bd – brak danych.

Z wykresów można zaobserwować, iż u większego odsetka pacjentów w grupie DEX+LAS odnotowano wzrost IOP ≥ 10 mmHg, a także więcej pacjentów miało odnotowane na którejkolwiek wizycie IOP ≥ 25 mmHg oraz IOP ≥ 35 mmHg. Obliczony iloraz szans wystąpienia IOP ≥ 35 mmHg dla porównania DEX+LAS vs LAS+SHAM wynosi 11,54 (95% CI: 0,64; 208,78) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Warto dodać, iż u wszystkich pacjentów z odnotowanym podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym w grupie leczonej deksametazonem skojarzonym z fotokoagulacją laserową przypadki te były kontrolowane i opanowywane poprzez zastosowanie leczenia obniżającego IOP lub samoistnie (obserwacja). Żaden z pacjentów z podwyższonym IOP nie wymagał zastosowania leczenia operacyjnego w celu jego kontroli.

Częstość wdrożenia leczenia obniżającego IOP była wyższa w grupie DEX+LAS (15,9%) niż w grupie LAS+SHAM (1,6%). Obliczony iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego wynosi 11,79 (95% CI: 2,69; 51,62) i wykazuje istotność na korzyść grupy kontrolnej. Oszacowany parametr NNH wynosi 7 (95% CI: 5; 14).

5.5.7. Zaćma

W badaniu PLACID poza częstością zaćmy (ocenioną wcześniej) oceniano również odsetek pacjentów (spośród tych z naturalną soczewką), u których przeprowadzono operację zaćmy podczas trwania badania. Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego w okresie 12/15 miesięcy.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym abrzękiem plamki (DME)

Tabela 63. Liczby i odsetki pacjentów, u których przeprowadzono operację zaćmy w czasie trwania badania (12/1S m-cy); DEX+LAS vs LAS+SHAM (PLACID)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Subpopulacja: pacjenci z naturalną soczewką						
PLACID (II A)	DEX+LAS	90	4 (4,4*)	0,84 (0,22; 3,22)	-	wysoka#
	LAS+SHAM	95	5 (5,3*)			

#dane dla subpopulacji pacjentów z naturalną soczewką;

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia operacji zaćmy u pacjentów z naturalną soczewką wynosi 0,84 (95% CI: 0,22; 3,22) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

6. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

6.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest deksametazon podawany w postaci implantu doszklistkowo (produkt leczniczy Ozurdex®) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) u dorosłych pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa opiera się na identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi HTA [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Ozurdex®.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ozurdex® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 4.01.2016, pochodzące w szczególności ze stron internetowych *European Medicines Agency* (EMA) [36], *Food and Drug Administration* (FDA) [37] i Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) [38].

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem deksametazonu podawanego w postaci implantu doszklistkowego w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) u dorosłych pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w analizie bezpieczeństwa dokonuje się identyfikacji działań niepożądanych na podstawie raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) – jeśli udostępnione, oraz urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: EMA [36], FDA [37] oraz URPL [38].

Mając na uwadze wytyczne HTA [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania prospektywne bez randomizacji i badania randomizowane niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (nieadekwatny komparator) oraz badania retrospektywne w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w danych znajdujących się na stronie FDA [37], sprawozdaniach EPAR (EMA) [36], a w szczególności w Charakterystyce Produktu Leczniczego [5].

Z uwagi na brak dostępu do aktualnego raportu PSUR w niniejszej ocenie bezpieczeństwa nie przedstawiono takich danych.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest deksametazon podawany w postaci implantu doszkliskowego (produkt Ozurdex®).

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań czy rodzaj komparatora. W celu ograniczenia liczby rekordów w bazach informacji medycznej strategia wyszukiwania została zawężona jedynie co do jednostki chorobowej: „cukrzycowy obrzęk plamki”.

6.2. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie danych przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ozurdex® [5]

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego dla preparatu Ozurdex® [5] wyodrębniono ogólnoustrojowe działania niepożądane potencjalnie lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem deksametazonu podawanego w postaci implantu do ciała szklistego. Poniższe działania niepożądane odnotowano w czasie trwania badań klinicznych. Działania niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości ich występowania. Uwzględniono działania niepożądane występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/1\ 000$).

Działania niepożądane, uznane za związane z leczeniem przy użyciu implantu Ozurdex® notowane podczas badań klinicznych III fazy oraz pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Częstość występowania działań niepożądanych potencjalnie lub prawdopodobnie związanych ze stosowaniem produktu Ozurdex® w oparciu o ChPL

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia nerwowego	Bóle głowy		+		
	Migreny				+
Zaburzenia oka	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zaćma, wylew spojówkowy*	+			
	Nadciśnienie oczne, zaćma podtorebkowa, krwotok do ciała szklistego*, zmniejszona ostrość widzenia*, zaburzenia widzenia, odłączenie ciała szklistego*, męty ciała szklistego*, zmętnienie ciała szklistego*, zapalenie powiek, ból oka*, fotopsja*, obrzęk spojówek*, przekrwienie spojówek*		+		
	Martwicze zapalenie siatkówki, wewnętrzne zapalenie oka*, jaskra, odwarstwienie siatkówki*, przetarcie siatkówki*, zmniejszone ciśnienie wewnątrz oka*, zapalenie komory przedniej*, obecność komórek zapalnych i zmętnienie komory przedniej*, nieprawidłowe				+

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
	czucie w oku*, swędzenie powiek, zaczerwienienie twardówki*				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Przemieszczenie implantu* (migracja implantu) z obrzękiem rogówki lub bez, powikłania implantacji* (nieprawidłowe umieszczenie implantu)				+

*działania niepożądane uznane za związane z samym zabiegiem wstrzyknięcia do ciała szklistego (częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych jest proporcjonalna do liczby wstrzykniętych implantów)

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane występujące w następstwie leczenia implantem Ozurdex® obejmowały zdarzenia często notowane podczas leczenia oczu przy użyciu steroidów lub po wstrzyknięciach do ciała szklistego (zwiększone IOP, powstanie zaćmy, wylew spojówkowy lub do ciała szklistego).

Rzadziej obserwowane zdarzenia niepożądane, ale o poważniejszym charakterze obejmowały zapalenie wewnętrzne oka, martwicze zapalenie siatkówki, odwarstwienie siatkówki i rozdarcie siatkówki. Poza bólami głowy i migrenami nie zidentyfikowano zdarzeń niepożądanych ogólnoustrojowych.

Informacje dotyczące interakcji produktu leczniczego Ozurdex® z innymi lekami, a także ostrzeżenia i środki ostrożności związane z jego stosowaniem w oparciu o ChPL zostały szczegółowo opisane w Analizie Problemu Decyzyjnego, w rozdziale dotyczącym omawianej interwencji.

6.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2, 3] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [36], *Food and Drug Administration* [37] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [38].

Na stronie EMA odnaleziono informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Ozurdex®, które wskazują, iż nowymi przeciwwskazaniami (uaktualnionymi w ChPL) są: oczy bezsoczewkowe z rozdarcie tylnej torebki soczewki, oczy ze sztuczną soczewką przedniokomorową (ACIOL) i rozdarcie tylnej torebki soczewki [39, 40].

Zalecane środki ostrożności obejmują zastosowanie przed wstrzyknięciem kropli 5% roztworu jodopowidonu. Ponadto istnieje możliwość przemieszczenia implantu [41].

Powikłaniami po iniekcji mogą być również: hipotonia oka (związana z wyciekami do ciała szklistego) oraz utrata implantu (*implant misplacement*) traktowane jako zdarzenie niepożądane [40].

Nowym zdarzeniem niepożądany obserwowanym po podaniu implantu może być odwarstwienie siatkówki. Zaleca się stosowanie kropli z roztworem antybakteryjnym przed, w trakcie i po iniekcji [42].

Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Ozurdex® [43]. Przeciwwskazaniami do stosowania deksametazonu w postaci implantu doszkliskowego są: jaskra (CDR (*cup to disc ratios*) >0,8), rozdarcie lub pęknięcie tylnej torebki soczewki oraz nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Kortykosteroidy, w tym deksametazon, nie są zalecane do stosowania u pacjentów z opryszczką oczną w historii choroby ze względu na możliwość reaktywacji zakażenia wirusowego.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Przeciwwskazaniami są ponadto: oczy bezsoczewkowe z rozdarciem tylnej torebki soczewki, oczy ze sztuczną soczewką przedniokomorową (ACIOL) i rozdarciem tylnej torebki soczewki.

Zdarzeniami niepożądanymi, które raportowano po dopuszczeniu produktu leczniczego Ozurdex® do obrotu, były: oderwanie siatkówki, powikłania związane z zastosowaniem urządzenia implantującego (utrata implantu – „*implant misplacement*”), przemieszczenie urządzenia implantującego z lub bez obrzękiem rogówki, zapalenie wewnątrzgałkowe i hipotonia oka (związaną z wyciekami płynu do ciała szklistego spowodowane wstrzyknięciem).

Środki ostrożności w czasie stosowania preparatu Ozurdex® powinny uwzględniać także ryzyko przemieszczenia implantu (u pacjentów, u których brak tylnej torebki soczewki lub jest ona rozdarta) istniejące wysokie ryzyko migracji implantu do przedniej komory oka .

Na stronie URPL nie znaleziono żadnych nowych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Ozurdex®.

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex®, aktualne na dzień 4 stycznia 2016 r.

6.4. Bezpieczeństwo na podstawie badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo deksametazonu we wnioskowanej populacji

6.4.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku wyszukiwania i konsultacji ze Zleceniodawcą zidentyfikowano 1 badanie prospektywne randomizowane (*Salman 2013 [44]*) niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (nieadekwatny komparator) oraz 11 badań nierandomizowanych, w tym 4 prospektywne (*Escobar-Barranco 2015 [45]*, *Pacella 2013 [46]*, *Totan 2016 [47]*, *Panozzo 2015 [48]*) i 9 restrospektywnych (*Guigou 2015 [49, 50]*, *Bansal 2015 [51]*, *Lam 2015 [52]*, *Medeiros 2014b [53]*, *Scaramuzzi 2015 [54]*, *Sorkin 2014 [55]*, *Zhioua 2015 [56]*, *Arikan Yorgun 2015 [57]*, *Chhablani 2015 [58]*), których wyniki zaprezentowano w niniejszym rozdziale.

6.4.2. Badania prospektywne

W tabeli poniżej przedstawiono ogólne charakterystyki i kryteria włączenia/wykluczenia z badań prospektywnych uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Tabela 65. Charakterystyka badań Salman 2013, Escobar-Barranco 2015, Pacella 2013, Totan 2016, Panazza 2015

Parametr	Salman 2013 (II A)	Escobar-Barranco 2015 (IV A)	Pacella 2013 (IV A)	Totan 2016 (IV A)	Panazza 2015 (IV A)
Populacja	Oporna postać oboczynego DME, N = 15 Kryteria włączenia: (1) >18 lat; (2) BCVA 6/9 – 6/60; (3) klinicznie istotny DME; Kryteria wykluczenia: (1) różnica BCVA pomiędzy oczami większa niż 1 linia; (2) różnica CMT pomiędzy oczami > 50 µm; (3) wzrost IOP po podaniu kortykosteroidów w historii choroby	Oporna postać DME i nieleczeni wcześniej z DME, N = 76 pts (w tym 40 – oporni, 36 – nieleczeni) Kryteria włączenia: (1) >18 lat; (2) BCVA 15 – 72 liter wg ETDRS; (3) CMT > 300 µm; Kryteria wykluczenia: (1) niedokrwienne zwyrodnienie płamki; (2) focal DME; (3) wzrost IOP >30 mmHg po podaniu kortykosteroidów w historii choroby; (4) BRVO, CRVO, zapalenie błony naczyniowej oka, syndrom Irvine-Gass'a, jaskra w historii choroby, IOP > 25 mmHg; (5) doszkliskowe leczenie anty-VEGF lub fotokoagulacją w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; (6) ciężkie choroby o podłożu neurologicznym oraz inne, które potencjalnie mogłyby mieć wpływ na przebieg badania	Oporna postać DME, N = 17 pts Kryteria włączenia: (1) ≥18 lat; (2) BCVA 5 – 40; (3) CMT ≥ 275 µm; Kryteria wykluczenia: (1) ciężka ciąża; (2) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; (3) niedrożność żylna; (4) rozwijająca się zaćma, jaskra, ARMD; (5) operacja zaćmy lub w obrębie ciątki szklistego w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; (6) kapsułotomia laserowa YAG w ciągu 2 m-cy	Oporna postać DME, N = 30 pts Kryteria włączenia: (1) >18 lat; (2) BCVA 1,0 – 0,3 (logMAR); (3) przewlekły DME; (4) CMT > 275 µm Kryteria wykluczenia: (1) ciężka zaćma, jaskra, niedrożność żylna, ARMD, zapalenie błony naczyniowej oka; (2) operacja zaćmy w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; (3) kapsułotomia laserowa YAG w ciągu 2 m-cy poprzedzających badanie; (4) fotokoagulacja laserowa, wtrętkomia w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; (5) wcześniejsze leczenie kortykosteroidami w postaci iniekcji	Oporna postać DME i nieleczeni wcześniej z DME, N=20 pts (w tym 8 oporni i 12 – nieleczeni) Kryteria włączenia: (1) dorośli; (2) CMT > 350 µm; (3) wcześniejsze leczenie anty-VEGF i/lub laseroterapią; (4) brak wcześniejszego leczenia IOP Kryteria wykluczenia: nie sprecyzowano
Interwencja	DEX, 0,7 mg, implant doszkliskowy	DEX, 0,7 mg, implant doszkliskowy	DEX, 0,7 mg, implant doszkliskowy	DEX, 0,7 mg, implant doszkliskowy	DEX, 0,7 mg, implant doszkliskowy
Komparator	Bewacyzumab, 1,25 mg/0,05 ml, iniekcja doszkliskowa	-	-	-	-

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksometozon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Parametr	Salman 2013 (II A)	Escobar-Barranco 2015 (IV A)	Pacella 2013 (IV A)	Totan 2016 (IV A)	Panozzo 2015 (IV A)
Punkty końcowe	Zmiana BCVA, CMT, wyciek w obrębie plamki, IOP, progresja zaćmy	Zmiana BCVA, CMT, TMV (total macular volume), oczne AEs (IOP, krwawienia)	Zmiana BCVA, CMT, powikłania po iniekcji	Zmiana BCVA, CMT, MCV (mean cube volume), IOP, AEs, progresja zaćmy	Zmiana BCVA, CFT, IOP, zmniejszenie soczewki, AEs oczne i ogólnoustrojowe
Okres obserwacji	12 miesięcy	6 miesięcy	6 miesięcy	6 miesięcy	6 miesięcy
Typ badania	Porównawcze, randomizowane, prospektywne, interwencyjne, seria przypadków	Prospektywne, jednoramienne	Prospektywne, jednoramienne	Prospektywne, nierandomizowane, jednoramienne	Prospektywne, jednoramienne
Źródła finansowania	bd	Allergan	Allergan	bd	Brak zewnętrznych źródeł finansowania
bd - brak danych;					

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex® w analizowanej populacji pacjentów.

Tabela 66. Wyniki dotyczące punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa terapii doszkliskowej DEX (Salman 2013, Escobar-Barranco 2015, Pacella 2013, Totan 2016, Panozzo 2015)

Punkt końcowy	Salman 2013	Escobar-Barranco 2015	Pacella 2013	Totan 2016	Panozzo 2015
IOP ≥ 10 mm Hg względem <i>baseline</i>	6 miesięcy	-	6 (7,9)	4 (13,3)*	-
	12 miesięcy	1 (6,7)	-	-	-
IOP < 10 mm Hg względem <i>baseline</i>	12 miesięcy	2 (13,3)	-	-	-
Stosowanie leków obniżających IOP	6 miesięcy	-	-	-	6 (30,0)
Progresja zaćmy	6 miesięcy	-	2 (2,6)	0	-
	12 miesięcy	2 (13,3)	-	-	-

Punkt końcowy	Salman 2013	Escobar-Barranco 2015	Pocella 2013	Totan 2016	Panozzo 2015
Krwawienia w obrębie ciała szklistego	6 miesięcy	0	3 (3,9)	-	-
	12 miesięcy	0	-	-	-
Przemijające krwawienie podspojówkowe	12 miesięcy	2 (13,3)	-	-	-
	6 miesięcy	-	2 (2,6)	0	-
Perforacja oka	6 miesięcy	-	0	-	-
Zapalenie wnętrza gałki ocznej lub przedniej komory oka	6 miesięcy	0	-	0	-
	12 miesięcy	0	-	-	-
Infekcje w obrębie gałki ocznej	6 miesięcy	-	-	-	0
Przemijające wężowate męty w oku lub inne typy nieprzezroczystości	6 miesięcy	-	-	0	0
	12 miesięcy	1 (6,7)	-	-	-
Przemijające przekrwienie spojówki	6 miesięcy	Notowane (bd o liczbie przypadków)	-	-	-
	12 miesięcy	-	-	-	-
Ból oka	6 miesięcy	Notowane (bd o liczbie przypadków)	0	-	-
	12 miesięcy	-	-	-	-
Epizody zakrzepowo-zatorowe	6 miesięcy	-	-	0	-

Punkt końcowy	Salman 2013	Escobar-Barranco 2015	Pocella 2013	Totan 2016	Panozzo 2015
Ciężkie ogólnoustrojowe AEs związane z leczeniem	6 miesięcy	0	-	0 [^]	-
	12 miesięcy	0	-	-	-
Ciężkie oczne AEs związane z leczeniem	6 miesięcy	0	-	-	-
	12 miesięcy	0	-	-	-
AEs oczne ogółem	6 miesięcy	-	-	0	0
AEs ogólnoustrojowe ogółem	6 miesięcy	-	-	-	0

-- brak danych; * >21 mmHg; [^]AEs ogółem

Przeprowadzona dodatkowa analiza bezpieczeństwa deksametazonu podawanego doustnie w dawce 0,7 mg, na podstawie badań prospektywnych potwierdza, profil bezpieczeństwa przedstawiony w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ozurdex®, i nie wnosi nowych informacji odnośnie występowania dodatkowych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej wśród pacjentów stosujących leczenie doustne deksametazonem występowało podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (8 – 13%) oraz progresja zaćmy (3 – 13%), a także krwawienie podspojówkowe (13%), które było przemijające. W badaniu Panozzo 2005 u 30% pts stosowano leki obniżające IOP. Przedstawiony profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest dobry i akceptowalny.

6.4.3. Badania retrospektywne

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki i kryteria włączenia/wykluczenia z badań retrospektywnych uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Tabela 67. Charakterystyka badań: Guigau 2015, Bansal 2015 (IV A), Lam 2015 (IV A), Medeiros 2014b (IV A), Scaramuzzi 2015 (IV A), Sarkin 2014 (IV A), Zhiaua 2015 (IV A), Arikani Yargun 2015, Chhablani 2015 (IV A), Chhablani 2015 (IV C), Arikani Yargun 2015 (IV C)

P m	Guigau 2015 (IV A)	Bansal 2015 (IV A)	Lam 2015 (IV A)	Medeiros 2014b (IV A)	Scaramuzzi 2015 (IV A)	Sarkin 2014 (IV A)	Zhiaua 2015 (IV A)	Arikani Yargun 2015 (IV C)	Chhablani 2015 (IV A)
	DME, N = 78 <u>Kryteria włączenia:</u> (1) dorośli; (2) BCVA 25 (20/320 lub 0,06) – 70 liter (20/40 lub 0,5); (3) CRT ≥ 350 µm (4) DME bez zwyrodniania płamki lub postaci <i>tractional</i> ; (5) IOP ≥ 25 mmHg; (6) postać jaskry kontrolowanej przy pomocy monoterapii	Oporny DME, N = 67 oczu (52 pts) <u>Kryteria włączenia:</u> (1) ≥18 lat; (2) nieproliferacyjna lub proliferacyjna DR z obrzękiem płamki; (3) pogorszenie ostrości widzenia (o 6/12 lub więcej); (4) CMT ≥ 300 µm;	DME, N = 34 oczu (24 pts) <u>Kryteria włączenia:</u> (1) dorośli; (2) DEM w co najmniej 1 oku; (3) leczenie DEX w postaci implantu i follow-up min 3 m-ce po pierwszej iniekcji; (3) dane zebrane w okresie grudzień 2010 – grudzień 2012	Oporny DME, N = 58 pts (w tym 34 <i>non-vitrectomized</i> , 24 <i>vitrectomized</i>) <u>Kryteria włączenia:</u> (1) dorośli; (2) cukrzyca (HbA1c <9%); (2) BCVA 20/200 - 20/25 (3) CMT ≥ 300 µm <u>Kryteria wykluczenia:</u> (1) inna niż DR etiologia obrzęku płamki; (2) czynna retinopatia/makulopatia, istotne pogorszenie wzroku z powodu zaćmy lub zmętnienia rogówki; (3) operacja w obrębie oka w ciągu < 6m-cy przed rozpoczęciem badania; (4) leczenie triamcynolonom w ciągu < 6 m-cy przed badaniem; (5) jaskra, IOP, błona przedsiatkówkowa lub <i>vitreomacular</i>	DME, N = 15 oczu (12 pts) <u>Kryteria włączenia:</u> (1) dorośli z kontrolowaną cukrzycą (HbA1c <9%); (2) BCVA 20/200 - 20/25 (3) CMT ≥ 300 µm <u>Kryteria wykluczenia:</u> (1) inna niż DR etiologia obrzęku płamki; (2) czynna retinopatia/makulopatia, istotne pogorszenie wzroku z powodu zaćmy lub zmętnienia rogówki; (3) operacja w obrębie oka w ciągu < 6m-cy przed rozpoczęciem badania; (4) leczenie triamcynolonom w ciągu < 6 m-cy przed badaniem; (5) jaskra, IOP, błona przedsiatkówkowa lub <i>vitreomacular</i>	ME, N = 37 oczu (33 pts, w tym 14 z DME) <u>Kryteria włączenia:</u> (1) ≥18 lat; (2) pogorszenie widzenia z powodu DME; (3) CMT ≥ 300 µm; (4) BCVA ≤ 20/40; (5) przewlekły DME, oporny na leczenie miesięcznych dawek RAN ranibizumabem podawanym doszklitkowo (2) ostatnia dawka RAN podana co najmniej 1 m-c przed iniekcją DEX; (3) brak niedokrwienia płamki w FA.	Oporny DME, N = 12 pts <u>Kryteria włączenia:</u> (1) ≥18 lat; (2) pogorszenie widzenia z powodu DME; (3) CMT ≥ 300 µm; (4) BCVA ≤ 20/40; (5) przewlekły DME, oporny na leczenie miesięcznych dawek RAN ranibizumabem podawanym doszklitkowo (2) ostatnia dawka RAN podana co najmniej 1 m-c przed iniekcją DEX; (3) brak niedokrwienia płamki w FA.	Oporny na leczenie RAN (3 kolejne) DME, N = 41 pts <u>Kryteria włączenia:</u> (1) nawracająca postać DME udokumentowana na w badaniu OCT, trwająca ≥ 90 dni mimo 3 kolejnych miesięcznych dawek RAN doszklitkowo; (2) ostatnia dawka RAN podana co najmniej 1 m-c przed iniekcją DEX; (3) brak niedokrwienia płamki w FA.	Wcześniej leczeni BEV i RAN i nieleczeni z DME, N = 79 oczu (15 – nieleczonej, 64 – leczonej) <u>Kryteria włączenia:</u> (1) dorośli z kontrolowaną cukrzycą (HbA1c >8%); (2) BCVA między 20/200 i 20/25; (3) CMT ≥ 250 µm (4) DME z zajęciem dołka w badanym oku; (5) okres obserwacji ≥1 roku po pierwszej iniekcji DEX; (6) dostępność wyników BCVA i OCT w okresie obserwacji. <u>Kryteria wykluczenia:</u> (1) przebyta operacja jaskry; (2) przed
P	<u>Kryteria włączenia:</u> (1) HbA1c <10% i ciśnienie krwi <160/100 mmHg; (2) witrektomia; (3) anty-VEGF w ciągu 2 miesięcy poprzedzających udział w badaniu; (4) triamcynolon	<u>Kryteria włączenia:</u> (1) niespełnienie min. jednego z kryteriów włączenia	<u>Kryteria włączenia:</u> (1) niespełnienie min. jednego z kryteriów włączenia	<u>Kryteria włączenia:</u> (1) niespełnienie min. jednego z kryteriów włączenia	<u>Kryteria włączenia:</u> (1) niespełnienie min. jednego z kryteriów włączenia	<u>Kryteria włączenia:</u> (1) niespełnienie min. jednego z kryteriów włączenia	<u>Kryteria włączenia:</u> (1) niespełnienie min. jednego z kryteriów włączenia	<u>Kryteria włączenia:</u> (1) niespełnienie min. jednego z kryteriów włączenia	<u>Kryteria włączenia:</u> (1) niespełnienie min. jednego z kryteriów włączenia

P m	Guigau 2015 (IV A)	Bansal 2015 (IV A)	Lam 2015 (IV A)	Medeiros 2014b (IV A)	Scaramuzzi 2015 (IV A)	Sarkin 2014 (IV A)	Zhiao 2015 (IV A)	Arikan Yargun 2015 (IV C)	Chhablani 2015 (IV A)
	lub laser w ciągu 6 m-cy przed badaniem	systemowa; (4) doszkliskowo podawany bewacyzumab w ciągu 3 miesięcy przed badaniem; (5) vitreomacular traction DME; (6) niedokrwienie płamki		tracjoni; (2) operacja w obrębie oka, laseroterapia w ciągu co najmniej 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania	badaniem; (6) IOP >23 mmHg bez leczenia lub >21 mmHg mimo leczenia		rozpoczęciem leczenia; (4) zapalenie błony naczyniowej oka w historii choroby; (5) ARMD, niedokrwienie płamki; (6) DME leczone wcześniej steroidami lub fotokoagulacją laserową w ciągu roku przed badaniem	podwyższone IOP ≥21 mm Hg; (3) korykosteroidy doszkliskowe w ciągu 6 m-cy przed podaniem DEX	okres obserwacji < rok po podaniu DEX; (2) brak dostępu do parametrów z OCT; (3) inna istotna choroba oczu w badanym oku mogąca powodować utratę widzenia
I						DEX, 0,7 mg, implant doszkliskowy			
O	Poprawa BCVA, zmiana BCVA, CMT, IOP, parametry strukturalne (SSRD), wielkość CS (cystoid spaces), AEs (progresja zaćmy, krwawienia)	Poprawa BCVA, zmiana BCVA, CRT, IOP, progresja zaćmy, AEs	Poprawa BCVA, zmiana BCVA, CRT, IOP, wystąpienie jaskry, progresja zaćmy prowadząca do operacji, AEs	Zmiana BCVA, CFT, AEs oczne i ogólnoustrojowe	Poprawa BCVA, zmiana BCVA, CMT, IOP, progresja zaćmy, AEs	Zmiana BCVA, CMT, IOP, progresja zaćmy, AEs oczne	Zmiana BCVA, CMT, CFT, IOP, progresja zaćmy, AEs	Zmiana BCVA, CST, IOP, stosowanie leków obniżających IOP, operacja zaćmy, potrzeba dodatkowego leczenia	

P m	Guigau 2015 (IV A)	Bansal 2015 (IV A)	Lam 2015 (IV A)	Medeiros 2014b (IV A)	Scaramuzzi 2015 (IV A)	Sarkin 2014 (IV A)	Zhiaou 2015 (IV A)	Arikan Yargun 2015 (IV C)	Chhablani 2015 (IV A)
T	6 miesięcy	6 miesięcy	6 miesięcy (min. 3 m-cy)	6 miesięcy	4 podania leku co 5-6 miesięcy	22 tygodnie	9 miesięcy	6 miesięcy	Średnia: 11±6,9 m-cy (noive) 7,67±5,87 m-cy (leczeni)

S	Retrospektywne, wielośrodkowe, nieporównawcze	Retrospektywne, interwencyjne, nRCT	Retrospektywne, kohortowe, otwarte, wielośrodkowe (real-world)	Retrospektywne, porównawcze	Retrospektywne, longitudinalne	Retospektywne, interwencyjne	Retrospektywne	Retrospektywne (real-world)	Retrospektywne, wielośrodkowe, case-series (real-world)
---	---	-------------------------------------	--	-----------------------------	--------------------------------	------------------------------	----------------	-----------------------------	---

F	bd	bd	Allergan	bd	Allergan	Brak zewnętrznych	bd	bd	bd
---	----	----	----------	----	----------	-------------------	----	----	----

bd – brak danych; Pm – parametr, P – populacja, I – interwencja, C – komparator, O – punkty końcowe, T – czas obserwacji, S – typ badania, F – źródła finansowania, nRCT – nierandomizowane

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex® w analizowanej populacji pacjentów.

Tabela 68. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy z zakresu oceny bezpieczeństwa (Guigau 2015, Bansal 2015, Lam 2015, Medeiros 2014b, Scaramuzzi 2015, Sarkin 2014, Zhiaou 2015, Arikan Yargun 2015, Chhablani 2015)

Punkt końcowy	Guigau 2015	Bansal 2015	Lam 2015	Medeiros 2014b	Scaramuzzi 2015	Sarkin 2014	Zhiaou 2015 ^s	Arikan Yargun 2015	Chhablani 2015
6 m-cy	0 (0)	8 (11,9) ^{**}	7 (20,6) ^{**}	-	1 (8,3) ^{§#}	10 (37) [@]	2 (15) [*]	0 (0) [*]	-
11 m-cy	-	-	-	-	1 (8,3) ^{§#}	-	-	-	3 (3,8) ^{^^**}
16 m-cy	-	-	-	-	1 (8,3) ^{§#}	-	-	-	-
IOP ≥ 10 mm Hg względem baseline									
6 m-cy	0 (0)	3 (4,5) [#]	0 (0) ^{^^}	-	1 (8,3) [#]	2 (5,4) ^{#@}	1 (8,3) [#]	0 (0)	2 (2,5) ^{^^**}

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksometozon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME)

Punkt końcowy	Guigou 2015	Bansal 2015	Lam 2015	Medeiros 2014b	Scaramuzzi 2015	Sorkin 2014	Zhioua 2015 [§]	Arikan Yorgun 2015	Chhabiani 2015
Krwawienia w obrębie ciała szklistego	6 m-cy	2 (2,6)	-	-	-	-	-	-	-
Wylew podspojówkowy	6 m-cy	20 (27)	8 (11,9) [#]	-	-	-	-	-	-
Krwawienie w obrębie siatkówki	6 m-cy	0 (0) [^]	-	-	-	-	-	-	-
Rozerwanie lub rozwarstwienie siatkówki	6 m-cy	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-	0 (0)	-
Zapalenie wnętrza gałki ocznej lub przedniej komory oka	6 m-cy	0 (0)	-	-	-	-	0 (0)	0 (0)	-
Ciężkie ogólnoustrojowe AEs związane z leczeniem	6 m-cy	-	-	0 (0) ^{##}	0 (0) ^{##}	-	-	-	-
Ciężkie oczne AEs związane z leczeniem	6 m-cy	-	-	0 (0) ^{##}	0 (0) ^{##}	-	-	-	-
AEs oczne ogółem	6 m-cy	-	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-
AEs ogólnoustrojowe ogółem	6 m-cy	-	0 (0)	-	-	0 (0)	-	-	-
Potrzeba dodatkowego leczenia	18 m-cy	-	-	-	-	-	-	-	22 (28) ^{**}

bd - brak danych; ^nie stwierdzono także innych powikłań w obrębie siatkówki; *wartość IOP >21 mmHg (w badaniu Bansal 2015) lub ≥21 mmHg (Zhioua 2015); #oszacowano na podstawie dostępnych danych; **dotyczy liczby oczu; ^^podtorebkowa; ## sAEs ogółem (nie tylko związane z leczeniem); §średni wzrost IOP w przypadku pacjentów, u których go raportowano w całym okresie obserwacji 20 mmHg, dotyczy całego okresu leczenia; @dotyczy ogółu pacjentów, tj. z DME, niedrożnością naczyń żylnych oraz z zapaleniem błony naczyniowej oka; \$ wszystkie wyniki zaczerpnięte z badania Zhioua 2015 z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa dotyczą 9-miesięcznego okresu obserwacji; ^^dotyczy stosowania leczenia obniżającego IOP; ^^operacja zaćmy po średnio 8–11 miesiącach

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii doszklistkowej deksametazonem w dawce 0,7 mg zaprezentowane w badaniach retrospektywnych odzwierciedlają profil bezpieczeństwa przedstawiony w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ozurdex®, a także na stronach EMA i FDA. Najczęściej w okresie 6 – 16 miesięcy występowało podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (0 - 37%) i wylew podspojówkowy (11,9% - 27%). Progresa zaćmy występowała z częstością 0 – 8,3% w okresie 6 – 11 miesięcy.

KUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ

podstawie badań retrospektywnych

oceniodawcą zidentyfikowano 9 badań retrospektywnych (Guigou 2015 [49, 50], Bansal 2015 [51], Lam 2015 [52], Medeiros 2014 [55], Zhioua 2015 [56], Arikani Yorgun 2015 [57], Chhablani 2015 [58]), których wyniki dotyczące skuteczności praktycznej i charakterystyki wyżej wymienionych badań zostały opisane wcześniej w rozdziale „Dodatkowa ocena bezpieczeństwa” (6.4.3).

Skuteczność oceny skuteczności produktu leczniczego Ozurdex® w analizowanej populacji pacjentów w praktyce klinicznej.

W następującym punkcie końcowym z zakresu oceny bezpieczeństwa (Guigou 2015, Bansal 2015, Lam 2015, Medeiros 2014b, Scaramuzzi 2015, Sarkin 2015)

	Guigou 2015 (IV A)	Bansal 2015 (IV A)	Lam 2015 (IV A)	Medeiros 2014b (IV A)	Scaramuzzi 2015 (IV A)	Sarkin 2014 (IV A)	Zhioua 2015 (IV A)	Arikani Yorgun 2015 (IV C)	Chhablani 2015 (IV A)
78	67	34	34	34***	15	14 (DME)	13	41	79
*** (22,2)	bd	8/32 (25) dla N=32	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
) (37,5)	40 (59,7)	8/32 (25) dla N=32	bd	5* (33)&	bd	bd	bd	bd	bd
1 (52,8)	18 (26,8)	12/32 (37,5)	bd	bd	27/37 (73)@				

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME)

Punkt końcowy	Guigau 2015 (IV A)	Bansal 2015 (IV A)	Lam 2015 (IV A)	Medeiros 2014b (IV A)	Scaramuzzi 2015 (IV A)	Sarkin 2014 (IV A)	Zhiao 2015 (IV A)	Arikan Yargun 2015 (IV C)	Chhablani 2015 (IV A)
N –liczba oczu	78	67	34	34***	15	14 (DME)	13	41	79
Średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowej, średnia liczba liter ETDRS (SD)	6,2 (baseline: 53,9 (15,3); końcowa: 60,1 (16,9))	0,14*^ (baseline: 0,82 (0,46)^; końcowa: 0,68 (0,49)^)	0,7 (0,5**)#	0,13*^ (baseline: 0,65 (0,38)^; końcowa: 0,52 (0,31)^)	0,14*^ (baseline: 0,67 (0,33); końcowa: 0,53 (0,31))	0,24 (0,13)^	4,61 (6,6)&&	0,13*^ (baseline: 0,85 (0,5); końcowa: 0,72 (0,3))	0,17*^\$ (baseline: 0,65 (0,34); końcowa (średnio 7,6 – 11 m-cy): 0,48 (0,35))
Średnia zmiana CRT względem wartości wyjściowej, średnia (SD) w µm	-153 (baseline: 537,6 (167,6); końcowa: 384,6 (125,1))	-94,3*## (baseline: 514 (177,8); końcowa: 419,9 (186,3))	-190,9 (23,5**)	-94,39^^ (baseline: 544,0 (157,09); końcowa: 449,61 (157,31))^	-254*## (baseline: 546 (139); końcowa: 292 (43))	-266,7*## (baseline: 536,0 (142,5; max: 269,3 (72,9))	-135*## (baseline: 594 (229); końcowa: 459 (332))&&	-189,6* (baseline: 572,4 (123,1); końcowa (14 pts): 382,8 (181,5))##	-122,3*\$ (baseline: 535,3 (196,9); końcowa 413,0 (242,4))

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**5E – błąd standardowy;

***pacjenci nie poddani witektomii;

#dotyczy liczby linii;

##CMT – central macular thickness;

^^ETDRS BCVA przetransformowane do skali logMAR (logarithm of the minimal angle of resolution);

^^FT – średnia grubość dołka (foveal thickness);

@dane dla całej populacji o różnej etiologii: DME (14 pts), niedrożność żył (15 pts), zapalenie błony naczyniowej oka (7 pts);

&&Dane po pierwszej iniekcji (wartość max w okresie do 7,8 m-ca); po II iniekcji (7,8 – 12,6 m-cy): 47% (7/15 pts), po III iniekcji (12,6 – 17,9 m-cy): 57% (4/7 pts), po IV iniekcji (17,9 – 23,5): 66% (2/3 pts);

\$Dane dla populacji przedstawiono również dane dla 9 miesięcy: średnia zmiana BCVA: 5,76 (6,4) liter ETDRS oraz redukcja CMT: -105 µm;

\$Dane dla populacji wcześniej leczonych (64 pts); dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (15 oczu) średnia zmiana BCVA: 0,14^ (baseline: 0,58 (0,25); końcowa (średnio 7,6 – 11 m-cy): 0,44 (0,33));

C5T: -173,54 (baseline: 550,64 (130,07); końcowa (średnio 7,6 – 11 m-cy): 377,1 (105,8))

Wyniki skuteczności praktycznej zaprezentowane powyżej na podstawie badań retrospektywnych świadczą o znaczniejszej skuteczności deksametazonu w okresie obserwacji ok 6 miesięcy (do średnio ok 11 miesięcy) względem wyjściowych danych. Pogrubiona czcionką zaznaczono istotną statystycznie zmianę (poprawę) dotyczącą wyników dla analizowanych punktów końcowych po 6 miesiącach względem wartości wyjściowych u pacjentów poddanych terapii dozaskliskowej deksametazonem. Średnia poprawa BCVA względem wartości wyjściowych wynosiła w badaniach od 0,13 logMAR do 0,24 logMAR oraz od 4,61 do 6,2 liter ETDRS. Ponadto poprawa BCVA o conajmniej 3 linie

została odnotowana w 22 – 25% oczu z DME, poprawa BCVA o co najmniej 2 linie w 25 – 60% oczu z DME a poprawa BCVA o co najmniej 1 linię Snellena (5 liter ETDRS) w 27 – 73% badanych oczu. Odnosnie punktów końcowych dotyczących cech anatomicznych tj. średnia redukcja centralnej grubości siatkówki, wszystkie otrzymane w badaniach wyniki wykazywały znamienne statystyczne po 6 miesiącach względem wartości początkowych świadczące o istotnym wpływie analizowanej interwencji na poprawę skuteczności, gdyż redukcja CRT przekładała się również na poprawę ostrości widzenia. Minimalna średnia zaobserwowana w badaniach redukcja CRT wynosiła 94,3 µm, natomiast maksymalnie redukcja CRT względem wartości wyjściowych sięgała 266,7 µm.

Wyniki otrzymane na podstawie badań retrospektywnych, oceniających również skuteczność deksametazonu w praktyce klinicznej świadczą o istotnej funkcjonalnej, zwłaszcza związanej z ostrością widzenia, jak i anatomicznej poprawie u pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME, w tym u opornych na wcześniejsze leczenie pacjentów (2 linia leczenia w praktyce klinicznej).

8. WNIOSKI

8.1. Wnioski z głównej analizy efektywności klinicznej

Celem przeglądu była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon podawany w postaci implantu doszkliskowo) w porównaniu z aktualnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi: obserwacją (strategia watch and wait) i octanem triamcynolonu w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) u dorosłych pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono trzy randomizowane, opublikowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną deksametazonu podawanego doszkliskowo w postaci biodegradowalnego implantu (DEX) w dawce 0,7 mg z iniekcją pozorowaną (*sham-controlled*; SHAM) – badania MEAD-010 i MEAD-011 [18, 19, 20, 21, 22, 23], lub z obserwacją (tzw. „watch and wait”, OBS) – badanie NCT00035906 [24, 25] w populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki (DME, ang. *diabetic macular edema*) w długim okresie - 3 lata (MEAD-010 i MEAD-011) i w krótkim okresie - 6 miesięcy (NCT00035906). Podczas, gdy cała analizowana populacja w badaniu NCT00035906 obejmowała pacjentów wcześniej leczonych, u których leczenie nie było skuteczne (DME utrzymujący się ≥ 90 dni), populacja w badaniach MEAD obejmowała ok. 73% (247 pts w grupie DEX i 261 pts w grupie SHAM) wcześniej leczonych (z czego aż u ok. 93% pts stosowano wcześniej fotokoagulację laserową), oraz ok. 27% pacjentów nie poddanych wcześniej żadnej terapii (104 pts w grupie DEX i 89 pts w grupie SHAM). Na podstawie badań MEAD analizowano również subpopulację pacjentów wcześniej leczonych. Z uwagi na niewielki odsetek pacjentów (16% w badaniach MEAD), u których wcześniejsza terapia dotyczyła terapii kortykosteroidowej, populacja analizowana w niniejszym przeglądzie jest nieco szersza lecz zawiera populację ujętą we wniosku refundacyjnym tj. pacjentów z DME uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.

Z uwagi, iż podczas wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań opublikowanych umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej deksametazonu podawanego doszkliskowo w postaci biodegradowalnego implantu (DEX) w dawce 0,7 mg z octanem triamcynolonu (TRI) u pacjentów z zaburzeniami widzenia wskutek cukrzycowego obrzęku płamki (DME), autorzy przeglądu rozważyli możliwość przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej deksametazonu z octanem triamcynolonu przez wspólną grupę referencyjną. Podejmując decyzję dotyczącą przeprowadzenia analizy pośredniej (DEX vs TRI), autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji. W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie względem komparatora (octanu triamcynolonu) z rozszerzeniem do dodatkowej możliwej grupy referencyjnej – terapii laserowej (fotokoagulacji laserowej). W wyniku wyszukiwania dla komparatora odnaleziono 5 opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych (Oik 1986, Ladas 1993, Ockrim 2008, DRCC.net 2008, Gillies 2006) oraz 1 nieopublikowane badanie ETDRS umożliwiające przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej deksametazonu podawanego doszkliskowo w postaci implantu w dawce 0,7 mg (DEX) z octanem triamcynolonu podawanym w dawce 4 mg/0,1 ml (TRI) przez grupy referencyjne:

- iniekcję pozorowaną/obserwację (SHAM/OBS);
- fotokoagulację laserową (LAS)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

w analizowanej populacji pacjentów (analiza pośrednia typu „ladder”: DEX vs SHAM/OBS, SHAM/OBS vs LAS, LAS vs TRI).

Niniejszy przegląd systematyczny zawiera zatem następujące porównania:

Analiza bezpośrednia: DEX vs SHAM/OBS:

- Długi okres obserwacji:
 - badanie *MEAD-010* – długi okres obserwacji do 39 miesięcy (12, 24, 36/39 m-cy);
 - badanie *MEAD-011* – długi okres obserwacji do 39 miesięcy (12, 24, 36/39 m-cy);
- Krótki okres obserwacji:
 - badanie *MEAD-010* – dane dla 6 miesięcy;
 - badanie *MEAD-011* – dane dla 6 miesięcy;
 - badanie *NCT00035906* – krótki okres obserwacji do 6 miesięcy;

Analiza pośrednia: DEX vs TRI:

- Długi okres obserwacji:
 - badanie *MEAD-010* – długi okres obserwacji do 39 miesięcy (12, 24, 36/39 m-cy);
 - badanie *MEAD-011* – długi okres obserwacji do 39 miesięcy (12, 24, 36/39 m-cy);
 - badanie *Olk 1986* (LAS vs OBS) – dane dla 12 miesięcy;
 - badanie *Ladas 1993* (LAS vs OBS) – dane dla 12 i 36 miesięcy;
 - badanie ██████████
 - badanie *Ockrim 2008* (TRI vs LAS) – dane dla 12 miesięcy;
 - badanie *DRCR.net 2008* (TRI vs LAS) – dane dla 12 i 36 miesięcy;
 - badanie *Gillies 2006* (TRI vs SHAM/OBS) – dane dla 24 miesięcy;

Włączone do analizy bezpośredniej badania cechowały się bardzo wysoką wiarygodnością (za wyjątkiem próby *NCT00035906*, która z uwagi na brak zaślepienia cechowała się umiarkowaną wiarygodnością), oraz dużą liczebnością próby. Łącznie dla porównania bezpośredniego dla długiego okresu obserwacji analizą objęto 701 pacjentów (oczu) z DME (351 przyjmujących DEX, oraz 350 w grupie SHAM) oraz dla krótkiego okresu obserwacji: 815 pacjentów (oczu) z DME (408 przyjmujących DEX oraz 407 w grupie SHAM/OBS).

Włączone do analizy pośredniej badania cechowały się różnorodną wiarygodnością (od niskiej dla badań ██████████, *Ladas 1993*, poprzez umiarkowaną dla *Olk 1986*, *Ockrim 2008* i *DRCR.net 2008*, do bardzo wysokiej dla badania *Gillies 2006*, *MEAD-010*, *MEAD-011*) oraz dużą liczebnością prób (za wyjątkiem badań *Gillies 2006* i *Ladas 1993*, w których liczba oczu w jednym ramieniu ≤35 pts). Łącznie dla porównania pośredniego ocenianego jedynie w długim okresie obserwacji analizą objęto 2089 oczu z DME (351 przyjmujących DEX, 779 w grupie SHAM/OBS, 628 leczonych LAS, 331 przyjmujących TRI).

Oceniana interwencja, deksametazon podawany doszkliskowo (Ozurdex®) jest silnie działającym kortykosteroidem, który powstrzymuje procesy zapalne działając przeciwobrzękowo, zmniejszając odkładanie fibryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny. Deksametazon hamuje ekspresję czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), który ulega ekspresji przy zwiększonych stężeniach w warunkach obrzęku plamki, zwiększając przepuszczalność naczyń. Stosowany w powszechnej praktyce triamcynolon (*off-label*) podaje się nie częściej niż co 3 miesiące doszkliskowo, natomiast doszkliskowy implant deksametazonu zaleca się stosować raz na

6 miesięcy, co zmniejsza ryzyko pojawienia się uciążliwych działań niepożądanych związanych z podaniem leku do badanego oka. Ponadto rzadsze podanie leku jest lepiej tolerowane przez pacjenta. Jak dotąd nie ma refundowanej opcji terapeutycznej dla pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami (laser, terapia anty-VEGF) lub niemogących poddać się takiemu leczeniu. Refundacja deksametazonu, który łączy wysoką skuteczność i akceptowalną tolerancję leczenia zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki przyczyni się do poprawy jakości życia pacjentów dzięki czemu większa grupa pacjentów będzie mogła kontynuować leczenie prowadzące do trwałego sukcesu terapeutycznego.

DEX vs SHAM/OBS w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych DME – analiza bezpośrednia

W badaniach MEAD-010 i MEAD-011, a także w krótkoterminowym NCT00035906 bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania deksametazonu doszkliskowo w dawce 0,7 mg z iniekcją pozorowaną lub obserwacją, czyli postępowaniem tzw. „watch and wait” u pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME. Wszystkie próby kliniczne stanowiły wieloośrodkowe eksperymenty z randomizacją, natomiast zaślepienie było możliwe jedynie w obu jednakowo zaprojektowanych badaniach MEAD. Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo analizowanej terapii oceniano dla długiego okresu obserwacji (12 miesięcy, 24 miesiące i 36 miesięcy) – metaanaliza wyników badań MEAD-010 i MEAD-011 oraz dla krótkiego okresu obserwacji (6 miesięcy) – agregacja statystyczna wyników wszystkich trzech badań.

Przeprowadzona analiza statystyczna dla długiego okresu obserwacji wykazała, że leczenie deksametazonem podawanym doszkliskowo wśród dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia wskutek DME jest terapią o lepszej skuteczności względem iniekcji pozorowanych w zakresie takich punktów końcowych, jak: **poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS w 24 miesiącu** (OR = 1,64 (95% CI: 1,05; 2,56)), jak i w **36/39 miesiącu** (OR = 2,10 (95% CI: 1,39; 3,16)), **poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS w 12, 24 i 36/39 miesiącu** (), **uśredniona zmiana BCVA względem baseline dla całego okresu obserwacji** (MD = 1,5 (95% CI: 0,29; 2,71)), **średnia zmiana BCVA (LOCF) w 39 miesiącu** (MD = 2,19 (95% CI: 0,01; 4,37)) oraz **BCVA $\geq 20/40$ w 39 miesiącu** (OR = 1,48 (95% CI: 1,05; 2,09)), a także **redukcja CRT względem wartości wyjściowych dla 39 miesiąca** (MD = -55,20 (-84,22; -26,18)), oraz **uśredniona redukcja CRT liczona metodą AUC dla całego okresu obserwacji** (MD = -69,70 (95% CI: -88,26; -51,14)). Oszacowana wartość parametru NNT wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy dla poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS w 36/39 miesiącu i oznacza, że należy leczyć dodatkowo 10 pacjentów deksametazonem, zamiast iniekcją pozorowaną, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek poprawy BCVA o co najmniej 15 liter. Również na znamienność kliniczną obserwowanej różnicy wskazują oszacowane parametry NNT dla poprawy BCVA o co najmniej 2 linie w 12 miesiącu (NNT = 11 (95% CI: 7; 28)) i w 36/39 miesiącu (NNT = 9 (95% CI: 6; 18)).

Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS u pacjentów leczonych deksametazonem było obserwowane już po 50 dniach w porównaniu do pacjentów z iniekcją pozorowaną, u których obserwowano tę poprawę ostrości widzenia po 150 – 186 dniach (istotna klinicznie różnica). Ponadto autorzy stwierdzili, iż znamienne statystycznie różnice w odsetkach pacjentów z poprawą BCVA ≥ 15 liter ETDRS pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi były już obserwowane w 21 dniu ($p < 0,003$).

W subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych oraz jeszcze węższej subpopulacji pacjentów poddanych wcześniej fotokoagulacji laserowej przeprowadzona analiza statystyczna dla okresu obserwacji 3 lat wykazała istotną klinicznie przewagę analizowanej interwencji nad kontrolą w zakresie **poprawy ostrości widzenia o co najmniej 3 linie Snellena** (15 liter ETDRS). Szansa wystąpienia istotnej klinicznie poprawy BCVA w grupie leczonych deksametazonem jest 2,19 razy wyższa od tej szansy w grupie SHAM w populacji wcześniej leczonych ogółem oraz 1,99 razy wyższa od tej szansy w grupie SHAM w populacji pacjentów leczonych wcześniej przy pomocy fotokoagulacji laserowej. Znacząco lepsze wyniki skuteczności DEX względem SHAM/OBS były także

potwierdzone w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych i wcześniej poddanych laseroterapii w odniesieniu do **uśrednionej zmiany BCVA względem wartości wyjściowych (liczonej metodą AUC)**: różnica średnich zmian wynosiła odpowiednio dla tych populacji 1,70 (95% CI: 0,28; 3,12) i 1,50 (95% CI: 0,03; 2,97).

Dane zaprezentowane dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych potwierdzają wyniki dla całej populacji i wskazują na znacząco wcześniej obserwowaną istotną poprawę BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS względem baseline w grupie DEX względem SHAM/OBS ($p < 0,001$). **Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy BCVA dla 10 percentyla** wynosi 41 dni dla grupy DEX vs 184 dni dla grupy SHAM.

Obliczona różnica średnich **zmian CRT względem baseline (AUC)** wynosi -87 (95% CI: -109; -65) dla subpopulacji wcześniej leczonych ogółem i -84 (95% CI: -107; -61) dla wcześniej leczonych fotokoagulacją; oba wyniki wykazują znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji - deksametazonu.

W ocenie odsetka pacjentów, którzy w okresie 36 miesięcy trwania badania MEAD uzyskali **10-punktową poprawę jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25** uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych deksametazonem, [REDACTED]

W krótkim okresie obserwacji równym 6 miesięcy istotną przewagę DEX nad iniekcją pozorowaną wykazano w ocenie takich punktów końcowych dotyczących skuteczności, jak: **poprawa BCVA o co najmniej 3 linie** (15 liter ETDRS) oraz **średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowej** (MD = 2,60 (95% CI: 1,27; 3,93)). Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowej w 6-miesięcznym okresie obserwacji wynosi 2,20 (95% CI: 1,30; 3,70), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (DEX) jest 2,2 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (SHAM). Oszacowana wartość NNT [17 (95% CI: 11; 48)].

W ocenie pozostałych punktów końcowych skuteczności tj. poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS względem baseline dla 12 miesięcy, średnia zmiana BCVA oraz BCVA $\geq 20/40$ (Snellen) dla 12 i 24 miesięcy [REDACTED] nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami.

W ocenie **bezpieczeństwa** analizowanej terapii wykazano przewagę DEX vs SHAM/OBS w ocenie **przerwania badania ogółem** zarówno dla całej populacji w 3 okresach obserwacji (12, 24, 36/39 m-cy odpowiednio: OR = 0,35 (95% CI: 0,24; 0,49), OR = 0,38 (95% CI: 0,28; 0,52) i OR = 0,43 (95% CI: 0,32; 0,58)) oraz dla subpopulacji wcześniej leczonych w 39 miesiącu badania (OR = 0,37 (95% CI: 0,26; 0,53)). Zatem kolejno dla 12, 24 i 36/39-miesięcznego okresu leczenia i obserwacji szansa wystąpienia przerwania badania ogółem w grupie eksperymentalnej (DEX) stanowią odpowiednio 35%, 38% i 43% tej szansy w grupie SHAM. Oszacowane parametry NNT dla 12 i 36/39 miesięcy wynoszą 5 (95% CI: 4; 8), natomiast dla 24 miesięcy NNT = 5 (95% CI: 4; 7). Podobnie istotnie lepsza okazuje się interwencja DEX od SHAM/OBS w ocenie **przerwania badania wskutek braku skuteczności** (OR = 0,22 (95% CI: 0,14; 0,36)), co oznacza, że szansa wystąpienia przerwania badania z powodu braku skuteczności w grupie DEX stanowi 22% tej szansy w grupie kontrolnej (SHAM). Wynik jest istotny statystycznie i klinicznie (NNT = 6 (95% CI: 5; 9)) i został potwierdzony w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych (OR = 0,19 (95% CI: 0,10; 0,34)). Nie odnotowano jednak różnic istotnych statystycznie między DEX i SHAM/OBS w ocenie przerwania badania z powodu wystąpienia AEs w 3 letnim okresie obserwacji.

Dla długiego okresu obserwacji najczęściej występującymi ocznymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w grupie DEX vs SHAM były: **zaćma** (37,8% vs 9,7%), **podwyższone IOP** (30,8% vs 3,4%) oraz **wylew spojówkowy** (21% vs 12,9%). Często w grupie DEX w porównaniu do grupy kontrolnej występowały również zaćma podtorebkowa (11,8% vs 3,4%) oraz zmniejszona ostrość widzenia (8,4% vs 4%). Wyniki istotne na

niekorzyść analizowanej interwencji w porównaniu do kontroli otrzymano dla wszystkich ww. AEs oraz dla występowania suchego oka, nadciśnienia ocznego, zapalenia spojówek, mętów ciała szklistego, zmętnienia soczewki oraz obrzęku spojówek. Wynik na granicy znamienności statystycznej otrzymano dla zaćmy jądrowej. wW przypadku wystąpienia w badanym oku neowaskularyzacji siatkówki OR wykazał istotność statystyczną na korzyść grupy stosującej doszkliskowo deksametazon (OR=0,22 (95% CI: 0,07; 0,64)) w 3-letnim okresie obserwacji. W ocenie pozostałych oAEs tj. krwotok do ciała szklistego, zwłóknienie plamki, przekrwienie spojówek, ból oka, obrzęk plamki, odłączenie ciała szklistego, krwotok do siatkówki oka, wysięki siatkówki i zapalenie powiek, otrzymany iloraz szans dla porównania DEX vs SHAM nie jest znamieny statystycznie.

Warto dodać, iż obserwowane AEs były tolerowane i kontrolowane/przemijające w czasie trwania badania. **Podwyższone IOP** było skutecznie kontrolowane i w okresie do 6 miesięcy po każdym podaniu kortykosteroidu powracało do wartości wyjściowej. Nie wystąpiła potrzeba usunięcia implantu w celu obniżenia IOP.

Choć występowanie AEs związanych z zaćmą było istotnie częstsze w grupie DEX zarówno w całej populacji jak i w populacji pacjentów wcześniej leczonych, autorzy podkreślają, iż po operacjach z zaćmy poprawa widzenia była przywrócona. Operacje zaćmy u pacjentów z naturalną soczewką częściej przeprowadzano w grupie DEX (OR = 26,81 (95% CI: 15,72; 45,73)). Oszacowany parametr NNH wynosi 2 (95% CI: 2;3). Autorzy badań MEAD podkreślają, że po pierwszym roku wzrosła liczba pacjentów, u których wystąpiły AEs związane z zaćmą, a ponad ¼ operacji na zaćmę w grupie DEX było przeprowadzonych pomiędzy 18 i 30 miesiącem badania.

Najczęściej występującym **ciężkim ocznym zdarzeniem niepożądanym** związanym z leczeniem DEX w 3-letnim okresie obserwacji były **zaćma** (2,3%). Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich AEs ogółem wynosi 1,60 (95% CI: 1,14; 2,22) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy SHAM. Lecz autorzy wykonali dodatkowo analizę z korektą na czas ekspozycji na leczenie w wyniku której nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie tego punktu końcowego. Również w ocenie ciężkich ocznych AEs oraz AEs związanych z zastosowanym leczeniem obliczone ilorazy szans wystąpienia tych punktów końcowych wykazały znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej (OR = 6,43 (95% CI: 2,21; 18,73) dla wystąpienia ciężkich oAEs i OR = 16,87 (95% CI: 2,23; 127,93) dla wystąpienia ciężkich oAEs związanych z zastosowanym leczeniem). Szansa wystąpienia zaćmy w grupie DEX była 8,24 razy wyższa od tej szansy w grupie kontrolnej. W ocenie wystąpienia ciężkich ocznych AEs związanych z leczeniem tj. zaćma podtorebkowa, zwichnięcie soczewki, obrzęk plamki, martwicze zapalenie siatkówki, oderwanie siatkówki, zrosty w ciele szklistym i zapalenie wnętrza gałki ocznej oraz w ocenie wystąpienia **zgonów**, nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

W krótkim okresie obserwacji (6 m-cy) w większości oczne AEs były łagodne i nie odnotowano związanych z leczeniem przypadków odwarstwienia siatkówki czy zapalenia wnętrza gałki ocznej w żadnej z badanych grup. Szansa wystąpienia obecności komórek zapalnych w komorze przedniej, krwotoku do ciała szklistego oraz mętów ciała szklistego w grupie DEX jest odpowiednio 20,1 razy wyższa, 5,27 i 23,66 razy wyższa od tych szans w grupie SHAM. W ocenie pozostałych oAEs tj. zmętnienie komory przedniej, ból oka, zmniejszona ostrość widzenia, zaburzenia ciała szklistego, zwiększone IOP, wylew spojówkowy, zwyrodnienie plamki, podrażnienie oczu, nieprawidłowe czucie w oku, obrzęk plamki żółtej, świąd oka, krwotok do siatkówki oka i retinopatia cukrzycowa, obliczone parametry OR świadczą o braku istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi. Nie odnotowano też różnic istotnych statystycznie pomiędzy DEX i OBS w ocenie wystąpienia zaćmy oraz innych niż oczne zdarzeń niepożądanych w 6-miesięcznym okresie obserwacji.

DEX vs TRI w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych DME – analiza pośrednia

W trzech badaniach (*Oik 1986, Ladas 1993, ETDRS* [redacted]) włączonych do porównania pośredniego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fotokoagulacji laserowej z obserwacją. W dwóch badaniach (*Ockrim 2008, DRCR.net 2008*) porównywano octan triamcynolonu podawany w dawce 4 mg/0,1 ml z fotokoagulacją laserową. Natomiast w jednej próbie klinicznej (*Gillies 2006*) oceniano efektywność kliniczną octanu

triamcynolonu podawanego w dawce 4 mg/0,1 ml iniekcją pozorowaną/obserwacją. Odnalezione badania umożliwiły przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej deksametazonu podawanego doszkliskowo w postaci implantu w dawce 0,7 mg (DEX) z octanem triamcynolonu podawanym w dawce 4 mg/0,1 ml (TRI) przez grupy referencyjne:

- iniekcję pozorowaną/obserwację (SHAM/OBS);
- fotokoagulację laserową (LAS)

w analizowanej populacji pacjentów (analiza pośrednia typu „*ladde*”: DEX vs SHAM/OBS, SHAM/OBS vs LAS, LAS vs TRI).

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano, iż pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (DEX vs TRI) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 10 liter ETDRS dla 36 miesięcznego okresu obserwacji [OR = 0,18 (0,01; 4,00)]. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (DEX vs TRI) jest zbliżony pod względem częstości wystąpienia przerwania badania ogółem [OR = 0,19 (95%CI: 0,02; 1,75)].

Pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów (DEX vs TRI) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 10 liter ETDRS dla 12-miesięcznego okresu obserwacji [OR = 0,66 (95% CI: 0,33; 1,31)].

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości dla 24-miesięcznego okresu obserwacji wykazały, iż porównywane opcje terapeutyczne są zbliżone pod względem wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 15 oraz 10 liter ETDRS. Obliczone ilorazy szans wyniosły odpowiednio: 0,36 (95% CI: 0,04; 3,57) oraz 0,75 (95% CI: 0,19; 2,98). DEX charakteryzował się natomiast niższą skutecznością od TRI w odniesieniu do średniej zmiany ostrości widzenia względem baseline wyrażonej liczbą liter ETDRS. Profil bezpieczeństwa dla 24-miesięcznego okresu obserwacji porównywanych opcji terapeutycznych (DEX vs TRI) jest zbliżony pod względem częstości wystąpienia przerwania badania ogółem [OR = 0,81 (95%CI: 0,18; 3,65)].

8.2. Wnioski z dodatkowej analizy efektywności klinicznej DEX w leczeniu skojarzonym z fotokoagulacją laserową

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie kliniczne (PLACID) z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, II fazy, w którym deksametazon podawany doszkliskowo w postaci biodegradowalnego implantu (DEX) w dawce 0,7 mg w ramach leczenia skojarzonego z fotokoagulacją laserową (LAS) był porównywany samą fotokoagulacją laserową w populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular edema*) w okresie 12 miesięcy. W celu zapewnienia zaślepienia próby grupie poddanej jedynie laseroterapii podawano także iniekcje pozorowane (SHAM).

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej dla skuteczności wykazały przewagę terapii DEX+LAS vs LAS+SHAM jedynie w ocenie **redukcji CRT** w krótkim okresie obserwacji. Obliczona różnica średnich zmian CRST względem wartości wyjściowych dla 6-miesięcznego okresu obserwacji wynosi -117,5 (95% CI: -169,9; -65,1) i jest znamienna statystycznie na korzyść grupy leczonej deksametazonem w skojarzeniu z laseroterapią (DEX+LAS). Wyniki dla pozostałych punktów końcowych nie wykazały znamiennych różnic pomiędzy ramionami terapeutycznymi.

Analiza bezpieczeństwa wykazała że szansa wystąpienia **przerwania badania z powodu braku skuteczności** w grupie DEX+LAS stanowi 8% tej szansy w grupie kontrolnej dla okresu 12/15 miesięcy. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy analizowanej (DEX+LAS). Oszacowany parametr NNT wynosi 13 (95% CI: 8; 37). Najczęściej występującym ocznym AE był wylew spojówkowy odnotowywany w obu grupach terapeutycznych. Częściej w grupie DEX+LAS występowało podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe w porównaniu z grupą kontrolną. Obliczone ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ocznych zdarzeń niepożądanych nie wykazały znamienności statystycznych za wyjątkiem wystąpienia podwyższonego IOP (OR =

15,63 (95% CI: 3,61; 67,56)) - znamienność na korzyść grupy kontrolnej (LAS+SHAM). Oszacowany parametr NNH dla tego punktu końcowego wynosi 6 (95% CI: 4; 9) i oznacza, iż lecząc 6 pacjentów DEX+LAS zamiast samą laseroterapią, należy się spodziewać jednego dodatkowego podwyższonego IOP w okresie obserwacji równym 12/15 miesięcy. Nie odnotowano przypadku zapalenia wnętrza gałki ocznej w czasie trwania badania w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych ani żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. U wszystkich pacjentów z odnotowanym podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym w grupie leczonej deksametazonem skojarzonym z fotokoagulacją laserową przypadki te były kontrolowane i opanowywane poprzez zastosowanie leczenia obniżającego IOP lub samoistnie (obserwacja). Żaden z pacjentów z podwyższonym IOP nie wymagał zastosowania leczenia operacyjnego w celu jego kontroli. Częstość wdrożenia leczenia obniżającego IOP była istotnie wyższa w grupie DEX+LAS (15,9%) niż w grupie LAS+SHAM (1,6%) (OR = 11,79 (95% CI: 2,69; 51,62)). Oszacowany parametr NNH wynosi 7 (95% CI: 5; 14).

8.3. Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że deksametazon podawany w postaci implantu doszklistkowego w dawce 0,7 mg jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi obrzękiem plamki, którzy uznani zostali za niedostatecznie reagujących lub niemogących się poddać leczeniu innemu niż kortykosteroidoterapii.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ozurdex® do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zaćma oraz wylew spojówkowy. Działaniami niepożądanymi notowanymi często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) są: bóle głowy oraz krwotok do ciała szklanego, zmniejszona ostrość widzenia, odłączenie ciała szklanego, męty ciała szklanego, zmętnienie ciała szklanego, zapalenie powiek, ból oka, fotopsja, obrzęk spojówek, przekrwienie spojówek uznane za związane z zabiegiem wstrzyknięcia doszklistkowego. Poza ww. raportuje się również nadciśnienie oczne, zaćma podtorebkowa i zaburzenia widzenia. Pozostałe zdarzenia niepożądane, występujące rzadko, tj. z częstotliwością od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/100$ to: migreny, martwicze zapalenie siatkówki, wewnętrzne zapalenie oka, jaskra, odwarstwienie siatkówki, przetarcie siatkówki, zmniejszone ciśnienie wewnątrz oka, zapalenie komory przedniej, obecność komórek zapalnych i zmętnienie komory przedniej, nieprawidłowe czucie w oku, swędzenie powiek, zaczerwienienie twardówki oraz przemieszczenie implantu i inne powikłania poimplantacyjne.

Na przeszukiwanych stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (FDA oraz EMA) zidentyfikowano informacje uzasadniające zmiany zakresu przeciwwskazań do stosowania produktu leczniczego Ozurdex® zamieszczone w ChPL, tj. oczy bezsoczewkowe z rozdarciem tylnej torebki soczewki, oczy ze sztuczną soczewką przedniokomorową i rozdarciem tylnej torebki soczewki oraz opryszczka oczna w historii choroby. Zalecanymi środkami ostrożności były natomiast: zastosowanie przed, w trakcie i po wstrzyknięciu, kropli roztworu antybakteryjnego. Powikłaniami, które mogą pojawić się po iniekcji były: przemieszczenie implantu, hipotonia oka (związana z wyciekami płynu do ciała szklanego) oraz zapalenie wewnątrzgałkowe. Nowym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym po podaniu implantu może być odwarstwienie siatkówki.

Z kolei na stronie URPL nie odnaleziono żadnych nowych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Na podstawie przeanalizowanych przez autorów niniejszej analizy, badań klinicznych (prospektywnych i retrospektywnych), które nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu, uzyskano informacje zbieżne z tymi przedstawionymi w ChPL odnośnie profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi w populacji pacjentów z DME były: wzrost IOP (≥ 10 mmHg względem wartości wyjściowych) u ~ 7 -20% pacjentów i krwawienia podspojówkowe (~ 12 -27%).

Ponadto obserwowano także występowanie: progresji zaćmy (~0-8%), bólu oka, krwawienia w obrębie siatkówki, męty w oku lub inne rodzaje nieprzezroczystości w polu widzenia. W kilku badaniach nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych ujętych jako: AEs ogólnoustrojowe lub oczne oraz ciężkie AEs ogólnoustrojowe związane z leczeniem i ciężkie AEs oczne związane z leczeniem. W części badań nie stwierdzono również zdarzeń niepożądanych określonych jako: krwawienia w obrębie oka, zapalenie wnętrza gałki ocznej lub przedniej komory oka, rozerwanie/rozwarstwienie siatkówki, epizody zakrzepowo-zatorowe lub inne zdarzenia niepożądane raportowane jedynie w jednym lub dwu badaniach tj: progresja zaćmy (brak w badaniach: *Totan 2015, Guigou 2015, Lam 2015*), krwawienie w obrębie ciała szklanego (*Salman 2013*), krwawienie w obrębie siatkówki (*Pacella 2013, Guigou 2015*) i ból oka (*Pacella 2013*).

Należy podkreślić, iż w uwzględnionych badaniach notowane zdarzenia niepożądane stanowiły powikłania przede wszystkim oczne. Ogólnosystemowych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono lub nie oceniano.

Podsumowując, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania produktu leczniczego Ozurdex® okazały się podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, zaćma oraz wylew/krwawienie spojówkowe. Ponadto, należy podkreślić, iż część zdarzeń niepożądanych pojawiających się w czasie terapii miały charakter przemijający.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że deksametazon podawany doszkliskowo u dorosłych pacjentów z DME jest lekiem dobrze tolerowanym przez większość chorych, a jego profil bezpieczeństwa uznany jest jako dobry i akceptowalny.

8.4. Wnioski z poszerzonej analizy skuteczności praktycznej

Wyniki skuteczności praktycznej zaprezentowane na podstawie badań retrospektywnych świadczą o znamiennej skuteczności deksametazonu w okresie obserwacji ok 6 miesięcy (do średnio ok 11 miesięcy) względem wyjściowych danych. Średnia poprawa BCVA względem wartości wyjściowych wynosiła w badaniach od 0,13 logMAR do 0,24 logMAR oraz od 4,61 do 6,2 liter ETDRS. Ponadto poprawa BCVA o co najmniej 3 linie została odnotowana w 22 – 25% oczu z DME, poprawa BCVA o co najmniej 2 linie w 25 – 60% oczu z DME a poprawa BCVA o co najmniej 1 linię wg. Snellena (5 liter ETDRS) w 27 – 73% badanych oczu. Odnośnie punktów końcowych dotyczących cech anatomicznych tj. średnia redukcja centralnej grubości siatkówki, wszystkie otrzymane w badaniach wyniki wykazywały znamienności statystyczne po 6 miesiącach względem wartości początkowych świadczące o istotnym wpływie analizowanej interwencji na poprawę skuteczności, gdyż redukcja CRT przekładała się również na poprawę ostrości widzenia. Minimalna średnia zaobserwowana w badaniach redukcja CRT wynosiła 94,3 µm, natomiast maksymalnie redukcja CRT względem wartości wyjściowych sięgała 266,7 µm.

Wyniki otrzymane na podstawie badań retrospektywnych, oceniających również skuteczność deksametazonu w praktyce klinicznej świadczą o istotnej funkcjonalnej, zwłaszcza związanej z ostrością widzenia, jak i anatomicznej poprawie u pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME, w tym u opornych na wcześniejsze leczenie pacjentów (2 linia leczenia w praktyce klinicznej).

9. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego [1].

Autorzy raportu do analizy głównej nie włączyli publikacji dostępnych jako doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.), jak również publikacje typu list, komentarz, ze względu na niemożliwą do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień. Dodatkowo, z analizy głównej, w momencie zidentyfikowania, zostały wyłączone badania z: nieadekwatną populacją (pacjenci poddani witrektomii), nieadekwatną interwencją (np. DEX podawany doszkliskowo co 4 miesiące, czy DEX w leczeniu skojarzonym z fotokoagulacją), bez grupy kontrolnej, z nieadekwatną grupą kontrolną, bez randomizacji, oraz których cel badania był inny (nieadekwatne punkty końcowe). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/postery/listy/komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań. Do przeglądu włączano badania: opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim oraz badania nieopublikowane, dla których uzyskano dostęp do raportu z badania klinicznego (ang. *Clinical Study Report*, CSR), których wyniki uwzględniono w raporcie SMC-HTA (dokument nadesłany przez firmę Zlecającą).

W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy (PICOS).

Dodatkowo, autorzy niniejszego raportu uznali za istotne zaprezentowanie również wyników badania randomizowanego wysokiej wiarygodności *PLACID* (wyłączonego z analizy głównej) porównującego ocenianą interwencję w leczeniu skojarzonym z fotokoagulacją laserową (DEX+LAS) z samym leczeniem laserowym (kolejna linia leczenia po monoterapii DEX) w populacji dorosłych z cukrzycowym obrzękiem plamki. Wyniki tego badania zaprezentowano w oddzielnym rozdziale – dodatkowa analiza efektywności klinicznej deksametazonu w leczeniu skojarzonym z fotokoagulacją laserową vs fotokoagulacja laserowa u dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME.

W dodatkowej analizie bezpieczeństwa uwzględniano dane z następujących źródeł: badań RCT niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu (nieadekwatny komparator), nierandomizowanych badań prospektywnych i retrospektywnych, ChPL oraz informacji/ostrzeżeń dotyczących stosowania ocenianej interwencji, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne publikowanych przez: URPL, EMA i FDA.

Dodatkowo w osobnym rozdziale zestawiono dane dotyczące skuteczności praktycznej ocenionej na podstawie odnalezionych opublikowanych badań retrospektywnych.

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne. Za główne punkty końcowe na poszczególnych etapach prowadzonej analizy uznano poprawę najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) o co najmniej 15 lub o co najmniej 10 liter ETDRS względem wartości wyjściowych (poprawa widzenia o odpowiednio co najmniej 3 lub co najmniej 2 linie na tablicach Snellena), czas do wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS, ostrość wzroku oceniana na podstawie średniej zmiany BCVA oraz odsetka pacjentów z BCVA $\geq 20/40$ (wg Snellena), redukcję centralnej grubości siatkówki (CRT), jakość życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa [6]. Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych na podstawie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, dostępnych danych w badaniach klinicznych oraz wyników badania ankietowego [59].

Wśród ocenianych badań klinicznych jedynie eksperymenty *MEAD-010*, *MEAD-011* i *Gillies 2006* zostały przeprowadzone w warunkach próby podwójnie zaślepionej (względem pacjenta i oceniających) otrzymując tym samym 5 punktów w skali Jadad (wysoko wiarygodne próby kliniczne). Warto zauważyć, że zaślepienie lekarza wykonującego iniekcje pozorowane z uwagi na charakter podania interwencji (doszkliskowe iniekcje) nie

było możliwe do zrealizowania. W badaniu *DRCR.net 2008* zaślepienie było częściowe (pacjenci zaślepieni co do dawki TRI, a oceniający formalnie nie zaślepieni, ale nieświadomie grupy do której przynależał pacjent (oko)). Brak zaślepienia próby zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze znajomością przez pacjentów oraz personel medyczny zastosowanej interwencji (ang. *performance bias*). Wszystkie pozostałe analizowane próby kliniczne otrzymały od 1 [REDACTED] 2 (*Ladas 1993*), do 3 punktów (*Olk 1986, Ockrim 2008, DRCR.net 2008*) w skali Jadad (na 5 możliwych do zdobycia), i tym samym cechuje ich odpowiednio niska i średnia wiarygodność.

9.1. Ograniczenia wyników

We włączonych do analizy badaniach występują różnice w długości terapii, jakiej poddano pacjentów. Mając na uwadze możliwość wystąpienia różnic w uzyskanych efektach terapeutycznych uwarunkowanych różnym okresem terapii podjęto decyzję o sporządzeniu odrębnych analiz dla wyników po krótkim (6 miesięcy) oraz długim okresie obserwacji (12, 24 i 36/39 miesięcy).

Należy zwrócić uwagę na zgodność populacji uwzględnionej w badaniach klinicznych z populacją docelową objętą wnioskami refundacyjnymi w ramach programu lekowego. W analizie porównawczej DEX vs SHAM/OBS populacja obejmowała pacjentów z DME, lecz odnaleziono opublikowane dane również dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych ogółem oraz poddanych wcześniej fotokoagulacji laserowej. Dane dla subpopulacji stanowią istotne uzupełnienie analizy z uwagi na fakt, iż populacja pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami stanowi zdecydowaną większość populacji wnioskowanej (aż ok. 77% na podstawie opinii ekspertów medycznych). Z uwagi na niewielki odsetek pacjentów (ok. 16% w badaniach *MEAD*), u których wcześniejsza terapia dotyczyła terapii kortykosteroidowej, populacja analizowana w niniejszym przeglądzie jest nieco szersza, lecz zawiera populację ujętą we wniosku refundacyjnym tj. pacjentów z DME uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.

Większość badań w pośredniej analizie porównawczej DEX vs TRI po stronie komparatorów dotyczyła populacji pacjentów z DME, u których zastosowano wcześniejsze leczenie. W próbach klinicznych *Ockrim 2008* oraz *Gillies 2006* uczestniczyli pacjenci z utrzymującym się (*persistant*) DME. W większości prac wcześniejsze leczenie stanowiła laseroterapia (fotokoagulacja laserowa). W jednym z badań *DRCR.net 2008* przedstawiono również dane na temat odsetka osób, u których zastosowano panfotokoagulację (16-17%). Wyjątek stanowi badanie *ETDRS* [REDACTED]. Natomiast w badaniach *Olk 1986* oraz *Ladas 1993* nie przedstawiono dokładnych danych na temat wcześniejszych terapii lub ich braku oraz dokładnego statusu choroby.

Podsumowując, populacja docelowa uwzględniona zarówno w badaniach dla porównania bezpośredniego (*MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906*), jak również w badaniach dla porównań pośrednich (*MEAD-010, MEAD-011, Olk 1986, Ladas 1993, [REDACTED], Ockrim 2008, DRCR.net 2008, Gillies 2006*) jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku Ozurdex® (tj. leczenie dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME, uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu) w związku z procesem rozpatrywania wniosków o objęcie refundacją.

Brak zaślepienia prób *NCT00035906* (dla krótkiego okresu obserwacji) oraz *Old 1986, Ladas 1993, [REDACTED], Ockrim 2008* i częściowe zaślepienie badania *DRCR.net 2008* (dla długiego okresu obserwacji) zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (ang. *detection bias*). W przypadku, gdy pacjenci otrzymujący triamcynolon, czy laser byli świadomie danej terapii (jak to miało miejsce w badaniach *Ockrim 2008* i *DRCR.net 2008*) wyniki uzyskane dla TRI mogły być przeszacowane, a LAS niedoszacowane. Warto dodać, że uwzględniając charakter ocenianej interwencji podawanej doszkliskowo, zaślepienie realizowane przy zastosowaniu iniekcji pozorowanych nie jest możliwe

w odniesieniu do lekarza wykonującego iniekcje (gdy fizycznie iniekcja nie jest wykonywana), a jedynie względem pacjenta (który przy znieczulonym oku nie jest w stanie odróżnić iniekcji od jej braku/pozorowaniu) oraz względem oceniających wyniki.

Zastosowanie leków dodatkowych może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu. Jeżeli dodatkowe/doraźne leczenie jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych, ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji. Włączone do przeglądu badania MEAD zezwalały na zastosowanie leczenia ratunkowego w formie fotokoagulacji laserowej PRP (odnośnie retinopatii cukrzycowej) lub operacji zaćmy, jednak prowadziło to do większej liczby pacjentów przerywających badanie w grupie SHAM/OBS, z uwagi na odpowiednio zdefiniowany protokół badania. W przypadku wystąpienia stanu zapalnego w drugim oku w eksperymencie NCT00035906, można było zastosować steroidy miejscowe lub okołogałkowe lub w postaci doszkliskowych iniekcji, a stosowanie steroidów systemowych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych w drugim oku dozwolone było pod warunkiem utrzymywania tej samej dawki podczas pierwszych 90 dni badania. Dodatkowo w przypadku utraty ostrości wzroku wynoszącej co najmniej 15 liter ETDRS (co miało miejsce u 4/57 pts w grupie OBS) pacjenci podjęli inne leczenie (fotokoagulacja laserowa lub podawany doszkliskowo triamcynolon), zatem można się spodziewać przeszacowania wyników w ramieniu kontrolnym.

W badaniu Gillies 2006 w przypadku braku poprawy po 4 tygodniach pacjenci otrzymywali standardową laseroterapię (1 pacjent z grupy TRI i 16 pts z grupy SHAM/OBS), co zaburzało otrzymane wyniki.

Ważny jest również czas, w którym podczas badania przeprowadzano operacje zaćmy, gdyż przekładało się to na poprawę ostrości widzenia pacjentów po operacji, zatem wpływało na wyniki skuteczności klinicznej. W badaniach MEAD-010 i MEAD-011 wyniki skuteczności deksametazonu (średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowej) dla całej populacji uwzględniające większość pacjentów z naturalną soczewką, u których zaćma występowała w czasie badania wskazują na tendencję pogarszania się widzenia aż do 24 miesiąca (do którego wykonano większość operacji zaćmy i po którym znów obserwowano tendencję wzrostową poprawy widzenia u tych pacjentów). Udowodniono, iż u pacjentów pseudofakijnych, u których nie mogła wystąpić zaćma skuteczność deksametazonu była utrzymywana w całym okresie badania (do 3 lat). Zatem obserwowany efekt nie pochodził defacto od obniżenia skuteczności deksametazonu w tym okresie, lecz był wynikiem występowania zdarzeń niepożądanych – zaćmy, która wiąże się bezpośrednio z utratą ostrości widzenia. Rozważając porównanie pośrednie DEX vs TRI dla tego punktu końcowego (ostrość widzenia) w okresie obserwacji równym 24 miesiące należy mieć na uwadze powyższe, a rozbieżność co do czasu wykonywania operacji zaćmy w badaniach powinna przekładać się na obniżenie wiarygodności tego porównania.

Analizując przedstawione w niniejszej analizie wyniki włączonych badań (porównanie DEX vs SHAM/OBS: MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906; porównanie pośrednie DEX vs TRI przez SHAM/OBS: Gillies 2006; porównanie pośrednie DEX vs TRI przez SHAM/OBS i LA5: Olk 1986, Ladas 1993, ██████████ Ockrim 2008 i DRCC.net 2008) należy mieć na uwadze następujące zastrzeżenia dotyczące ekstrakcji danych i oceny różnic pomiędzy grupami interwencyjnymi (związane z ograniczeniami wynikającymi ze sposobu przedstawienia danych):

- w ocenie poprawy BCVA ≥ 10 liter ETDRS dla okresu obserwacji równego 24 miesiące dane z badań MEAD zaczerpnięto z nadesłanych przez firmę Zlecającą raportów CSR, natomiast dane dla tego punktu końcowego ocenianego w okresach obserwacji 12 i 36/39 miesięcy pochodziły z analizy SMC-HTA 2014 [data on file], podobnie jak dane odnośnie jakości życia ocenianej wg kwestionariusza NEI VFQ-25;
- w celu uzupełnienia brakujących danych odnośnie oceny poprawy BCVA ≥ 15 i 10 liter ETDRS oraz średniej zmiany BCVA względem wartości wyjściowej autorzy eksperymentów MEAD i NCT00035906 posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*),

w której ostatnią odbytą wizytę traktuje się jako końcową. Zastosowanie ww. metody, w przypadku stwierdzenia znaczącej różnicy w odnotowanych rezygnacjach z badania (co miało miejsce w badaniach MEAD), może powodować zaburzenie otrzymanych wyników⁴. Zatem, wyniki, w których zastosowano metodę LOCF należy traktować z dużą ostrożnością.

- w przypadku braku bezpośrednich danych liczbowych w publikacji MEAD, na podstawie wykresów zaprezentowanych w publikacjach, odczytywano wartości parametrów średniej zmiany BCVA względem wartości wyjściowej oraz odsetka pacjentów z BCVA \geq 20/40 (na tablicy Snellena) dla 6, 12, 24 i 39 miesięcy, jak i redukcji CRT względem baseline dla 6, 12 i 24 miesięcy z pomocą programu *TechDig*; podobnie odczytywano wartości z wykresów z publikacji do badania NCT00035906 dla poprawy BCVA \geq 15 i 10 liter ETDRS dla 6 miesięcy obserwacji;
- brak danych w badaniach MEAD odnośnie odchylenia standardowego czy błędu standardowego średniej redukcji CRT dla 6, 12 i 24 miesięcy (dane z wykresu) uniemożliwia przeprowadzenie dalszych obliczeń dla różnicy średniej zmiany CRT pomiędzy analizowanymi ramionami;
- pomimo deklarowanej w badaniach MEAD analizy skuteczności w populacji: wszystkich zrandomizowanych do badań (populacja ITT), dane dotyczące jakości życia pacjentów zaczerpnięte z raportu SMC-HTA 2014 zostały przedstawione na nieco mniejsze liczby pacjentów.
- dla krótkiego okresu obserwacji (6 miesięcy) statystyczną agregację danych 3 badań (MEAD-010, MEAD-011 i NCT00035906) przeprowadzono jedynie w zakresie poprawy BCVA \geq 15 liter ETDRS oraz przerwania badania ogółem;
- do analizy pośredniej dla porównania DEX vs TRI przez wspólne komparatory SHAM/OBS i LAS włączono nieopublikowane badanie [REDACTED] którego wyniki dla poprawy BCVA \geq 10 liter ETDRS dla 12 miesięcy zaprezentowano w raporcie SMC-HTA 2014 [data on file];
- z uwagi na brak zbieżności co do czasu wykonywanych operacji zaćmy pomiędzy badaniami MEAD oraz *Gillies 2006* prezentowane wyniki porównania pośredniego DEX vs TRI przez wspólny komparator SHAM/OBS dla 24 miesięcy nie stanowią wiarygodnych wyników i zostały umieszczone w analizie wrażliwości w Załączniku niniejszego przeglądu systematycznego;
- autorzy raportu zdecydowali się na wykonanie analizy pośredniej DEX vs TRI, pomimo możliwej heterogeniczności klinicznej; główną różnicą w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami był brak zaślepienia prób *Olk 1986*, *Ladas 1993*, [REDACTED], *Ockrim 2008* i *DRCR.net 2008*;
- należy również zwrócić uwagę na włączenie do badań *Olk 1986*, *Ladas 1993*, *DRCR.net 2008* i *Gillies 2006* pewnej liczby pacjentów (od ok.19% do ok. 74%) z obuocznym DME (*bilateral DME*), gdzie do jednego oka podawano interwencję ocenianą, a do drugiego kontrolę; zgodnie z opinią ekspertów klinicznych istnieje pewne prawdopodobieństwo, iż podanie interwencji do jednego oka wpłynie na wynik widzenia w drugim oku (przenikanie leku do krwioobiegu); zastosowanie obliczeń statystycznych nie uwzględniało współczynnika korelacji dla tych samych pacjentów znajdujących się w obu grupach terapeutycznych (przy zastosowaniu interwencji do obu oczu u danego pacjenta).

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla deksametazonu podawanego dośklistkowo (Ozurdex®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją docelową określoną we wniosku refundacyjnym. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania DEX (0,7 mg dośklistkowo) był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w analizie problemu decyzyjnego

⁴ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2658028/>

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

komparatory (SHAM/OBS i TRI). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

10. DYSKUSJA

10.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego w dniach 11 – 12 stycznia 2016 r.) dla produktu leczniczego Ozurdex® zastosowano jedynie ograniczenie co do jednostki chorobowej: „cukrzycowy obrzęk plamki” w celu ograniczenia liczby rekordów w bazach informacji medycznej; nie zastosowano natomiast zawężeń co do interwencji alternatywnej, poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co mogłyby umożliwić identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu oraz bazę badań sponsorowanych przez wytwórcę ocenianego leku – *Allergan Clinical Trials* (www.allerganclinicaltrials.com)). Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Zamawiającym analizę.

Z uwagi na nie odnalezienie badań *head-to-head* porównujących analizowaną interwencję z wybranym aktywnym komparatorem, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie dla wybranego komparatora na potrzeby analizy pośredniej z rozszerzeniem wyszukiwania o interwencję: fotokoagulacja laserowa, celem zwiększenia możliwości przeprowadzenia analizy (możliwość podwójnej analizy pośredniej: DEX vs TRI poprzez dwa wspólne komparatory: SHAM/OBS i LAS).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (zgodnie z wytycznymi AOTM [1]). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby odnaleziono trzy randomizowane, opublikowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną deksametazonu podawanego doszkliskowo w postaci biodegradowalnego implantu (DEX) w dawce 0,7 mg z iniekcją pozorowaną (*sham-controlled*; SHAM) – badania MEAD-010 i MEAD-011, lub w porównaniu z obserwacją (tzw. „*watch and wait*”, OBS) – badanie NCT00035906 w populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular edema*) w długim okresie - 3 lata (MEAD-010 i MEAD-011) i w krótkim okresie - 6 miesięcy (NCT00035906). Ponadto w wyszukiwaniu systematycznym dla interwencji alternatywnej TRI (i dodatkową LAS) odnaleziono 5 opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych (Olk 1986, Ladas 1993, Ockrim 2008, DRRCR.net 2008, Gillies 2006) oraz 1 nieopublikowane badanie ETDRS ██████████ umożliwiające przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej deksametazonu podawanego doszkliskowo w postaci implantu w dawce 0,7 mg (DEX) z octanem triamcynolonu podawanym w dawce 4 mg/0,1 ml (TRI) przez grupy referencyjne:

- iniekcję pozorowaną/obserwację (SHAM/OBS);
- fotokoagulację laserową (LAS)

w analizowanej populacji pacjentów (analiza pośrednia typu „*ladder*”: DEX vs SHAM/OBS, SHAM/OBS vs LAS, LAS vs TRI). W trzech badaniach (Olk 1986, Ladas 1993, ETDRS ██████████) włączonych do porównania pośredniego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fotokoagulacji laserowej z obserwacją. W dwóch badaniach (Ockrim 2008, DRRCR.net 2008) porównywano octan triamcynolonu podawany w dawce 4 mg/0,1 ml z fotokoagulacją laserową. Natomiast w jednej próbie klinicznej (Gillies 2006) oceniano efektywność kliniczną octanu triamcynolonu podawanego w dawce 4 mg/0,1 ml z iniekcją pozorowaną/obserwacją (włączone do

analizy wrażliwości z uwagi na rozbieżności kliniczne w odniesieniu do czasu wykonywanych podczas badania operacji zaćmy, które w badaniu MEAD wpływały na wyniki skuteczności dla 24 miesięcy, z uwagi na duży odsetek pacjentów z naturalną soczewką, u których mogła się rozwinąć zaćma).

W zakresie zidentyfikowanych prób klinicznych w ramach analizy bezpośredniej DEX vs SHAM/OBS:

- 2 RCT (MEAD-010 i MEAD-011) zostały uwzględnione w analizie dla długiego okresu obserwacji (12, 24 i 36/39 miesięcy);
- 3 RCT (MEAD-010, MEAD-011 i NCT00035906) uwzględniono w analizie dla krótkiego okresu obserwacji (6 miesięcy).

W zakresie zidentyfikowanych prób klinicznych w ramach analizy pośredniej DEX vs TRI:

- 3 RCT (MEAD-010, MEAD-011 i Gillies 2006) uwzględniono w analizie pośredniej dla 24 miesięcy – analiza wrażliwości (Załącznik 11.7);
- 7 RCT (MEAD-010, MEAD-011, Olk 1986, Ladas 1993, ██████████, Ockrim 2008 i DRCC.net 2008) uwzględniono w analizie pośredniej dla 12 i 36 miesięcy.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej względem analizowanej interwencji odnaleziono 5 opublikowanych badań wtórnych najwyższej jakości, tj. innych przeglądów systematycznych. Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 2 (*Opublikowane przeglądy systematyczne*).

Dodatkowo, autorzy niniejszego raportu uznali za istotne zaprezentowanie również wyników badania randomizowanego wysokiej wiarygodności PLACID (wyłączonego z analizy głównej) porównującego ocenianą interwencję w leczeniu skojarzonym z fotokoagulacją laserową (DEX+LAS) z samym leczeniem laserowym (kolejna linia leczenia po monoterapii DEX) w populacji dorosłych z cukrzycowym obrzękiem plamki. Wyniki tego badania zaprezentowano w oddzielnym rozdziale – dodatkowa analiza efektywności klinicznej deksametazonu w leczeniu skojarzonym z fotokoagulacją laserową vs fotokoagulacja laserowa u dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME.

W dodatkowej analizie bezpieczeństwa uwzględniano dane z następujących źródeł: Charakterystyki Produktu Leczniczego Ozurdex® oraz informacje/ostrzeżenia dotyczące stosowania ocenianej interwencji, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez URPL, EMA i FDA. W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono także wyniki pochodzące z: długoterminowego badania RCT niespełniającego kryteriów włączenia do przeglądu z uwagi na nieadekwatny komparator (Salman 2013) oraz 11 nierandomizowanych badań, w tym 4 prospektywnych (Escobar-Barranco 2015, Pacella 2013, Totan 2016, Panozzo 2015) i 9 retrospektywnych (Guigou 2015, Bansal 2015, Lam 2015, Medeiros 2014b, Scaramuzzi 2015, Sorkin 2014, Zhioua 2015, Arikan Yorgun 2015, Chhablani 2015).

Na podstawie 9 retrospektywnych badań włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowano efektywność praktyczną ocenianej interwencji w rzeczywistej praktyce klinicznej.

10.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] rozważono jako potencjalne komparatory leki stosowane w aktualnej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu, wśród których – zgodnie z wymogami ustawowymi [2] i minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy HTA zgodnie z właściwym rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] –

w pierwszym rzędzie poszukiwano leków stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych, spośród których wskazano również leki najczęściej stosowane.

Mając na uwadze zalecenia HTA odnośnie wyboru interwencji alternatywnej, wytyczne postępowania klinicznego w analizowanych wskazaniach, stan finansowania technologii opcjonalnych, zarejestrowane wskazania potencjalnych opcji terapeutycznych, dostępność badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów medycznych, jako ostateczne komparatory do analiz HTA dla ocenianej interwencji wybrano:

- obserwację czyli postępowanie „*watch and wait*”;
- triamcynolon – lek z tej samej grupy kortykosteroidów.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii jako komparatory zestawiono w analizie problemu decyzyjnego.

10.3. Subpopulacje

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), uznani za niedostatecznie reagujący na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogący poddać się takiemu leczeniu. Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego [5].

W analizie porównawczej DEX vs SHAM/OBS populacja obejmowała pacjentów z DME, lecz odnaleziono opublikowane dane również dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych ogółem oraz poddanych wcześniej fotokoagulacji laserowej. Dane dla subpopulacji stanowią istotne uzupełnienie analizy z uwagi na fakt, iż populacja pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami stanowi zdecydowaną większość populacji wnioskowanej (aż ok. 77% na podstawie opinii ekspertów medycznych). Z uwagi na niewielki odsetek pacjentów (ok. 16% w badaniach MEAD), u których wcześniejsza terapia dotyczyła terapii kortykosteroidowej, populacja analizowana w niniejszym przeglądzie jest nieco szersza, lecz zawiera populację ujętą we wniosku refundacyjnym tj. pacjentów z DME uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.

Większość badań włączonych do pośredniej analizy porównawczej DEX vs TRI po stronie komparatorów dotyczyła populacji pacjentów z DME, u których zastosowano wcześniejsze leczenie. W próbach klinicznych *Ockrim 2008* oraz *Gillies 2006* uczestniczyli pacjenci z utrzymującym się (*persistant*) DME. W większości prac wcześniejsze leczenie stanowiła laseroterapia (fotokoagulacja laserowa). Wyjątek stanowi badanie *ETDRS* [redacted]. Natomiast w badaniach *Oik 1986* oraz *Ladas 1993* nie przedstawiono dokładnych danych na temat wcześniejszych terapii lub ich braku oraz dokładnego statusu choroby.

10.4. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [6] analizowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), uznani za niedostatecznie reagujący na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogący poddać się takiemu leczeniu.

Autorzy raportu stwierdzili zgodność populacji włączonej do badań klinicznych z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku [5]. Z uwagi na niewielki odsetek pacjentów (ok. 16% w badaniach MEAD), u których wcześniejsza terapia dotyczyła terapii kortykosteroidowej, populacja analizowana w niniejszym przeglądzie jest nieco szersza, lecz zawiera populację ujętą we wniosku refundacyjnym tj. pacjentów z DME uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie

kortykosteroidami lub niemożących poddać się takiemu leczeniu. Wnioskowane wskazanie, dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego (Ozurdex®) zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego [5].

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z prób klinicznych *MEAD-010*, *MEAD-011*, *NCT00035906* zostały precyzyjnie określone. Do badań *MEAD* i *NCT00035906* włączono odpowiednio 701 pts i 114 pacjentów z DME i ostrością wzroku po korekcji (BCVA) na poziomie 34 - 68 liter (20/200 – 20/50 lub 20/40 na tablicy Snellena), a także grubością centralnej części siatkówki w 1 mm środkowym polu plamki żółtej (CRT) ≥ 300 μm na podstawie badania OCT w badanym oku z DME. Do próby *NCT00035906* włączano jedynie pacjentów wcześniej leczonych, u których co najmniej 90-dniowe terapie nie były skuteczne w leczeniu obrzęku plamki.

Do obu badań *MEAD* włączono osoby obu płci z przewagą mężczyzn (ok. 59 -62% w obu grupach), gdzie ok. 60% stanowili pacjenci wieku od 45-65 lat, a ok. 40% stanowili pacjenci w wieku powyżej 65 lat. W próbie *NCT00035906* mężczyźni stanowili ok. 54%, a średni wiek pacjentów wynosił 63 – 64 lata. Średni czas trwania DME wynosił od prawie 24 miesięcy w grupie DEX do prawie 26 miesięcy w grupie SHAM. W eksperymencie *NCT00035906* autorzy podają, iż u 37 – 40% pacjentów DME trwa od ponad 12 miesięcy, a u 23 – 26% DME trwa od pół do roku, natomiast u pozostałych 37% czas trwania DME to mniej niż 6 miesięcy. Średnia liczba liter ETDRS u pacjentów w grupie DEX wyniosła 56,1 (*MEAD*) i 54,7 (*NCT00035906*), a w grupie *SHAM/OBS*: 56,9 (*MEAD*) i 54,4 (*NCT00035906*). Grubość centralnej części siatkówki (CRT) była zbliżona w obu ramionach i wynosiła od 461 μm do 463 μm w badaniu *MEAD* i 418 μm do 428 μm w próbie *NCT00035906*. Również porównując wyjściowe parametry tj. średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) czy stosowanie leków obniżających IOP, nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy analizowanymi ramionami (*MEAD*). Pacjenci z pseudofakią stanowili 24,5% w grupie DEX i 28,9% w grupie SHAM (*MEAD*). Podczas gdy w badaniu *NCT00035906* cała analizowana populacja obejmowała pacjentów wcześniej leczonych (z czego ok. 56% poddanych wcześniej fotokoagulacji laserowej), populacja w badaniach *MEAD* obejmowała ok. 73% (247 pts w grupie DEX i 261 pts w grupie SHAM) wcześniej leczonych (z czego aż ok. 93% pts stosowało wcześniej fotokoagulację laserową), oraz ok. 27% pacjentów nie poddanych wcześniej żadnej terapii (104 pts w grupie DEX i 89 pts w grupie SHAM). Badanie *NCT00035906* obejmowało szerszą populację pacjentów z ME spowodowanym retinopatią cukrzycową (54%), BRVO (19%) i CRVO (13%), zapaleniem błony naczyniowej oka (5%) lub syndromem Irvina-Gassa (9%). Autorzy w oddzielnej publikacji przedstawiają dane jedynie dla populacji z DME, która stanowiła 54% wszystkich pacjentów, a z uwagi na randomizację ze stratyfikacją w odniesieniu do przyczyny powstania ME pacjenci z DME w obu grupach DEX i OBS byli zrównoważeni pod względem cech demograficznych jak i klinicznych.

Na podstawie charakterystyk osób włączonych do powyższych badań można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych (DEX vs SHAM/OBS) są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Jeśli chodzi o charakterystyki badań włączonych po stronie komparatora do analizy pośredniej kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z prób były też precyzyjnie określone. Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci z DME. Większość badań dotyczyła populacji pacjentów z DME, u których zastosowano wcześniejsze leczenie. W próbach klinicznych *Ockrim 2008* oraz *Gillies 2006* uczestniczyli pacjenci z utrzymującym się (*persistant*) DME. W większości prac wcześniejsze leczenie stanowiła laseroterapia (fotokoagulacja laserowa). W jednym z badań *DRCR.net 2008* przedstawiono również dane na temat odsetka osób, u których zastosowano panfotokoagulację (16-17%).

Natomiast w badaniach *Olk 1986* oraz *Ladas 1993* nie przedstawiono dokładnych danych na temat wcześniejszych terapii lub ich braku oraz dokładnego statusu choroby. Głównym kryterium wykluczającym we wszystkich badaniach były choroby towarzyszące, które mogłyby zakłócić przebieg badania: m.in. jaskra, nadciśnienie oczne czy też niewydolność nerek. Średnia wieku w większości badań była podobna i wynosiła 59,3-63 lat. W badaniach: *Olk 1986*, *Ladas 1993* odnotowano wyższy odsetek pacjentów z cukrzycą typu 1 (56,5%-64,1%). Natomiast w próbach klinicznych *Ockrim 2008* oraz *DRCR.net 2008* u większości pacjentów włączonych do badania występowała cukrzyca typu 2. W pozostałych

badaniach nie przedstawiono danych liczbowych dotyczących liczebności pacjentów z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2. Wyjściowa liczba liter w skali EDTRS zareportowana została w 4 badaniach zakwalifikowanych do porównania pośredniego i wynosiła 47,8-62 litery. W badaniu *Ockrim 2008* u około 20% pacjentów występowała proliferacyjna retinopatia cukrzycowa. Czas trwania DME został odnotowany tylko w 1 badaniu i wynosił 23,5-27 lat (mediana). Natomiast czas trwania cukrzycy przedstawiono w 4 pracach i wynosił on od 12 do 16 lat.

W analizowanych badaniach dla porównania bezpośredniego ocenie przeprowadzono dla długiego okresu obserwacji (12, 24 i 36/39 miesięcy) – badania MEAD, oraz dla krótkiego okresu obserwacji równego 6 miesięcy (MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906), a dla porównania pośredniego dla 12 miesięcy (*Ockrim 2008, Olk 1986, DRCC.net 2008, Ladas 1993, ██████████* do 36 miesięcy (*Ladas 1993, DRCC.net 2008*). Należy dodać, iż dla porównania pośredniego DEX vs TRI ocenianego w 24 miesięcznym okresie obserwacji z uwagi na zaburzenie wyników ostrości widzenia w związku z pojawieniem się zaćmy w czasie badań i różnego czasu jej operowania wyniki uwzględniono w analizie wrażliwości w Załączniku niniejszego przeglądu (*MEAD-010, MEAD-011, Gillies 2006*). Okresy obserwacji w analizowanych badaniach klinicznych uznano za wystarczające do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanych leków na podstawie opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Okres leczenia (6 – 36 miesięcy) populacji pacjentów z zaburzeniami widzenia wskutek DME oraz stosunkowo duża liczebność populacji analizowanej we włączonych badaniach MEAD, NCT00035906 pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Długość okresu leczenia (12 – 36 miesięcy) oraz liczebność badanych populacji pacjentów z DME ujętych w analizie pośredniej (*MEAD-010, MEAD-011, Olk 1986, Ladas 1993, ██████████, Gillies 2006, Ockrim 2008 i DRCC.net 2008*) pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają średnie odniesienie do populacji generalnej, z uwagi na ograniczenia występujące w analizach oraz rozbieżności kliniczne i metodologiczne, pomimo których podjęto próbę wykonania analizy pośredniej.

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Ozurdex® (deksametazon podawany doszkliskowo) jest silnie działającym kortykosteroidem, który powstrzymuje procesy zapalne działając przeciwoobrzętkowo, zmniejszając odkładanie fibryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny. Deksametazon hamuje ekspresję czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), który ulega ekspresji przy zwiększonych stężeniach w warunkach obrzęku plamki, zwiększając przepuszczalność naczyniową.

Zgodnie z ChPL Zalecaną dawką produktu leczniczego Ozurdex® jest jeden implant (zawierający 700 µg deksametazonu) podawany doszkliskowo do zmienionego chorobowo oka. W przypadku pacjentów z DME, u których wystąpiła wstępna odpowiedź na leczenie preparatem Ozurdex®, i według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego leczenia może być korzystne dla pacjenta bez narażenia na poważne zagrożenie, należy rozważyć ponowne leczenie. Jeśli u pacjenta dojdzie do pogorszenia wzroku i/lub zwiększenia grubości siatkówki z powodu wznowy lub nasilenia cukrzycowego obrzęku plamki ponowne leczenie może być zastosowane po około 6 miesiącach [5].

Stosowany w powszechnej praktyce triamcynolon (*off-label*) podaje się nie częściej niż co 3 miesiące doszkliskowo, natomiast doszkliskowy implant deksametazonu zaleca się stosować raz na 6 miesięcy, co zmniejsza ryzyko pojawienia się uciążliwych działań niepożądanych związanych z podaniem leku do badanego oka. Ponadto rzadsze podanie leku jest lepiej tolerowane przez pacjenta.

Zastosowane dawki oraz długość stosowania ocenianej interwencji, jak również technologii alternatywnych (TRI) były zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem

końcowym badania. Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne.

W celu identyfikacji punktów końcowych spełniających powyższe wymogi w odniesieniu do oceny efektywności klinicznej implantu deksametazon podawanego do ciała szklстого, przeanalizowano narzędzia oceny wyników zalecane do stosowania w populacji dorosłych pacjentów cierpiących na zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki. Na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych, dostępności danych odnośnie poszczególnych efektów zdrowotnych we włączonych badaniach oraz opinii ekspertów medycznych [59]. do oceny w analizie klinicznej wybrano następujące punkty końcowe:

a) Skuteczność:

- poprawa BCVA (%pts z ≥ 15 literowa, ≥ 10 literowa poprawą ostrości widzenia względem wartości wyjściowych);
- ostrość wzroku (średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowych, odsetek pacjentów z BCVA $\geq 20/40$ wg tablic Snellena);
- redukcja centralnej grubości siatkówki (średnia zmiana CRT) względem wartości wyjściowych;
- czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA;
- jakość życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25;

b) Bezpieczeństwo:

- przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności);
- AEs ogółem;
- oczne AEs;
- ciężkie AEs;
- parametry dotyczące IOP (stosowanie leczenia obniżającego IOP, IOP ≥ 25 mmHg, itp.);
- zaćma;
- zgony.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla deksametazonu podawanego doszklstkowo (Ozurdex®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego (APD). Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją docelową określoną we wniosku refundacyjnym, dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania DEX (0,7 mg doszklstkowo) był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w analizie problemu decyzyjnego komparatory (SHAM/OBS i TRI). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki dla porównania bezpośredniego DEX vs SHAM/OBS mają duże odniesienie do populacji generalnej, natomiast dla porównania pośredniego DEX vs TRI z uwagi na pewne rozbieżności metodologiczne (brak zaślepienia) i kliniczne (populacje z obuocznym DME, różne czasy operacji zaćmy podczas badań wpływające na wyniki skuteczności (ostrość widzenia pacjentów)) wyniki mają średnie odniesienie do populacji generalnej.

10.5. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych AOTM) wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne (MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906, Gillies 2006, Olk 1986, Ladas 1993, ██████████, Ockrim 2008, DRCCR.net 2008) zakwalifikowano jako badania o podtypie II A, co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. We wszystkich włączonych badaniach przedstawiono szczegółowy opis zastosowanej metody randomizacji, za wyjątkiem badań Ladas 1993 i ██████████, gdzie opisu randomizacji nie podano.

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM).

Wśród ocenianych badań klinicznych jedynie eksperymenty MEAD-010, MEAD-011 i Gillies 2006 zostały przeprowadzone w warunkach próby podwójnie zaślepionej (względem pacjenta i oceniających) otrzymując tym samym 5 punktów w skali Jadad (wysoko wiarygodne próby kliniczne). Warto zauważyć, że zaślepienie lekarza wykonującego iniekcje pozorowane z uwagi na charakter podania interwencji (doszklistowe iniekcje) nie było możliwe do zrealizowania. W badaniu DRCCR.net 2008 zaślepienie było częściowe (pacjenci zaślepieni co do dawki TRI, a oceniający formalnie nie zaślepieni, ale nieświadomii grupy do której przynależał pacjent (oko)). Brak zaślepienia próby zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze znajomością przez pacjentów oraz personel medyczny zastosowanej interwencji (ang. *performance bias*). Wszystkie pozostałe analizowane próby kliniczne otrzymały ██████████, 2 (Ladas 1993), do 3 punktów (Olk 1986, Ockrim 2008, DRCCR.net 2008) w skali Jadad (na 5 możliwych do zdobycia), i tym samym cechuje ich odpowiednio niska i średnia wiarygodność.

Utajnienie procesu randomizacji (ang. *allocation concealment*) zostało zachowane w badaniach MEAD z uwagi na centralny proces randomizacji. Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji, ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu. W procedurze randomizacji wykorzystano system odpowiedzi głosowych IVRS (ang. *interactive voice response system*) lub internetowych, zapewniający utajenie randomizacji.

Wszystkie eksperymenty zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości DEX nad SHAM/OBS w ocenie skuteczności. Wielkość prób MEAD oszacowano na 510 pacjentów w każdej z prób klinicznych (170 pts w każdym ramieniu), by z 80% mocą statystyczną wykryć różnice na poziomie 10% pomiędzy grupami DEX 0,7 mg i SHAM w ocenie odsetka pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o co najmniej 15 liter względem wartości wyjściowych, przy założeniu 5% wskaźnika dla grupy SHAM i 2-stronnego testu na poziomie alfa 0,025. Wielkości prób MEAD-010 i MEAD-011 dla zagwarantowania ww. mocy statystycznej w każdym z badań zostały osiągnięte. Wielkość próby NCT00035906 oszacowano na 255 pacjentów (85 pts w każdej grupie) by z 80% mocą wykryć różnice na poziomie 20% pomiędzy grupami DEX i OBS w ocenie odsetka pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o co najmniej 10 liter w 90 dniu względem wartości wyjściowych, przy założeniu 10% odsetka dla grupy OBS i 2-stronnego testu z na poziomie alfa 0,025. Planowano włączyć 95 pts w każdej grupie uwzględniając 10% wskaźnik utraty pacjentów z badania. Dla porównania pośredniego dwie włączone próby kliniczne (Ockrim 2008, DRCCR.net 2008) zostały zaprojektowane w metodyce typu *superiority*. Autorzy pozostałych badań nie przedstawili danych na temat rodzaju zastosowanej hipotezy.

W badaniach podstawowym zbiorem danych w ocenie skuteczności była populacja ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup terapeutycznych, a w ocenie bezpieczeństwa – zgodnie z rzeczywistością przyjmowanym leczeniem (ang. *safety population*), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym abrzękiem plamki (DME)

Zdaniem autorów przeglądu w ocenie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji reguła ITT została zachowana (MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906). W ocenie bezpieczeństwa populacja *safety* jest bardziej adekwatna, niż analiza ITT, gdyż odzwierciedla wystąpienie zdarzeń niepożądanych u pacjentów, którzy faktycznie przyjmowali analizowane interwencje.

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest wysoka w odniesieniu do porównania DEX vs SHAM/OBS i średnia w odniesieniu do analizy pośredniej DEX vs TRI.

10.6. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Wynik wyszukiwania odnalezionych przeglądów systematycznych wraz z ich szczegółowym omówieniem znajduje się w rozdziale 2 („Opublikowane przeglądy systematyczne”).

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych dla ocenianej interwencji

Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"dexamethasone"[MeSH]	113
2.	ozurdex	2
3.	dexamethasone	263
4.	#1 OR #2 OR #3	263
5.	„diabetic macular edema”	29
6.	„macular edema”[MeSH]	80
7.	diabetic	1369
8.	#6 AND #7	51
9.	„diabetic macular oedema”	29
10.	„diabetic macula oedema”	0
11.	„diabetic macula edema”	1
12.	„diabetic retina macula edema”	0
13.	„diabetic retina macula oedema”	0
14.	DME	28
15.	#5 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	82
16.	#4 AND #15	6

Data wyszukiwania: 11.01.2016 r.

11.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji

Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ozurdex[tw]	206
2.	dexamethasone[tw]	61364
3.	"Dexamethasone"[Mesh]	45638
4.	#1 OR #2 OR #3	61412
5.	"diabetic macular edema"	1901
6.	"Macular Edema"[Mesh]	4765
7.	diabetic	208333
8.	#6 AND #7	2175
9.	DME	1991
10.	"diabetic macula edema"	18
11.	"diabetic macula oedema"	2
12.	"diabetic macular oedema"	358

Analiza efektywności kliniczne dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płomki (DME)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
13.	"diabetic retina macula oedema"	662
14.	"diabetic retina macula edema"	662
15.	#5 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	4344
16.	#4 AND #15	130

Data wyszukiwania: 11.01.2016 r.

Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ozurdex:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
2.	dexamethasone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5586
3.	"Dexamethasone"[Mesh]	2444
4.	#1 OR #2 OR #3	5592
5.	"diabetic macular edema":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	485
6.	"Macular Edema"[Mesh]	501
7.	diabetic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17308
8.	#6 AND #7	300
9.	DME:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	212
10.	"diabetic macula edema":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
11.	"diabetic macula oedema":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
12.	"diabetic macular oedema":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	94
13.	"diabetic retina macula oedema":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
14.	"diabetic retina macula edema":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
15.	#5 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	633
16.	#4 AND #15	28

Data wyszukiwania: 11.01.2016 r.

Tabela 73. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ozurdex	465
2.	dexamethasone	132176
3.	'dexamethasone'/exp	120262
4.	#1 OR #2 OR #3	132184
5.	'diabetic macular edema'	3566
6.	'diabetic macular edema'/exp	2716
7.	'diabetic macula edema'	28
8.	'diabetic macula oedema'	4
9.	DME	5003
10.	'diabetic macular oedema'	451
11.	'diabetic retina macula oedema'	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płomki (DME)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
12.	'diabetic retina macula edema'	0
13.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	7740
14.	#4 AND #13	327
15.	#4 AND #13 AND [embase]/lim	314

Data wyszukiwania: 11.01.2016 r.

11.3. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych dla TRI (komparator) i LAS

Tabela 74. Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	("laser coagulation")	63
2.	("laser coagulations")	0
3.	MeSH DESCRIPTOR Laser Coagulation EXPLODE ALL TREES	53
4.	(photocoagulation)	92
5.	("laser prn")	0
6.	("laser photocoagulation")	61
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	134
8.	(triamcinolone)	104
9.	("triamcinolone acetonide")	46
10.	MeSH DESCRIPTOR Triamcinolone Acetonide EXPLODE ALL TREES	19
11.	(kenalog)	1
12.	#8 OR #9 OR #10 OR #11	104
13.	#7 OR #12	226
14.	("diabetic macular edema")	29
15.	(diabetic)	1369
16.	MeSH DESCRIPTOR Macular Edema EXPLODE ALL TREES	80
17.	#15 AND #16	51
18.	("diabetic macula edema")	1
19.	("diabetic macula oedema")	0
20.	("diabetic macular oedema")	29
21.	("diabetic retina macula oedema")	0
22.	("diabetic retina macula edema")	0
23.	(DME)	28
24.	#14 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	82
25.	#13 AND #24	29

Data wyszukiwania: 12.01.2016 r.

11.4. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla TRI (komparator) i LAS

Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"laser coagulation"	7217
2.	"laser coagulations"	27
3.	"Laser Coagulation"[Mesh]	6502
4.	photocoagulation	16863
5.	"laser prn"	19
6.	"laser photocoagulation"	4355
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	17426
8.	triamcinolone	10114
9.	"triamcinolone acetonide"	6208
10.	"Triamcinolone Acetonide"[Mesh]	5139
11.	kenalog	6322
12.	#8 OR #9 OR #10 OR #11	10146
13.	#7 OR #12	27210
14.	"diabetic macular edema"	1901
15.	diabetic	208360
16.	"Macular Edema"[Mesh]	4767
17.	#15 AND #16	2175
18.	"diabetic macula edema"	18
19.	"diabetic macula oedema"	2
20.	"diabetic macular oedema"	358
21.	"diabetic retina macula oedema"	662
22.	"diabetic retina macula edema"	662
23.	DME	1991
24.	#14 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	4344
25.	#13 AND #24	1291

Data wyszukiwania: 12.01.2016 r.

Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"laser coagulation"	697
2.	"laser coagulations"	697
3.	"Laser Coagulation"[Mesh]	480
4.	photocoagulation	932
5.	"laser prn"	0
6.	"laser photocoagulation"	513
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1242

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
8.	triamcinolone	1720
9.	"triamcinolone acetone"	1204
10.	"Triamcinolone Acetone"[Mesh]	606
11.	kenalog	26
12.	#8 OR #9 OR #10 OR #11	1726
13.	#7 OR #12	2854
14.	"diabetic macular edema"	485
15.	diabetic	17308
16.	"Macular Edema"[Mesh]	501
17.	#15 AND #16	300
18.	"diabetic macula edema"	4
19.	"diabetic macula oedema"	2
20.	"diabetic macular oedema"	94
21.	"diabetic retina macula oedema"	0
22.	"diabetic retina macula edema"	0
23.	DME	212
24.	#14 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	633
25.	#13 AND #24	369

Data wyszukiwania: 12.01.2016 r.

Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'laser coagulation'	19071
2.	'laser coagulations'	35
3.	'laser coagulation'/exp	21629
4.	photocoagulation	10422
5.	'laser prn'	3
6.	'laser photocoagulation'	5467
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	24107
8.	triamcinolone	25726
9.	'triamcinolone acetone'	13579
10.	'triamcinolone acetone'/exp	12744
11.	kenalog	1408
12.	#8 OR #9 OR #10 OR #11	25746
13.	#7 OR #12	48853
14.	'diabetic macular edema'	3568
15.	diabetic macular edema'/exp	2718
16.	'diabetic macula edema'	28
17.	'diabetic macula oedema'	4

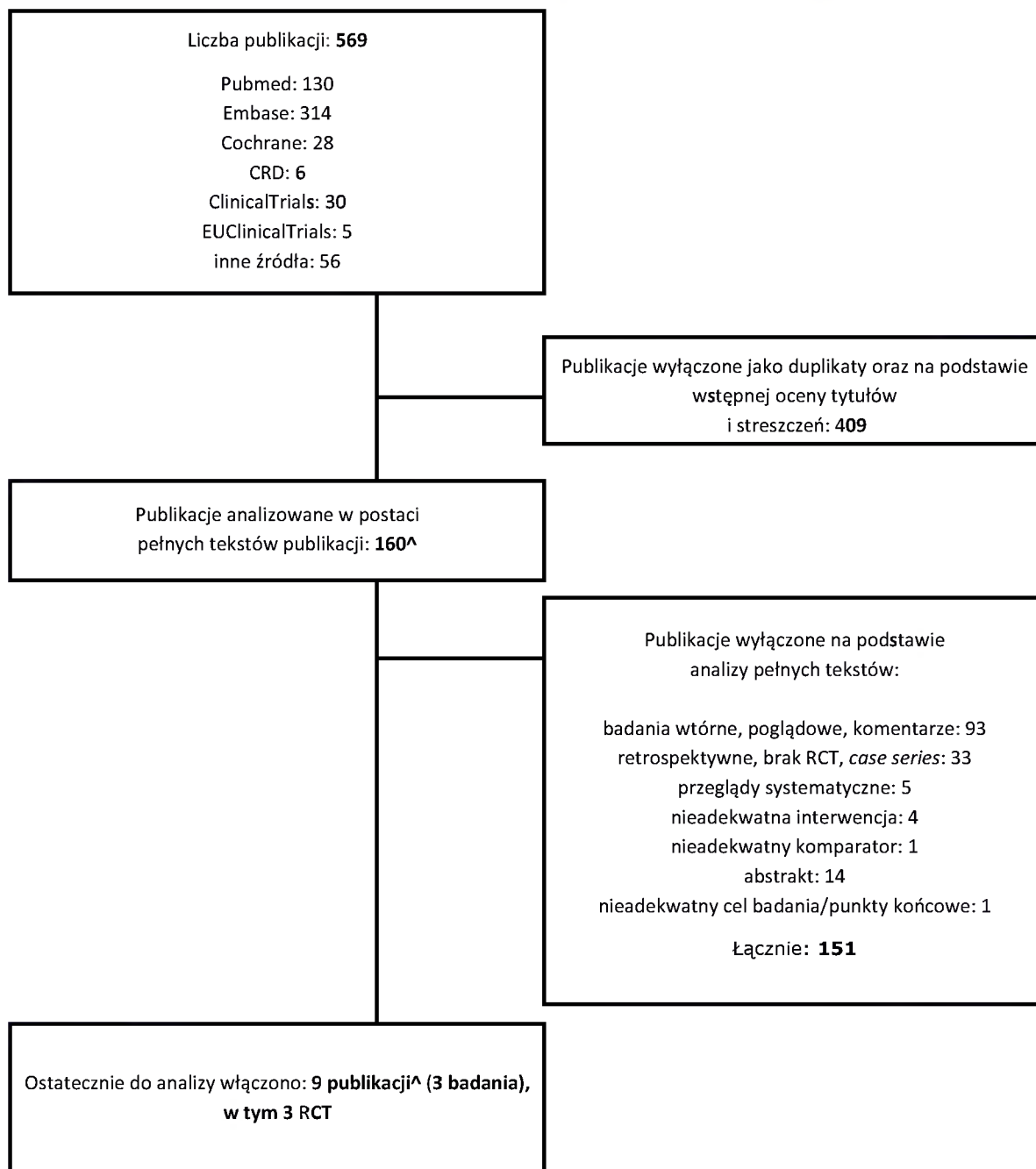
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
18.	'diabetic macular oedema'	451
19.	'diabetic retina macula oedema'	0
20.	'diabetic retina macula edema'	0
21.	DME	5003
22.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	7742
23.	#13 AND #22	1694
24.	#13 AND #22 AND [embase]/lim	1563

Data wyszukiwania: 12.01.2016 r.

11.5. Diagram wyszukiwania publikacji dla ocenianej interwencji: DEX

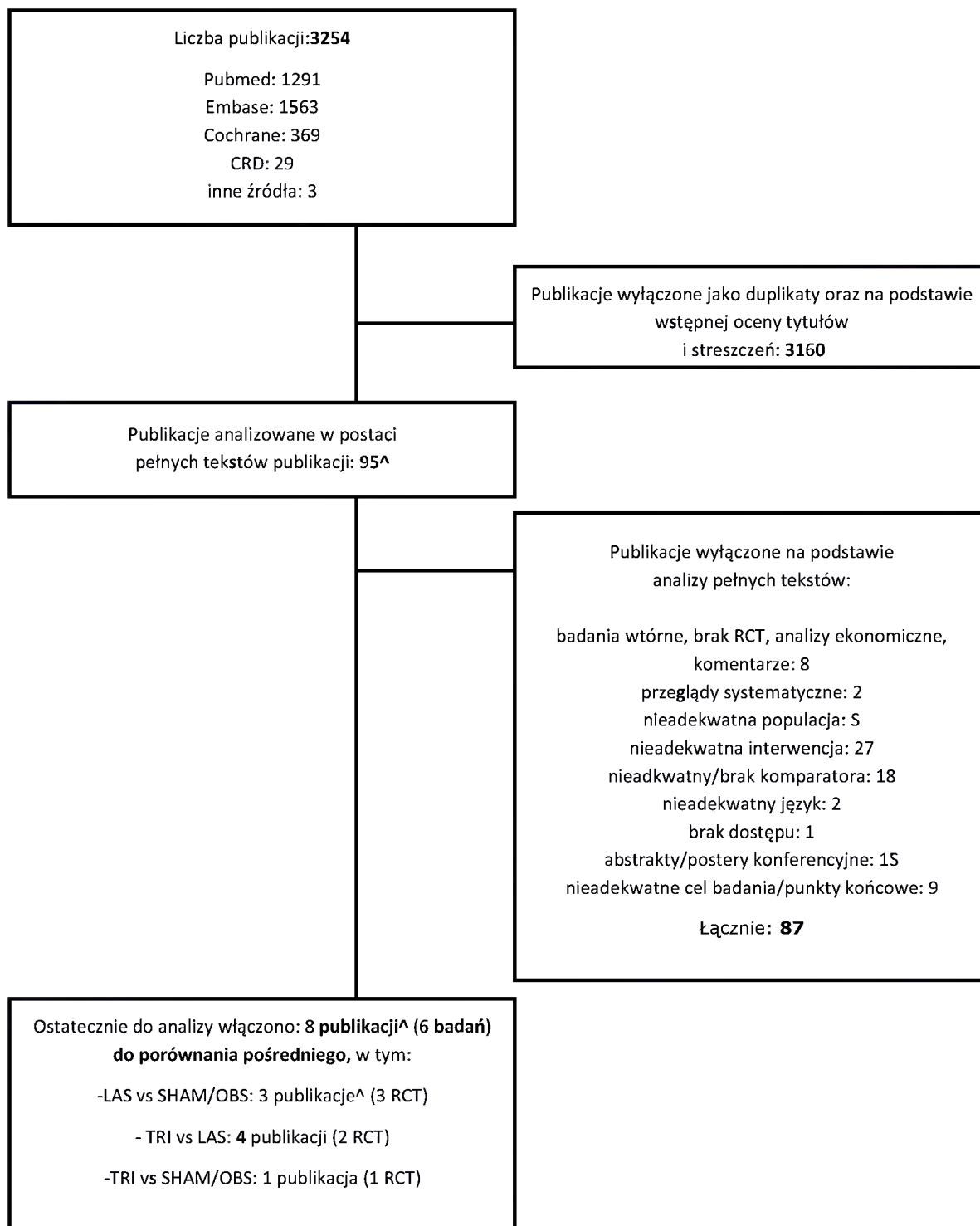
Wykres 6. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): Deksametazon (Ozurdex®)



^lub inne źródła danych tj. raport SMC – HTA udostępniony przez Zleceniodawcę [data on file], lub dane z rejestru *Clinical Trials.gov*

11.6. Diagram wyszukiwania publikacji dla TRI (komparator) i LAS

Wykres 7. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): Triamcynolon i fotokoagulacja



[^]lub inne źródła danych tj. raport SMC – HTA udostępniony przez Zleceniodawcę, albo dane z rejestru *ClinicalTrials.gov*

11.7. Analiza wrażliwości – porównanie pośrednie dla 24 miesięcy

11.7.1. Skuteczność kliniczna - 24 miesięcy

11.7.1.1. Poprawa BCVA (*best corrected visual acuity*) ≥ 15 liter ETDRS

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 78. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 15 -literowa poprawa BCVA w 24 miesiącu względem wartości wyjściowych; TRI vs SHAM

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
MEAD-010 (II A)	DEX	163	23* (14,1**)	1,34 (0,69; 2,59)	-	wysoka
	SHAM	165	18* (10,9**)			
MEAD-011 (II A)	DEX	188	34* (18,1**)	1,93 (1,06; 3,52)	13 (7; 144)	wysoka
	SHAM	185	19* (10,3**)			
Gillies 2006	TRI	34	4 (12)	4,53 (0,48; 42,83)	-	średnia#
	SHAM	35	1 (3)			
Wynik porównania pośredniego						
DEX vs TRI						
<i>fixed model (Mantel-Haenszel)</i>				0,36 (0,04; 3,57)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Dane z CSR-ów;

#W przypadku braku poprawy leczenia część pacjentów otrzymała dodatkowo laseroterapię

Przeprowadzona analiza porównawcza dla 24-miesięcznego okresu obserwacji wskazuje na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy DEX a TRI w zakresie wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS. Obliczony iloraz szans wynosi 0,36 (95% CI: 0,04; 3,57).

11.7.1.2. Poprawa BCVA (*best corrected visual acuity*) ≥ 10 liter ETDRS

Poniższa tabela przedstawia dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla punktu końcowego jakim poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS.

Tabela 79. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 10 -literowa poprawa BCVA w 24 miesiącu względem wartości wyjściowych; DEX vs TRI

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
MEAD-010 (II A),	DEX	351	██████████	██████████	██████████	wysoka
MEAD-011 (II A)	SHAM	350	██████████			
Gillies 2006 (II A)	TRI	34	7* (21)*	2,01 (0,53; 7,62)	-	wysoka
	SHAM	35	4* (12)*			

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Wyniki porównania pośredniego						
<i>DEX vs TRI fixed model (Mantel-Haenszel)</i>				0,75 (0,19; 2,98)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Dane z CSR-ów;

#W przypadku braku poprawy leczenia część pacjentów otrzymała dodatkowo laseroterapię

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 10 liter ETDRS dla 24-miesięcznego okresu obserwacji. Obliczony iloraz szans dla porównania DEX vs TRI wynosi 0,75 (95% CI: 0,19; 2,98). Uzyskana różnica nie jest istotna statystycznie.

11.7.1.3. Średnia zmiana BCVA

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 80. Średnia zmiana BCVA w 24 miesiącu względem wartości wyjściowych; DEX vs TRI

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana BCVA (SE) [liczba liter ETDRS]	MD (95% CI)	p	GRADE
<i>MEAD-010 (II A),</i>	DEX	351	0,09 (0,85)**	-0,22 (-2,39; 1,95)	-	wysoka
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	0,31 (0,71)**			
<i>Gillies 2006 (II A)</i>	TRI	34	3,1*	5,7 (1,4; 9,9)	p=0,01	średnia#
	SHAM	35	-2,9*			
Wynik porównania pośredniego						
<i>DEX vs TRI</i>				-5,92 (-10,69; -1,15)		

*Mean gain in visual acuity;

**Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

#W przypadku braku poprawy leczenia część pacjentów otrzymała dodatkowo laseroterapię

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy DEX a TRI na korzyść komparatora. Należy mieć jednak na uwadze, iż w badaniu *Gillies 2006* część pacjentów otrzymała dodatkowe leczenie w postaci laseroterapii, co może wpływać na lepsze wyniki leczenia.

11.7.2. Bezpieczeństwo – 24 miesiące

11.7.2.1. Przerwanie badania ogółem

Poniższa tabela przedstawia dane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla punktu końcowego jakim przerwanie badania ogółem.

Tabela 81. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przegrali badania ogółem w czasie 24 m-cy; DEX vs TRI

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
---------	-------------	---	-------	-------------	--------------	-------

Analiza efektywności kliniczne dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym abrzękiem plamki (DME)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<i>MEAD-010 (II A),</i>	DEX	351	97 (27,6)*	0,38 (0,28; 0,52)	5 (4; 7)	wysoka
<i>MEAD-011 (II A)</i>	SHAM	350	176 (50,3)*			
<i>Gillies 2006 (II A)</i>	TRI	34	3 (8,8)*	0,47 (0,11; 2,05)	-	średnia#
	SHAM	35	6 (17,1)*			
Wyniki porównania pośredniego						
DEX vs TRI						
<i>fixed model (Mantel-Haenszel)</i>				0,81 (0,18; 3,65)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

#Populacja *safety*

#W przypadku braku poprawy leczenia część pacjentów otrzymała dodatkowo laseroterapię

Dla 24-miesięcznego okresu obserwacji pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania przerwania badania ogółem pomiędzy grupą poddawaną terapii DEX a grupą pacjentów leczonych TRI. Obliczony w wyniku porównania pośredniego iloraz szans wynosi 0,81 (95%CI: 0,18; 3,65).

11.8. Opis skali Jadad

Tabela 82. Opis skali *Jadad*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

Tabela 83. Ocena wiarygodności badań *MEAD-010* i *MEAD-011*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5

Tabela 84. Ocena wiarygodności badania NCT00035906

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

Tabela 85. Ocena wiarygodności badania Olk 1986

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Tabela 86. Ocena wiarygodności badania *Ladas 1993*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	2

Tabela 87. Ocena wiarygodności badania *ETDRS (██████████)*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	█
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	█
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	█
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	█
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	█
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	█
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	█
MAX	█

Tabela 88. Ocena wiarygodności badania Ockrim 2008

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

Tabela 89. Ocena wiarygodności badania DRCCR.net 2008

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

Tabela 90. Ocena wiarygodności badania Gillies 2006

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5

Tabela 91. Ocena wiarygodności badania PLACID

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5

11.1. Formularze ekstrakcji danych

11.1.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....	
Populacja	Interwencja
	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

11.1.1.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

11.1.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie

Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

11.1.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie

Oceniana interwencja

Komparator

Istotność statystyczna różnicy (p)

N	n	%	N	n	%
---	---	---	---	---	---

11.1.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
---------	---

11.1.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym abrakciem plamki (DME)

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

12. PIŚMIENNICTWO

Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66)
5. Charakterystyka produktu leczniczego Ozurdex®

7. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
9. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
10. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
11. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*. 2006 Jun; 11(2):193-206.
12. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.
13. Indirect evidence :indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
14. S R Searle, F M Speed, G A Miliken; Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means. *The American Statistician*, November 1980, Vol. 34, No. 4.
15. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0);
16. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
17. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375

Analiza główna

Porównanie bezpośrednie: Ozurdex® vs SHAM

18. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ et al.: Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014, 121: 1904-1914.
19. Danis RP, Sadda S, Li X-Y, Cui H, Whitcup SM. Anatomical effects of dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular oedema: a pooled analysis of 3-year phase III trials. *Br J Ophthalmol* 2015; 0: 1-6.
20. Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P, Loewenstein A, Li X-Y, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM for the Ozurdex MEAD Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmology* 2015; 15:150.

21. NCT00168389. A Study of the Safety and Efficacy of a New Treatment for Diabetic Macular Edema (MEAD-010) – rejestr *ClinicalTrials.gov*
22. NCT00168337. A Study of the Safety and Efficacy of a New Treatment for Diabetic Macular Edema (MEAD-011) – rejestr *ClinicalTrials.gov*
23. Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular oedema. BMJ Technology Assessment Group 2015 (BMJ – TAG).
24. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C et al.: Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007, 125: 309-317.
25. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C et al.: Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010, 128: 289-296.

Porównanie pośrednie: Ozurdex® vs TRI

26. Olk RJ: Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1986;93:938-950.
27. Ladas ID, Theodosiadis GP: Long-term effectiveness of modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993;71:393-397.
28. Ockrim ZK, Sivaprasad S, Falk S, Roghani S, Bunce C, Gregor Z, Hykin P: Intravitreal triamcinolone versus laser photocoagulation for persistent diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2008;92:795-799.
29. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008, 115: 1447-9, 1449.
30. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR et al.: Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009, 127: 24S-251.
31. NCT00367133. Intravitreal Triamcinolone Acetonide Versus Laser for Diabetic Macular Edema – rejestr *ClinicalTrials.gov*
32. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006, 113: 1533-1538.

Dodatkowa analiza: DEX+LAS vs LAS

33. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD et al.: Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013, 120: 1843-1851. (nieadekwatna interwencja)
34. NCT0046468S. Safety and Efficacy of a New Treatment in Combination With Laser for Diabetic Macular Edema – rejestr *ClinicalTrials.gov*
35. Liu Y, Liu CC, Campbell J, Li XY, Hashad Y, Kowalski JW: Assessing the clinical meaningfulness of 1-line average change in visual acuity among patients with diabetic macular edema: Evidence from health-related quality of life changes. *Value Health* 2012, 15: AS73.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i poszerzona analiza skuteczności praktycznej

36. EMA, European Medicine Agency (www.ema.europa.eu) (aktualne na dzień 04.01.2016r.)
37. FDA; Food and Drug Administration (www.fda.gov.pl) (aktualne na dzień 04.01.2016r.)
38. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) (aktualne na dzień 04.01.2016r.)
39. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Summary of opinion (post authorisation) - Ozurdex Dexamethasone, EMA/CHMP/271228/2012, 19 July 2012
40. EMA, Opinions on safety variations, EMA/CHMP/410524/2012, 25 July 2012
41. EMA, Opinions on safety variations, EMA/CHMP/877161/2011, 17 November 2011

42. EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), EMA/162000/2013, 7 March 2013, Minutes of the meeting on 4-7 February 2013
43. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm295117.htm>
44. Salman AG. Long-term effect of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in the treatment of resistant diabetic macular edema. *Journal of Egyptian Ophthalmological Society* 2013; 106: 194 – 198. (nieadekwatny komparator)
45. Escobar-Barranco JJ, Pina-Mar+şn B, Fern+indez-Bonet M: Dexamethasone implants in patients with na+»ve or refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015, 233: 176-185.
46. Pacella E, Vestri AR, Muscella R, Carbotti MR, Castellucci M, Coi L et al.: Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex(R)) in patients with persistent diabetic macular edema. *ClinOphthalmol* 2013, 7: 1423-1428.
47. Totan Y, Guler E, Guragac FB: Dexamethasone Intravitreal Implant for Chronic Diabetic Macular Edema Resistant to Intravitreal Bevacizumab Treatment. *Curr Eye Res* 2016, 41: 107-113.
48. Panozzo G, Gusson E, Panozzo G, Dalla MG: Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular edema: Indications for a PRN regimen of treatment. *Eur J Ophthalmol* 2015, 25: 347-351.
49. Guigou S, Pommier S, Meyer F, Hajjar C, Merite PY, Parrat E et al.: Efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015, 233: 169-175.
50. Guigou S, Hajjar C, Parrat E, Merite PY, Pommier S, Matonti F et al.: [MulticenterOzurdex(R) assessment for diabetic macular edema: MOZART study]. *J Fr Ophthalmol* 2014, 37: 480-485.
51. Bansal P, Gupta V, Gupta A, Dogra MR, Ram J: Efficacy of Ozurdex implant in recalcitrant diabetic macular edema - a single-center experience. *IntOphthalmol* 2015.
52. Lam W-C, Albani DA, Yoganathan P, Chen JC, Kherani A, Maberley DAL et al.: Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: The CHROME study. *ClinOphthalmol* 2015, 9: 1255-1268.
53. Medeiros MD, Alkabes M, Navarro R, Garcia-Arum+s J, Mateo C, Corc+-stegui B: Dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *J OculPharmacolTher* 2014, 30: 709-716.
54. Scaramuzzi M, Querques G, Spina CL, Lattanzio R, Bandello F: Repeated intravitreal implant (ozurdex) for diabetic macular EDEMA. *Retina* 2015, 35: 1216-1222.
55. Sorokin N, Loewenstein A, Habet-Wilner Z, Goldstein M: Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent macular edema of variable etiologies. *Ophthalmologica* 2014, 232: 83-91.
56. Zhioua I, Semoun O, Lalloum F, Souied EH: Intravitreal dexamethasone implant in patients with ranibizumab persistent diabetic macular edema. *Retina* 2015, 35: 1429-1435.
57. Arıkan Yorgun M, Toklu Y, Mutlu M, Uysal B5, Cakmak HB: Efficacy of single-dose dexamethasone implantation in patients with persistent diabetic macular edema. *IntOphthalmol* 2015.
58. Chhablani J, Bansal P, Veritti D, Sambhana S, Sarao V, Pichi F et al.: Dexamethasone implant in diabetic macular edema in real-life situations. *Eye (Lond)* 2015

Dyskusja i Ograniczenia



Inne publikacje wyłączone z analizy głównej – analizowana interwencja

Przeglądy systematyczne

60. O'Doherty M, Dooley I, Hickey-Dwyer M: Interventions for diabetic macular oedema: A systematic review of the literature. *Br J Ophthalmol* 2008, 92: 1581-1590.
61. Kiddee W, Trope GE, Sheng L, Beltran-Agullo L, Smith M, Strungaru MH et al.: Intraocular Pressure Monitoring Post Intravitreal Steroids: A Systematic Review. *SurvOphthalmol* 2013, 58: 291-310.
62. Ford JA, Lois N, Royle P, Clar C, Shyangdan D, Waugh N: Current treatments in diabetic macular oedema: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013, 3.
63. Grover D, Li TJ, Chong CCW: Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008.

64. Korobelnik JF, Kleijnen J, Lang SH, Birnie R, Leadley RM, Misso K et al.: Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC Ophthalmol* 2015, 15: S2.

Artykuły wtórne, poglądowe, komentarze

65. Chen X, Modjtahedi BS, Young LH: Management of Diabetic Macular Edema: Is It Time to Say Goodbye to Macular Laser. *IntOphthalmolClin* 2015, 55: 113-122.
66. Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A: RE: Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2015, 9: 2121.
67. Hall J: Letter to the editor: Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2015, 9: 2119-2121.
68. Hussain RM, Ciulla TA: Treatment Strategies for Refractory Diabetic Macular Edema: Switching Anti-VEGF Treatments, adopting corticosteroid-based treatments, and combination therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2015.
69. Amoaku WMK, Saker S, Stewart EA: A review of therapies for diabetic macular oedema and rationale for combination therapy. *Eye* 2015, 29: 1115-1130.
70. Kang-Mieler JJ, Osswald CR, Mieler WF: Advances in ocular drug delivery: Emphasis on the posterior segment. *Expert Opin Drug Deliv* 2014, 11: 1647-1660.
71. Lambiase A, Abdolrahimzadeh S, Recupero SM: An update on intravitreal implants in use for eye disorders. *Drugs Today* 2014, 50: 239-249.
72. Hooper P, Boucher MC, Cruess A, Dawson KG, Delpero W, Greve M et al.: Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 2012, 47: S1-S54.
73. Mehta H, Gillies M, Fraser-Bell S: Perspective on the role of Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) in the management of diabetic macular oedema. *TherAdv Chronic Dis* 2015, 6: 234-245.
74. Ali M, Byrne ME: Challenges and solutions in topical ocular drug-delivery systems. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008, 1: 145-161.
75. Salem W, Fraser-Bell S, Gillies M: Clinical development of new treatments for diabetic macular oedema. *ClinExpOptom* 2012, 95: 297-305.
76. Al Dhibi HA, Arevalo JF: Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013, 4: 295-302.
77. Arkan YM, Toklu Y: Comment on the article by Dutra Medeiros et al. Entitled ' intravitreal implant for treatment of patients with persistent diabetic macular edema'. *Ophthalmologica* 2015, 233: 117.
78. Hooper P, Boucher M-C, Colleaux K, Cruess A, Greve M, Lam W-C et al.: Contemporary management of diabetic retinopathy in Canada: From guidelines to algorithm guidance. *Ophthalmologica* 2014, 231: 2-15.
79. Stewart MW: Corticosteroid use for diabetic macular edema: Old fad or new trend? *Curr Diabetes Rep* 2012, 12: 364-375.
80. Boscia F: Current approaches to the management of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. *Drugs* 2010, 70: 2171-2200.
81. Romero-Aroca P: Current status in diabetic macular edema treatments. *World J Diabetes* 2013, 4: 165-169.
82. Whitcup SM, Robinson MR: Development of a Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious posterior segment uveitis. *Ann New York AcadSci* 2015.
83. Agarwal A, Gupta V, Ram J, Gupta A: Dexamethasone intravitreal implant during phacoemulsification. *Ophthalmology* 2013, 120: 211.
84. Khurana RN, Palmer JD, Porco TC, Wieland MR: Dexamethasone intravitreal implant for pseudophakic cystoid macular edema in patients with diabetes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015, 46: S6-61.
85. Arevalo JF: Diabetic macular edema: Changing treatment paradigms. *Curr Opin Ophthalmol* 2014, 25: 502-507.
86. Calvo P, Abadia B, Ferreras A, Ruiz-Moreno O, Verdes G, Pablo LE: Diabetic Macular Edema: Options for Adjunct Therapy. *Drugs* 2015, 75: 1461-1469.
87. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA: Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Surv Ophthalmol* 2009, 54: 1-32.

88. Das A, McGuire PG, Rangasamy S: Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology* 2015, 122: 1375-1394.
 89. Heng LZ, Comyn O, Peto T, Tadros C, Ng E, Sivaprasad S et al.: Diabetic retinopathy: Pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med* 2013, 30: 640-650.
 90. Jimenez-Gomez B, Gonzalez-Montpetit M, Fonollosa CA, Orive BA, Valsero FS: Effects of ozurdex on intraocular pressure. A real life clinical practice study. *Arch SocEspOftalmol* 2015, 90: 421-425.
 91. Guigou S, Pommier S, Meyer F, Hajjar C, Merite PY, Parrat E et al.: Efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015, 233: 169-175.
 92. Bansal P, Gupta V, Gupta A, Dogra MR, Ram J: Efficacy of Ozurdex implant in recalcitrant diabetic macular edema—Çöa single-center experience. *IntOphthalmol* 2015.
 93. Bhavsar AR, Sandler DR: Eliminating antibiotic prophylaxis for intravitreal injections: A consecutive series of 18,839 injections by a single surgeon. *Retina* 2015, 35: 783-788.
 94. Schwartz SG, Flynn J, Scott IU: Emerging drugs for diabetic macular edema. *Expert OpinEmerg Drugs* 2014, 19: 397-405.
 95. Abu El-Asrar AM: Evolving strategies in the management of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013, 20: 273-282.
 96. Novack GD: Eyes on new product development. *J OculPharmacolTher* 2015, 31: 130.
 97. Yang Y, Bailey C, Loewenstein A, Massin P: INTRAVITREAL CORTICOSTEROIDS IN DIABETIC MACULAR EDEMA: Pharmacokinetic Considerations. *Retina* 2015.
 98. Charters L: Managing diabetic retinopathy: Annual ocular evaluations are key. *Drug Topics* 2015.
 99. Agarwal A, Afridi R, Hassan M, Sadiq MA, Sepah YJ, Do DV et al.: Novel Therapies in Development for Diabetic Macular Edema. *Curr Diabetes Rep* 2015, 15.
 100. Medical Services Advisory Committee. Optical coherence tomography (OCT) for retinal assessment in the presence of diabetic macular oedema (DMO) for access to treatment with dexamethasone posterior segment drug delivery system. 2015.
 101. Ziemssen F, Agostini H: Re: Boyer et al.: Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema (*Ophthalmology* 2014;121:1904-14). *Ophthalmology* 2015, 122: e20-e21.
 102. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li X-Y et al.: Reply. *Retina* 2012, 32: 1696-1697.
 103. Medeiros MD, Navarro R, Mateo C, Garcia-Arums J, Corc+stegui B: Reply. *Ophthalmologica* 2015, 233: 118.
 104. Medeiros MD, Alkabas M, Nucci P: Effectiveness of the dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with diabetic macular oedema. *EurEndocrinol* 2014, 10: 111-116.
- Retrospektywne, brak RCT, case series**
105. Alshahrani ST, Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Diaz-Llopis M, Arevalo JF: INTRAVITREAL Dexamethasone IMPLANT FOR THE TREATMENT OF REFRACTORY MACULAR EDEMA IN RETINAL VASCULAR DISEASES: Results of the KKESH International Collaborative Retina Study Group. *Retina* 2015.
 106. Bonnin S, Dupas B, Sanharawi ME, Perol J, Erginay A, Tadayoni R et al.: Efficacy of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2015, 25: 448-453.
 107. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li X-Y et al.: Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011, 31: 915-923. Dang Y, Mu Y, Li L, Mu Y, Liu S, Zhang C et al.: Comparison of Dexamethasone intravitreal implant and intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of pseudophakic cystoid macular edema in diabetic patients. *Drug Des DevelTher* 2014, 8: 1441-1449.
 108. Dang Y, Mu Y, Li L, Mu Y, Liu S, Zhang C, Zhu Y, Xu Y. Comparison of dexamethasone intravitreal implant and intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of pseudophakic cystoid macular edema in diabetic patients. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 1441 – 1449.
 109. Dutra MM, Postorino M, Navarro R, Garcia-Arums J, Mateo C, Corc+stegui B: intravitreal implant for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2014, 231: 141-146.
 110. Gutierrez-Benitez L, Millan E, Arias L, Garcia P, Cobos E, Caminal M: Dexamethasone intravitreal implants for diabetic macular edema refractory to ranibizumab monotherapy or combination therapy. *Arch SocEspOftalmol* 2015, 90: 475-480.

111. Khurana RN, Palmer JD, Porco TC, Wieland MR. Dexamethasone intravitreal implant for pseudophakic cystoid macular edema in patients with diabetes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015; 46(1): S6 – 61.
112. Lazić R, Lukić M, Boras I, Draca N, Vlasić M, Gabrić N et al.: Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina* 2014, 34: 719-724.
113. Mathew R, Pearce E, Muniraju R, Abdel-Hay A, Sivaprasad S. Monthly OCT monitoring of Ozurdex for macular oedema related to retinal vascular diseases: re-treatment strategy (OCTOME Report 1). *Eye (Lond)*. 2014; 28(3): 318 - 326
114. Moisseiev E, Regenbogen M, Rabinovitch T, Barak A, Loewenstein A, Goldstein M: Evaluation of pain during intravitreal Ozurdex injections vs intravitreal bevacizumab injections. *Eye* 2014, 28: 980-985.
115. Rishi P, Rishi E, Kuniyal L, Mathur G: Short-term results of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX((R))) in treatment of recalcitrant diabetic macular edema: A case series. *Oman J Ophthalmol* 2012, 5: 79-82.
116. Sharma A, Madhusudhan RJ, Nadahalli V, Damgude SA, Sundaramoorthy SK: Change in macular thickness in a case of refractory diabetic macular edema with Dexomethasone intravitreal implant in comparison to intravitreal bevacizumab: a case report. *Indian J Ophthalmol* 2012, 60: 234-235.
117. Sharma A, Sheth J, Madhusudan RJ, Sundaramoorthy SK: Effect of intravitreal dexamethasone implant on the contralateral Eye: A Case report. *Retinal Cases Brief Rep* 2013, 7: 217-219.
118. Sheth S, Rush R, Natarajan S, Gillies M: Intravitreal triamcinolone acetonide versus combined intravitreal bevacizumab and dexamethasone in diffuse diabetic macular oedema. *ClinExpOphthalmol* 2011, 39: 673-681.
119. Sorokin N, Loewenstein A, Hahot-Wilner Z, Goldstein M. Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent macular edema of variable etiologies. *Ophthalmologica*. 2014; 232(2): 83 - 91
120. Sze AM, Luk FO, Yip TP, Lee GK, Chan CK: Use of intravitreal dexamethasone implant in patients with cataract and macular edema undergoing phacoemulsification. *Eur J Ophthalmol* 2014, 25: 168-172.
121. Zalewski D, Raczy+aska D, Raczy+aska K: Five-month observation of persistent diabetic macular edema after intravitreal injection of ozurdex implant. *Mediators Inflamm* 2014, 2014.
122. Zucchiatti I, Lattanzio R, Querques G, Querques L, Del TC, Cascavilla ML et al.: Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2012, 228: 117-122.

Nieadekwatna interwencja

123. Heng LZ, Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Saihan Z, Karampelas M, Bunce C et al.: A prospective randomised controlled clinical trial comparing a combination of repeated intravitreal Ozurdex and macular laser therapy versus macular laser only in centre-involving diabetic macular oedema (OZLASE study). *Br J Ophthalmol* 2015.
124. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J et al.: A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: The BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014, 121: 2473-2481.
125. Maturi RK, Bleau L, Saunders J, Mubasher M, Stewart MW: A 12-Month, Single-Masked, Randomized Controlled Study of Eyes with Persistent Diabetic Macular Edema after Multiple Anti-Vegf Injections to Assess the Efficacy of the dexamethasone-Delayed Delivery System as an Adjunct to Bevacizumab Compared with Continued Bevacizumab Monotherapy. *Retina* 2015, 35: 1604-1614.

Abstrakt

126. Alagoz C, Gunes H, Baz O, Yuksel K, Yilmaz I, Yazici AT et al.: Intravitreal dexamethasone implant for persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2014, 232: 18.
127. Fortier K, Kiss N: Systematic review and mixed treatment comparison of therapies for diabetic macular edema. *Value Health* 2015, 18: A416.
128. Fraser-Bell S, Lim L, Campain A, McAllister I, Quin G, Salem W et al.: Randomised clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular oedema. The bevordex study. *ClinExpOphthalmol* 2014, 42: 26-27.
129. Kuppermann BD, Haller JA, Williams GA, Blumenkranz MS: A Randomized Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of aDexamethasone Implant for Diabetic Macular Edema. *American Academy of Ophthalmology* 2003, 150.
130. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA: An Intravitreal Bioerodible Drug Delivery System for the Treatment of Persistent Diabetic Macular Edema. *IOVS* 2003, ARVO-abstract.

131. Kuppermann BD, Chou C, Weinberg DV, Whitcup DV, Haller JA, Blumenkranz MS: Response to a Sustained-Release Posterior-Segment Drug Delivery System for Different Patterns of Diabetic Macular Edema. *American Academy of Ophthalmology* 2005, 249.
132. Massin P, Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Weinberg DV et al.: Evaluation of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent diabetic macular oedema. *Eur J Ophthalmol* 2010, 20: 634.
133. Mehta H, Fraser-Bell S, Zagora S, Lim L, Quin G, McAllister I et al.: Efficacy of slow-release dexamethasone versus bevacizumab on reducing hard exudates in diabetic maculopathy-2-year data from the bevordex multi-centre randomised clinical trial. *ClinExpOphthalmol* 2014, 42: 14
134. Mirabelli P, Eriksson M: Intravitreal slow releasing device: Next treatment of choice for persistent diabetic macular oedema? *ActaOphthalmol* 2014, 92: 18.
135. Sarao V, Veritti D, Lanzetta P: Intravitreal dexamethasone implant for the treatment of diffuse diabetic macular edema unresponsive to anti-VEGF therapy. *Eur J Ophthalmol* 2014, 24: 467.
136. Unsal E, Eltutar K, Sultan P, Erkul SO: The efficiency of dexamethasone intravitreal implant in the treatment of macular edema secondary to diabetes mellitus. *Eur J Ophthalmol* 2015, 25: e26.
137. Vujosevic S, Casciano M, Bini S, Midena E: Intravitreal dexamethasone in the management of diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2014, 24: 459.
138. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Weinberg DV, Chou C et al.: Evaluation of an Intravitreal Dexamethasone Drug Delivery System in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema. *American Academy of Ophthalmology* 2006, 192.

Nieadekwatny cel badania/punkty końcowe

139. Blumenkranz MS, Haller JA, Kuppermann BD, Williams GA, Ip M, Davis M et al.: Correlation of visual acuity and macular thickness measured by optical coherence tomography in patients with persistent macular edema. *Retina* 2010, 30: 1090-1094.

Publikacje wyłączone z analizy głównej – komparatory

Badania wtórne, brak RCT, analizy ekonomiczne, komentarze

140. Aflibercept solution for injection for treating diabetic macular oedema [ID717]. *Health Technology Assessment*.
141. Benson WE: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: Two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial - Commentary. *Evid -Based Ophthalmol* 2007, 8: 36-37.
142. Dewan V, Lambert D, Edler J, Kymes S, Apte RS: Cost-effectiveness analysis of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012, 119(8): 1679-1684.
143. Lazić R, Lukić M, Boras I, Draca N, Vlasić M, Gabrić N, Tomić Z: Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina* 2014;34:719-724
144. Roland-Pallarès M, El Bromboly TH, Vilar-Maseda NF: Visual function after photocoagulation of diabetic macular edema with good visual acuity. *Ann Ophthalmol Glaucoma* 1998;30:361-366.
145. Rumelt S: Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Evid -Based Ophthalmol* 2005;6:92-94.
146. Shah CP: A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Evid -Based Ophthalmol* 2008;10:29-30.
147. Wickremasinghe SS, Rogers SL, Gillies MC, Zhu M, Wong TY: Retinal vascular caliber changes after intravitreal triamcinolone treatment for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4707-4711.

Przeglądy systematyczne

148. Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014, 9(12): e115797.
149. Grover D, Li TJ, Chong CCW: Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008

Nieadekwatna populacja

150. Ahmadabadi HF, Mohammadi M, Beheshtnejad H, Mirshahi A: Effect of intravitreal triamcinolone acetonide injection on central macular thickness in diabetic patients having phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2010, 36: 917-922.
151. Audren F, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Conrath J, Bergmann JF et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006, 84: 624-630.
152. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A: Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005, 140: 695-702.
153. Blankenship GW: Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation: a prospective randomized study. *Ophthalmology* 1979, 86: 69-78.
154. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann J-F, Benosman R, Caulin C, Gaudric A. Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Diabetic Diffuse Macular Edema. *Ophthalmology* 2004; 111: 218 – 225.

Nieadekwatna interwencja

155. Ahmadi H, Ramezani A, Shoeibi N, Bijanzadeh B, Tabatabaei A, Azarmina M et al.: Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008, 246: 483-489.
156. Bressler SB, Qin H, Melia M, Bressler NM, Beck RW, Chan CK et al.: Exploratory analysis of the effect of intravitreal ranibizumab or triamcinolone on worsening of diabetic retinopathy in a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2013, 131: 1033-1040.
157. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer D5, Midena E et al.: Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2015, 122: 2044-2052.
158. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R et al.: One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012, 119: 1658-1665.
159. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ et al.: The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011, 118: 1819-1826.
160. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR et al.: Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010, 117: 1064-1077.
161. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, III, Friedman SM et al.: Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011, 118: 609-614.
162. Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, Wong W, Louis D, Arnold JJ et al.: Pretreatment with intravitreal triamcinolone before laser for diabetic macular edema: 6-month results of a randomized, placebo-controlled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010, S1: 2322-2328.
163. Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, Wong W, Louis D, Arnold JJ et al.: Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema: 24-month results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2011, 118: 866-872.
164. Googe J, Brucker AJ, Bressler NM, Qin H, Aiello LP, Antoszyk A et al.: Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina* 2011, 31: 1009-1027.
165. Jonas JB, Harder B, Kampeter BA: Inter-eye difference in diabetic macular edema after unilateral intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2004, 138: 970-977.
166. Jonas JB, Kampeter BA, Harder B, Vossmerbaeumer U, Sauder G, Spandau UH: Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006, 22: 200-207.
167. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring RF: Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003, 121: 57-61.
168. Lee HY, Lee SY, Park JS: Comparison of photocoagulation with combined intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:153-158.
169. Maia OO, Jr., Takahashi BS, Costa RA, Scott IU, Takahashi WY: Combined laser and intravitreal triamcinolone for proliferative diabetic retinopathy and macular edema: one-year results of a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2009;147:291-297.

170. Mansourian M, Kazemnejad A, Kazemi I, Zayeri F, Soheilian M: Using skew-symmetric mixed models for investigating the effect of different diabetic macular edema treatments by analyzing central macular thickness and visual acuity responses. *J Res Med Sci* 2011;16:1319-1325.
171. Mirshahi A, Shenazandi H, Lashay A, Faghihi H, Alimahmoudi A, Dianat S: Intravitreal triamcinolone as an adjunct to standard laser therapy in coexisting high-risk proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular edema. *Retina* 2010;30:254-259.
172. O'Day R, Barthelmes D, Zhu M, Wong TY, McAllister IL, Arnold JJ, Gillies MC: Baseline central macular thickness predicts the need for retreatment with intravitreal triamcinolone plus laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1565-1570.
173. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, Callanan D, Morse LS, Ashton P, Levy B, Mann ES, Elliott D: Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2011;118:1580-1587.
174. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan MH, Azarmina M, Moradian S, Tabatabaei H, Peyman GA: Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina* 2007;27:1187-1195.
175. Soheilian M, Ramezani A, Yaseri M, Mirdehghan SA, Obudi A, Bijanzadeh B: Initial macular thickness and response to treatment in diabetic macular edema. *Retina* 2011;31:1564-1573.
176. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan MH, Azarmina M, Moradian S, Peyman GA: Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:1142-1150.
177. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, Yaseri M, Peyman GA: Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina* 2012;32:314-321.
178. Suner U, Peden MC, Hammer ME, Grizzard WS, Traynom J, Cousins SW: RaScaL: A pilot study to assess the efficacy, durability, and safety of a single intervention with ranibizumab plus peripheral laser for diabetic macular edema associated with peripheral nonperfusion on ultrawide-field fluorescein angiography. *Ophthalmologica* 2014;233:89-95
179. Synek S, Vojnikovic B: Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular oedema. *Coll Antropol* 2010;34 Suppl 2:99-103.
180. Tunc M, Onder HI, Kaya M: Posterior sub-Tenon's capsule triamcinolone injection combined with focal laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1086-1091.
181. Wang Y-S, Li X, Wang H-Y, Zhang Z-F, Li M-H, Su X-N: Intravitreal bevacizumab combined with/without triamcinolone acetonide in single injection for treatment of diabetic macular edema. *Chin Med J* 2011;124:352-358.

Nieadekwatny/brak komparatora

182. Aiello LP, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Davis MD, Ferris F et al.: Factors associated with improvement and worsening of visual acuity 2 years after focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010, 117: 946-953
183. Ali M, Khan FA, Zafar S, Akhtar F: Short and long term intraocular pressure changes after intravitreal injections of triamcinolone acetonide and bevacizumab in diabetic macular edema. *Rawal Med J* 2014, 39: 443-445.
184. Aydin E, Demir HD, Yardim H, Erkorkmaz U: Efficacy of intravitreal triamcinolone after or concomitant with laser photocoagulation in nonproliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2009, 19: 630-637.
185. Cho HY, Kang SW, Kim YT, Chung SE, Lee SW: A three-year follow-up of intravitreal triamcinolone acetonide injection and macular laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2012, 26: 362-368.
186. Deak GG, Lammer J, Prager S, Mylonas G, Bolz M, Schmidt-Erfurth U: Refractive changes after pharmacologic resolution of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014, 121: 1054-1058.
187. Doi N, Sakamoto T, Sonoda Y, Yasuda M, Yonemoto K, Arimura N et al.: Comparative study of vitrectomy versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema on randomized paired-eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012, 250: 71-78
188. Gil AL, Azevedo MJ, Tomasetto GG, Muniz CH, Lavinsky J: Treatment of diffuse diabetic maculopathy with intravitreal triamcinolone and laser photocoagulation: randomized clinical trial with morphological and functional evaluation. *Arq Bras Oftalmol* 2011, 74: 343-347.
189. Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, Hunt G, Ali H, Zhu M et al.: Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009, 116: 2182-2187.

190. Gillies MC, Islam FM, Larsson J, Pasadhika S, Gaston C, Zhu M et al.: Triamcinolone-induced cataract in eyes with diabetic macular oedema: 3-year prospective data from a randomized clinical trial. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010, 38: 60S-612.
191. Isaac DL, Abud MB, Frantz KA, Rassi AR, Avila M: Comparing intravitreal triamcinolone acetonide and bevacizumab injections for the treatment of diabetic macular oedema: a randomized double-blind study. *Acta Ophthalmol* 2012, 90: S6-60.
192. Kang SW, Sa HS, Cho HY, Kim JI: Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2006, 124: 6S3-6S8.
193. Kriechbaum K, Prager S, Mylonas G, Scholda C, Rainer G, Funk M et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus triamcinolone (Volon A) for treatment of diabetic macular edema: one-year results. *Eye (Lond)* 2014, 28: 9-15.
194. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, Lai TY, Lee VY, Liu DT, Li KK, Li PS, Shanmugam MP: Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema: six-month outcomes. *Ophthalmology* 2007;114:2162-2167.
195. Lim JW, Lee HK, Shin MC: Comparison of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus triamcinolone in diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Ophthalmologica* 2012;227:100-106.
196. Marey HM, Ellakwa AF: Intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone acetonide as the primary treatment for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1011-1016.
197. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R: Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol* 2008;92:76-80.
198. Shahin M, Gad MA, Hamza W: Impact of intravitreal triamcinolone acetonide versus intravitreal bevacizumab on retrobulbar hemodynamic in patients with diabetic macular edema. *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33:49-53.
199. Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, Otsuka H, Shirasawa M, Kakiuchi N, Uchino E, Terasaki H, Kawano H: Effect of intravitreal triamcinolone acetonide or bevacizumab on choroidal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3979-3985.

Nieadekwatny język

200. Ahmadi H, Dehghan MH, Ramezani A, Yazdani S, Mohebbi MR: Confounding factors influencing the effect of intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *EVRS Educ Electron J* 2007, 3: 15-26.
201. Yang B, Song Y: Therapeutic effects of phacoemulsification combined with intravitreal injection of triamcinolone in treating cataract with diabetic macular edema. *Intern Eye Sci* 2015;15:1532-1535.

Brak dostępu

202. Wu H, Liu D-C, Guo L, Yang H-Q: Effects of intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol* 2008;8:1598-1600.

Abstrakt/poster konferencyjny

203. Ambade A, Ambade R, Gupta S, Sagdeo M: Role of vascular endothelial growth factor inhibitor with and without steroid on, visual acuity, intraocular pressure and central macular thickness, in type 2 diabetes mellitus. An interventional case series. *Indian journal of physiology and pharmacology* 2013, S7: 83-84.
204. Frey M, Tönz MS, Brinkmann CK, Wolf-Schurbusch UEK, Wolf S: Comparison of Short-Term Effects After Intravitreal Application of Triamcinolone and Avastin® (bevacizumab) in Patients With Diabetic Macular Edema. *IOVS 2008, ARVO-abstract*.
205. Larsson J, Wang J, Kifley A, Mitchell P, Sutter F, Zhu M, Gillies M: Effect of Intravitreal Triamcinolone on Hard Exudates in Patients With Diabetic Retinopathy - A Pilot, Randomized Controlled Clinical Trial. *IOVS 2005;46:ARVO-abstract*.
206. Maia OJ, Takahashi BS, Costa RA, Takahashi WY: Combined Laser Photocoagulation With Intravitreal Triamcinolone for the Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema: One-Year Results of a Randomized Clinical Trial. *IOVS 2008;ARVO-abstract*.
207. Massin PG, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Benmehidi A, Victor Z, Gaudric A: Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Diabetic Diffuse Macular Edema. *American Academy of Ophthalmology* 2002;153.
208. Massin PG, Audren F, Erginay A, Haouchine B, Bergmann JF, Gaudric A: Intravitreal Triamcinolone Acetonide For Diabetic Diffuse Macular Edema: Results Of A Prospective Controlled Trial. *IOVS 2004;45:ARVO-abstract*.

209. Meza-de RA, Rivera-Sempertegui JO, Martinez-Jardon CS, Leizaola FC, Guerrero-Naranjo JL, Quiroz MH: Intravitreal triamcinolone acetonide with and without laser grid photocoagulation for the management of persistent diffuse macular edema in diabetics. IOVS 2004;45:ARVO-abstract.
210. Mohamed S, Chan CK, Lam DSC: Predictive Factors for Recurrence of Diabetic Macular Edema. American Academy of Ophthalmology 2006;288.
211. Ockrim ZK, Senswathi S, Falk S, Ojeda F, Schadt M, Gregor Z, Hykin P, Hykin P: A Randomised Trial of Intravitreal Triamcinolone versus Macular Laser Therapy for Persistent Clinically Significant Diabetic Macular Oedema. IOVS 2006;47:ARVO-abstract.
212. Pappas GD, Adam CI, Papageorgiyo E, Kefalogiannis N, Fanouriakis H: Triamcinolone and Grid Laser versus Bevacizumab Alone for the Treatment of Diabetic Macular Edema. IOVS 2008;ARVO-abstract.
213. Sasso P, Scupola A, Traina S, Falsini B, Balestrazzi E: Functional Outcomes of Sequential Intravitreal Triamcinolone Acetonide/Grid Photocoagulation versus Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: A Short-Term Study Including Electrophysiology. IOVS 2007;48:ARVO-Abstract.
214. Tunc M, Onder H, Aktan GS, Kaya M: Posterior Subtenon Triamcinolone Injection Combined with Focal Laser for Diabetic Macular Edema. American Academy of Ophthalmology 2004;101.
215. Yahia SB, Attia S, Hmidi K, Thabti A, Zaouali S, Messaoud R, Khairallah M: Intravitreal Bevacizumab vs. Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Edema With Severe Hard Exudates. American Academy of Ophthalmology 2008;181.
216. Yahia SB, Jenzeri S, Hmidi K, Attia S, Zaouali S, Khairallah M. Intravitreal Bevacizumab versus Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Edema with Severe Hard Exudates; 2008 – poster.
217. Zhu M, Larsson J, Jamal H, Gillies M: Correlation Between Intraocular Pressure, Visual Acuity and Reduction of Foveal Thickness in Diabetic Macular Oedema Treated With Intravitreal Triamcinolone. IOVS 2005;46:ARVO-abstract.

Nieadekwatny cel badania/punkty końcowe

218. Bressler NM, Edwards AR, Beck RW, Flaxel CJ, Glassman AR, Ip MS et al.: Exploratory analysis of diabetic retinopathy progression through 3 years in a randomized clinical trial that compares intravitreal triamcinolone acetonide with focal/grid photocoagulation. Arch Ophthalmol 2009, 127: 1566-1571.
219. Dehghan MH, Ahmadi H, Ramezani A, Entezari M, Anisian A: A randomized, placebo-controlled clinical trial of intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Int Ophthalmol 2008, 28: 7-17.
220. Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, Flaxel CJ, Kim JE, Friedman SM et al.: A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features. Retina 2008, 28: 919-930.
221. Jousseaume AM, Weiss C, Bauer D, Hilgers RD: Triamcinolone versus inner-limiting membrane peeling in persistent diabetic macular edema (TIME study): design issues and implications. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007, 245: 1781-1787.
222. Larsson J, Kifley A, Zhu M, Wang JJ, Mitchell P, Sutter FK, Gillies MC: Rapid reduction of hard exudates in eyes with diabetic retinopathy after intravitreal triamcinolone: data from a randomized, placebo-controlled, clinical trial. Acta Ophthalmol 2009;87:275-280.
223. Norlaili M, Bakiah S, Zunaina E: Intravitreal triamcinolone versus laser photocoagulation as a primary treatment for diabetic macular oedema—a comparative pilot study. BMC Ophthalmol 2011;11:36
224. Sivaprasad S, Ockrim Z, Massaoutis P, Ikeji F, Hykin PG, Gregor ZJ: Posterior hyaloid changes following intravitreal triamcinolone and macular laser for diffuse diabetic macular edema. Retina 2008;28:1435-1442
225. Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC: Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. Ophthalmology 2004;111:2044-2049.
226. Wickremasinghe SS, Rogers SL, Gillies MC, Zhu M, Wong TY: Retinal vascular caliber changes after intravitreal triamcinolone treatment for diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:4707-4711.

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu.....	21
Tabela 2. Charakterystyka nieopublikowanych badań dla ocenianej interwencji (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2016 r.).....	27
Tabela 3. Tabelaryczne zestawienie wyników przeglądów systematycznych (O’Doherty 2008, Kiddee 2013, Ford 2013, Grover 2008, Korobelnik 2015).....	35
Tabela 4. Charakterystyka badań MEAD-010, MEAD-011 i NCT00035906.....	39
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia z badań MEAD-010, MEAD-011 i NCT00035906.....	43
Tabela 6. Charakterystyka pacjentów włączonych do badań MEAD-010 i MEAD-011 oraz NCT00035906.....	44
Tabela 7. Charakterystyka subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych włączonych do badań MEAD-010 i MEAD-011 [20] oraz populacji pacjentów badania NCT00035906.....	47
Tabela 8. Charakterystyka interwencji w badaniach MEAD-010, MEAD-011 i NCT00035906 poddanych ocenie w analizie.	48
Tabela 9. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (MEAD-010, MEAD-011).....	52
Tabela 10. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 15 -literowa poprawa BCVA w 12, 24 i 36/39 miesiącu względem wartości wyjściowych wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011).....	53
Tabela 11. Liczby i odsetki pacjentów wcześniej leczonych, u których wystąpiła ≥ 15 -literowa poprawa BCVA w 36/39 miesiącu względem wartości wyjściowych wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011).....	58
Tabela 12. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS w 12, 24 i 36/39 miesiącu względem wartości wyjściowych wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011).....	59
Tabela 13. 10 percentyl dla czasu do wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS do 36/39 miesiąca względem wartości wyjściowych w badanym oku; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011).....	60
Tabela 14. Uśredniona zmiana BCVA w czasie trwania badania względem wartości wyjściowych (39 miesięcy) wraz z obliczoną różnicą średnich zmian BCVA; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011).....	60
Tabela 15. Średnia zmiana wraz z obliczoną różnicą średnich zmian BCVA w 12, 24 i 39 miesiącu względem wartości wyjściowych (LOCF); DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011).....	61
Tabela 16. Liczby i odsetki pacjentów, u których BCVA $\geq 20/40$ (Snellen) w 12, 24 i 39 miesiącu wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011).....	62
Tabela 17. Średnia zmiana CRT w czasie trwania badania względem wartości wyjściowych (12, 24, 36/39 miesięcy) z obliczoną różnicą średnich zmian CRT; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011).....	63
Tabela 18. Uśredniona zmiana CRT w czasie trwania badania względem wartości wyjściowych z obliczoną różnicą średnich zmian CRT – subpopulacja wcześniej leczonych; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011).....	64
Tabela 19. Uśredniona zmiana liczby punktów NEI VFQ-25 w czasie trwania badania (AUC) względem wartości wyjściowych (39 miesięcy) z obliczoną różnicą średnich zmian; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011).....	64
Tabela 20. Liczby i odsetki pacjentów z co najmniej 10-punktową poprawą jakości życia ocenianą wg kwestionariusza NEI VFQ-25 w 36 m-cu względem wartości wyjściowych z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011).....	65
Tabela 21. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906) – 6 miesięcy. ...	67
Tabela 22. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 15 -literowa poprawa BCVA w 6 miesiącu względem wartości wyjściowych wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906).....	68
Tabela 23. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 10 -literowa poprawa BCVA w 6 miesiącu względem wartości wyjściowych wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (NCT00035906).....	69
Tabela 24. Średnia zmiana wraz z obliczoną różnicą średnich zmian BCVA w 6 miesiącu względem wartości wyjściowych (LOCF); DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011).....	70
Tabela 25. Liczby i odsetki pacjentów, u których BCVA $\geq 20/40$ (Snellen) w 6 miesiącu wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011).....	70

Tabela 26. Średnia zmiana CRT oceniana w krótkim okresie obserwacji względem wartości wyjściowych (6 miesięcy z obliczoną różnicą średnich zmian CRT; DEX vs 5HAM (MEAD-010, MEAD-011)	71
Tabela 27. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przerwali badania ogółem w czasie 12, 24 i 36/39 m-cy wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)	72
Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów wcześniej leczonych, którzy przerwali badania ogółem w czasie 36/39 m-cy wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)	73
Tabela 29. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przerwali badania z powodu AEs i z powodu braku skuteczności w okresie obserwacji 36/39 m-cy wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)	73
Tabela 30. Liczby i odsetki pacjentów wcześniej leczonych, którzy przerwali badania z powodu AEs i z powodu braku skuteczności w okresie obserwacji 36/39 m-cy wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)	74
Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły AEs ogółem w czasie trwania badania (do 3 lat) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)	75
Tabela 32. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły oczne AEs (oAEs) w czasie trwania badania (do 39 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)	75
Tabela 33. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły AEs związane z podwyższonym IOP lub jaskrą, oraz u których stosowano leczenie podwyższonego IOP w czasie trwania badania (do 39 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)	79
Tabela 34. Liczby i odsetki pacjentów wcześniej leczonych, u których wystąpiły AEs związane z IOP w czasie trwania badania (do 3 lat) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)	80
Tabela 35. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły AEs związane z zaćmą w czasie trwania badania (do 3 lat) wraz z obliczonym ilorazem szans (populacja ITT i subpopulacja wcześniej leczonych); DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)	81
Tabela 36. Liczby i odsetki pacjentów, u których przeprowadzono operację zaćmy w czasie trwania badania (do 39 m-cy); DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)	81
Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie AEs (ogółem, oczne, związane z leczeniem oraz poszczególne oAEs związane z leczeniem DEX) w czasie trwania badania (do 39 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011)	82
Tabela 38. Ocena częstości występowania zgonów w okresie obs. 36/39 mcy; DEX vs 5HAM (MEAD-010, MEAD-011)	84
Tabela 39. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przerwali badania ogółem w czasie trwania badania (6 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs OB5 (MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906)	85
Tabela 40. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły oczne AEs (oAEs) w czasie trwania badania (6 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX vs OB5 (NCT00035906)	86
Tabela 41. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił wzrost IOP do co najmniej 25 mmHg oraz wzrost IOP o ≥ 10 mmHg względem baseline (6 m-cy); DEX vs OB5 (NCT00035906)	89
Tabela 42. Charakterystyka badań włączonych do analizy - <i>Olk 1986, Ladas 1993, ETDRS [REDACTED] Ockrim 2008, DRCR.net 2008, Gillies 2006</i>)	92
Tabela 43. Kryteria włączenia i wykluczenia z badań (<i>Olk 1986, Ladas 1993, ETDRS [REDACTED] Ockrim 2008, DRCR.net 2008, Gillies 2006</i>)	96
Tabela 44. Charakterystyka pacjentów włączonych do badań (<i>Olk 1986, Ladas 1993, ETDRS [REDACTED] I część</i>	99
Tabela 45. Charakterystyka pacjentów włączonych do badań (<i>Ockrim 2008, DRCR.net 2008, Gillies 2006</i>); II część	101
Tabela 46. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (<i>Olk 1986, Ladas 1993, ETDRS [REDACTED]</i>), <i>Ockrim 2008, DRCR.net 2008, Gillies 2006</i>)	103
Tabela 47. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 10 -literowa poprawa BCVA w 36 miesiącu względem wartości wyjściowych (DEX vs TRI)	107
Tabela 48. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 10 -literowa poprawa BCVA w 12 miesiącu względem wartości wyjściowych; DEX vs TRI	108
Tabela 49. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przerwali badania ogółem w czasie 36 m-cy; DEX vs TRI	110
Tabela 50. Charakterystyka badania <i>PLACID</i>	111

Tabela 51. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania <i>PLACID</i>	113
Tabela 52. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania <i>PLACID</i>	114
Tabela 53. Charakterystyka interwencji, którym poddawani byli pacjenci w badaniu <i>PLACID</i>	115
Tabela 54. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>PLACID</i>).....	117
Tabela 55. Liczba i odsetek pacjentów z poprawą BCVA ≥ 10 liter ETDR5 w 6 i 12 miesiącu wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX+LA5 vs LA5+5HAM (<i>PLACID</i>).....	117
Tabela 56. Średnia zmiana wraz z obliczoną różnicą średnich zmian BCVA w 6 i 12 miesiącu względem wartości wyjściowych; DEX+LA5 vs LA5+5HAM (<i>PLACID</i>).....	118
Tabela 57. Średnia zmiana <i>CRST</i> oceniana w krótkim (6 miesięcy) i długim (12 miesięcy) okresie obserwacji względem wartości wyjściowych z obliczoną różnicą średnich zmian CRT; DEX+LAS vs LAS+SHAM (<i>PLACID</i>).....	119
Tabela 58. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przerwali badanie ogółem w czasie 6 i 12/15 m-cy wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX+LAS vs LAS+SHAM (<i>PLACID</i>).....	120
Tabela 59. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu AEs i z powodu braku skuteczności w okresie obserwacji 12/15 m-cy wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX+LA5 vs LA5+5HAM (<i>PLACID</i>).....	121
Tabela 60. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły oAEs w $\geq 4\%$ oczach w którejkolwiek z grup w czasie trwania badania (12/15 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX+LA5 vs LA5+5HAM (<i>PLACID</i>).....	122
Tabela 61. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie AEs (ogółem, poszczególne oczne i inne niż oczne występujące u >1 pt w którejkolwiek z grup) w czasie trwania badania (12/15 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX+LA5 vs LA5+5HAM (<i>PLACID</i>).....	124
Tabela 62. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił wzrost IOP o ≥ 10 mmHg względem baseline, IOP ≥ 25 mmHg, IOP ≥ 35 mmHg na którejkolwiek z wizyt, oraz u których zastosowano leczenie obniżające IOP (12/15 m-cy) wraz z obliczonym ilorazem szans; DEX+LA5 vs LA5+5HAM (<i>PLACID</i>).....	126
Tabela 63. Liczby i odsetki pacjentów, u których przeprowadzono operację zaćmy w czasie trwania badania (12/15 m-cy); DEX+LA5 vs LA5+5HAM (<i>PLACID</i>).....	127
Tabela 64. Częstość występowania działań niepożądanych potencjalnie lub prawdopodobnie związanych ze stosowaniem produktu Ozurdex® w oparciu o ChPL.....	129
Tabela 65. Charakterystyka badań <i>Salman 2013, Escobar-Barranco 2015, Pacella 2013, Totan 2016, Panozzo 2015</i>	132
Tabela 66. Wyniki dotyczące punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa terapii doszklistkowej DEX (<i>Salman 2013, Escobar-Barranco 2015, Pacella 2013, Totan 2016, Panozzo 2015</i>).....	133
Tabela 67. Charakterystyka badań: <i>Guigou 2015, Bansal 2015, Lam 2015, Medeiros 2014b, Scaramuzzi 2015, Sorkin 2014, Zhioua 2015, Arikan Yorgun 2015, Chhablani 2015</i>	136
Tabela 68. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy z zakresu oceny bezpieczeństwa (<i>Guigou 2015, Bansal 2015, Lam 2015, Medeiros 2014b, Scaramuzzi 2015, Sorkin 2014, Zhioua 2015, Arikan Yorgun 2015, Chhablani 2015</i>).....	138
Tabela 69. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy z zakresu oceny bezpieczeństwa (<i>Guigou 2015, Bansal 2015, Lam 2015, Medeiros 2014b, Scaramuzzi 2015, Sorkin 2014, Zhioua 2015, Arikan Yorgun 2015, Chhablani 2015</i>).....	141
Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazie CRD	165
Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	165
Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	166
Tabela 73. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	166
Tabela 74. Strategia wyszukiwania w bazie CRD	168
Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	169
Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	169
Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	170
Tabela 78. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 15 -literowa poprawa BCVA w 24 miesiącu względem wartości wyjściowych; TRI vs 5HAM	174

Tabela 79. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 10-literowa poprawa BCVA w 24 miesiącu względem wartości wyjściowych; DEX vs TRI	174
Tabela 80. Średnia zmiana BCVA w 24 miesiącu względem wartości wyjściowych; DEX vs TRI	175
Tabela 81. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przegrali badania ogółem w czasie 24 m-cy; DEX vs TRI.....	175
Tabela 82. Opis skali <i>Jodad</i>	177
Tabela 83. Ocena wiarygodności badań <i>MEAD-010</i> i <i>MEAD-011</i>	177
Tabela 84. Ocena wiarygodności badania <i>NCT00035906</i>	178
Tabela 85. Ocena wiarygodności badania <i>Olk 1986</i>	178
Tabela 86. Ocena wiarygodności badania <i>Ladas 1993</i>	179
Tabela 87. Ocena wiarygodności badania <i>ETDRS</i> ([REDACTED])	179
Tabela 88. Ocena wiarygodności badania <i>Ockrim 2008</i>	180
Tabela 89. Ocena wiarygodności badania <i>DRCR.net 2008</i>	180
Tabela 90. Ocena wiarygodności badania <i>Gillies 2006</i>	181
Tabela 91. Ocena wiarygodności badania <i>PLACID</i>	181

14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których w okresie 12 miesięcy wystąpiła poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowych; DEX VS SHAM (MEAD-010, MEAD-011)	55
Wykres 2. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których w okresie 24 miesięcy wystąpiła poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowych; DEX VS SHAM (MEAD-010, MEAD-011)	56
Wykres 3. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których w okresie 39 miesięcy wystąpiła poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowych; DEX VS SHAM (MEAD-010, MEAD-011)	57
Wykres 4. Metaanaliza liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS względem wartości wyjściowych w okresie 6 miesięcy; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906)	69
Wykres 5. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali badania ogółem w okresie obserwacji równym 6 miesięcy; DEX vs SHAM (MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906)	86
Wykres 6. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): Deksametazon (Ozurdex®)	172
Wykres 7. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): Triamcynolon i fotokoagulacja	173