

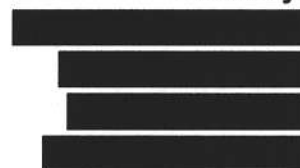
**Wpływ produktu leczniczego Nevanac[®]
(nepafenak) na zmniejszenie ryzyka
wystąpienia obrzęku plamki po zabiegu
chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych
na cukrzycę**

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Autorzy:



Warszawa, 2 maja 2013 r.

Analiza kliniczna została ukończona 1 marca 2013 roku.

W dniu 2 maja 2013 roku analiza kliniczna została zaktualizowana w części dotyczącej *Analizy systemu refundacji* w związku z wydaniem aktualnego od 1 maja 2013 roku *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.*

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy;• Koordynacja prac nad raportem;• Kontrola jakości
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Opis problemu zdrowotnego;• Opis interwencji i komparatorów;• Przedstawienie regulacji dotyczących refundacji;• Tworzenie strategii wyszukiwania;• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;• Opracowywanie wyników i wniosków
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;• Tworzenie strategii wyszukiwania;• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;• Opracowywanie wyników i wniosków;• Kontrola obliczeń;• Opis ograniczeń, dyskusji.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Tworzenie strategii wyszukiwania;• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;• Opracowywanie wyników i wniosków;• Opis ograniczeń, dyskusji.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Alcon Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	10
1. Cel analizy	15
2. Metodyka	15
3. Problem zdrowotny – obrzęk płamki, powstały po operacji usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę	17
3.1. Populacja docelowa	17
3.2. Definicja i klasyfikacja	17
3.3. Epidemiologia	21
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka	25
3.5. Patomechanizm	27
3.6. Objawy	30
3.7. Rozpoznanie	30
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	32
3.9. Leczenie	32
3.9.1. Wytyczne i rekomendacje zagraniczne	37
3.9.2. Wytyczne polskie	45
4. Interwencja – nepafenak	48
4.1. Działanie leku	48

4.2. Zarejestrowane wskazanie	49
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	49
4.4. Działania niepożądane	50
5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	50
5.1. Komparator – diklofenak.....	52
5.1.1. Działanie leku.....	53
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie.....	53
5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	53
5.1.4. Działania niepożądane.....	54
6. Analiza systemu refundacji.....	55
6.1. Sposób finansowania komparatora (diklofenak)	55
6.2. Sposób finansowania nepafenaku	57
7. Przegląd systematyczny.....	59
7.1. Źródła danych	59
7.2. Selekcja odnalezionych badań	60
7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	60
7.3.1. Strategia wyszukiwania.....	60
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	61
7.3.3. Badania włączone.....	61

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne (porównanie bezpośrednie).....	64
7.4.1. Strategia wyszukiwania.....	64
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	65
7.4.3. Badania włączone.....	67
7.5. III etap przeglądu – badania pierwotne (porównanie pośrednie)	71
7.5.1. Strategia wyszukiwania.....	71
7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	72
7.5.3. Badania włączone.....	73
7.6. Ocena jakości badań	74
7.7. Analiza statystyczna	75
7.8. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	78
7.8.1. Punkty końcowe.....	87
7.8.2. Ocena homogeniczności.....	92
7.9. Ocena skuteczności nepafenaku względem braku NLPZ.....	93
7.9.1. Obrzęk plamki.....	95
7.9.2. Objętość plamki	101
7.9.3. Ostrość wzroku	103
7.10. Podsumowanie oceny skuteczności	107
7.11. Ocena bezpieczeństwa nepafenaku	118
7.11.1. Ocena bezpieczeństwa NEP vs brak NLPZ.....	120

7.11.2. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa	128
7.12. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa nepafenaku.....	143
8. Ograniczenia	152
9. Podsumowanie i wnioski końcowe	152
10. Dyskusja	156
11. Załączniki.....	158
11.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	158
11.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	159
11.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	161
11.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	163
11.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	164
11.6. Skale oceny jakości badań	177
11.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	182
12. Spis tabel	185
13. Spis rysunków.....	189
14. Bibliografia	191

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAO	ang. <i>American Academy of Ophthalmology</i> – Amerykańska Akademia Oftalmologii
AOA	ang. <i>American Optometric Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Optometrii
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BRB	ang. <i>blood-retinal barrier</i> – bariera krew – siatkówka
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CME	ang. <i>cystoid macular edema</i> – torbielowaty obrzęk plamki
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DME	ang. <i>diabetic macular edema</i> – cukrzycowy obrzęk plamki
ECCE	ang. <i>extracapsular cataract extraction</i> – zewnątrztorbowkowe usunięcie zaćmy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja HTA
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICCE	ang. <i>intracapsular cataract extraction</i> – wewnątrztorbowkowe usunięcie zaćmy
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LEC	ang. <i>lens epithelial cells</i> – komórki nabłonka soczewki
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NEP	nepafenak
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Skrót	Rozwinięcie
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OCT	ang. <i>optical coherence tomography</i> – optyczna koherentna tomografia
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSC	ang. <i>posterior subcapsular cataract</i> – zaćma podtorebkowa tylna
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
RCOPHTH	ang. <i>The Royal College of Ophthalmologists</i> – Królewskie Kolegium Lekarzy Okulistów
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RPE	ang. <i>retinal pigment epithelium</i> – nabłonek barwnikowy siatkówki
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TASS	ang. <i>toxic anterior segment syndrome</i> – zespół toksycznego uszkodzenia przedniego odcinka oka
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Źródło: opracowanie własne

Streszczenie

CEL

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*), celem analizy klinicznej dla leku Nevanac[®] (nepafenak) stosowanego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku niemożności porównania się z refundowaną technologią opcjonalną – z naturalnym przebiegiem choroby.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną profilaktyki występowania obrzęku płamki u chorych na cukrzycę poddanych zabiegowi chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla nepafenaku oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Na podstawie analizy treści zagranicznych wytycznych i rekomendacji oraz analizy danych sprzedażowych, dostępności leków i ich wskazań stwierdzono, że komparatorami, spełniającymi minimalne wymagania określone w *Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, dla nepafenaku w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy na cukrzycę po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy), są:

- diklofenak (refundowana technologia opcjonalna, jedyna technologia opcjonalna zarejestrowania w analizowanym wskazaniu);
- niestosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (brak NLPZ), w przypadku gdyby porównanie z diklofenakiem nie było możliwe (brak NLPZ traktowano jako naturalny przebieg choroby, czyli brak profilaktyki).

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy, w związku z czym analiza została wykonana w oparciu o wyniki badań pierwotnych. Nie było możliwe porównanie bezpośrednie ani pośrednie nepafenaku względem diklofenaku w zdefiniowanej populacji docelowej. W związku z powyższym wykonano porównanie nepafenaku z brakiem NLPZ.

Do analizy klinicznej włączono 5 badań pierwotnych (6 publikacji): *Singh 2012* (publikacja *NCT00782717*), *Cervantes-Coste 2009*, *Wolf 2007*, *Miyake 2011* oraz *Mathys 2010*. Analiza skuteczności została wykonana w oparciu o wyniki 2 badań randomizowanych: *Singh 2012* (publikacja *NCT00782717*) oraz *Cervantes-Coste 2009*, w których porównywano nepafenak (NEP) z brakiem NLPZ. Dane odnośnie bezpieczeństwa nepafenaku u chorych na cukrzycę były dostępne tylko dla jednego z nich: *Singh 2012* (publikacja *NCT00782717*). W związku z tym analiza bezpieczeństwa została uzupełniona o dane dla szerszej populacji obejmującej zarówno chorych na cukrzycę jak również chorych bez cukrzycy. Do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono dane z 2 badań eksperymentalnych: *Cervantes-Coste 2009* oraz *Mathys 2010* (wyniki pierwszego z nich zostały uwzględnione w analizie skuteczności, ponieważ wyodrębniono dane dla chorych na cukrzycę) i 1 badania obserwacyjnego (*Wolf 2007*), w których porównywano NEP względem braku NLPZ. Uwzględniono też dane z jednego ramienia (grupa stosująca NEP)

badania eksperymentalnego (*Miyake 2011*), porównującego NEP względem interwencji niebędącej komparatorem.

Analiza bezpieczeństwa została uzupełniona również o dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Nevanac[®]* i informacje z okresowego raportu o bezpieczeństwie nepafenaku.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie analizy skuteczności nepafenaku w porównaniu z brakiem NLPZ wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej w odniesieniu do większości punktów końcowych.

Dla punktów końcowych oceniających wystąpienie istotnego klinicznie obrzęku plamki, definiowanego jako co najmniej 30-procentowe zwiększenie się grubości centralnej części plamki w badaniu OCT (ang. *optical coherence tomography* – optyczna koherentna tomografia), wykazano różnicę istotną statystycznie na korzyść nepafenaku dla oceny po 30, 60 jak również 90 dniach. Na podstawie analizy w podgrupach nie zidentyfikowano podgrupy chorych, która odnosiłaby korzyści kliniczne znacząco większe od pozostałych. W przypadku częstości występowania istotnego klinicznie obrzęku plamki związanego z utratą wzroku (w czasie 42 dni) nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy między grupami, jednak związane było to z faktem, iż obrzęk nie wystąpił w żadnej z grup.

W odniesieniu do oceny grubości centralnej części plamki (ocena po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach), grubość centralnej części plamki mieszczącej się w granicy $\pm 10\%$ wyniku badania przed zabiegiem (ocena po 60 i 90 dniach) oraz maksymalnej zmiany grubości plamki (ocena w czasie 90 dni) dla wszystkich punktów pomiaru wykazano znamiennej statystycznie różnicę na korzyść nepafenaku.

Dla procentowej zmiany objętości plamki, korzystniejsze wyniki uzyskiwano w grupie leczonej nepafenakiem w każdym punkcie pomiaru (tj. 7, 14, 30, 60 i 90 dnia). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie dla wszystkich punktów pomiaru oprócz wyniku po 7 dniach od zabiegu.

W odniesieniu do najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ocenianej za pomocą przeczytanych liter na tablicy ETDRS) dla każdego punktu pomiaru liczba liter przeczytanych przez chorych stosujących nepafenak była wyższa. Należy jednak zaznaczyć, że dla oceny 14, 30 i 60 dnia różnica pomiędzy grupami była także istotna statystycznie.

Pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej w 30 i 60 dniu oceny. Dla wyniku uzyskanego po 90 dniach dane nieskorygowane wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Analiza danych skorygowanych (wykluczono chorych, u których obrzęk płamki nie był przyczyną pogorszenia ostrości wzroku) wskazuje natomiast na znamienne statystycznie różnicę na korzyść nepafenaku. Dla punktów końcowych poprawa wyniku o 10-14 liter, brak zmian oraz pogorszenie wyniku różnice między grupami nie były istotne statystycznie, ale wskazywały na lepsze wyniki uzyskiwane przez chorych leczonych nepafenakiem. Istotną statystycznie różnicę odnotowano dla poprawy wyniku o co najmniej 15 liter, która jednocześnie uznawana jest za zmianę istotną klinicznie.

Bezpieczeństwo

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nepafenaku u chorych na cukrzycę dla zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie (ogółem) wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami. Częstość występowania tych zdarzeń była znamienne statystycznie niższa w grupie chorych stosujących nepafenak. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie występowały bardzo rzadko. Ponadto nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (związanym ze stosowaną interwencją), natomiast działania niepożądane inne niż ciężkie występowały jedynie u 2,4% chorych stosujących nepafenak.

Wyniki uzupełniającej analizy bezpieczeństwa dotyczące populacji ogólnej są zbieżne z tymi, dla populacji chorych na cukrzycę. We włączonych do analizy

badaniach, częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych była bardzo niska a ich nasilenie niewielkie.

Dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Nevanac[®]* wskazują natomiast, że często występującym działaniem niepożądanym u chorych na cukrzycę jest punktikowate zapalenie rogówki. W przypadku okresowego raportu za okres od 1.12.2011 do 31.05.2012 (w którym uwzględniono także niektóre dane z okresu od 1.12.2007 do 31.05.2012) bezpieczeństwie stosowania nepafenaku (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) raportowane zdarzenia, które potencjalnie mogły być związane z zastosowaniem nepafenaku, w większości nie były ciężkie. Najczęściej raportowano występowanie zaburzeń w obrębie oka (w większości zaburzenia rogówki), a także zaburzenia układu nerwowego.

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników należy uznać, że nepafenak skutecznie zmniejsza ryzyko wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę oraz korzystnie wpływa na poprawę ostrości wzroku, więc zasadnym jest stosowanie go w praktyce klinicznej oraz objęcie finansowaniem z środków publicznych. Ponadto, nepafenak cechuje dobry profil bezpieczeństwa, a działania niepożądane związane z przyjmowaniem tego leku występują bardzo rzadko.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* celem analizy klinicznej dla leku Nevanac[®] stosowanego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna powinna zawierać:

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

- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0. [20].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd systematyczny będzie zawierał:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;

- charakterystyki grupy osób badanych;
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – obrzęk plamki, powstały po operacji usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla nepafenaku, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Nevanac[®]* [10], stanowią chorzy na cukrzycę zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Zaćma jest to wrodzone lub degeneracyjne schorzenie, prowadzące do zmętnienia soczewki oka [21]. Powoduje ona zaburzenia widzenia [49].

Istnieje wiele klasyfikacji zaćmy. Stosuje się m.in. klasyfikację w ramach, której wyróżnia się:

- zaćmę wrodzoną (łac. *cataracta congenita*);
- zaćmę dziecięcą (łac. *cataracta infantile*);
- zaćmę nabytą – zaćmę starczą (łac. *cataracta senilis*);
- zaćmę wtórną (łac. *cataracta pathologica*), zalicza się tu, m.in.:
 - zaćma cukrzycowa rzeczywista – rozpoczyna się od zmętnień podtorebkowych w formie „płatków śniegu” lub „rozety”, następnie zmętnienie bardzo szybko się zagęszcza i rozszerza, występuje ona u młodych, chorych na cukrzycę;
 - zaćma starcza w cukrzycy – występuje wcześniej i częściej niż u osób niechorujących na cukrzycę;
 - zaćma tężyczkowa (łac. *cataracta tetanica*) – w przebiegu tężyczki zarówno u dzieci (tężyczka samoistna) jak i dorosłych (tężyczka wtórna po usunięciu przytarczyc);
 - zaćma wikłająca (łac. *cataracta complicata*) – występująca wtórnie do chorób gałki ocznej, które zaburzają metabolizm soczewki na skutek przenikania do niej toksycznych produktów. Są to np.: choroby o podłożu zapalnym;
 - zaćma urazowa (łac. *cataracta traumatica*);
 - zaćma toksyczna (łac. *cataracta toxica*) [33].

W zależności od stadium rozwoju zaćmę dzieli się na:

- początkową (łac. *cataracta incipiens*);
- dojrzałą (łac. *cataracta matura*) – obecnie nazywana zaćmą całkowitą (łac. *cataracta totalis*), obejmuje ona wszystkie warstwy soczewki;
- przejrzalą (łac. *cataracta hypermatura*) [33].

Ostatnim stosowanym podziałem jest podział ze względu na morfologię:

- w przypadku zaćmy starczej wyróżnia się:

- zaćmę jądrową;
- zaćmę korową;
- zaćmę podtorebkową przednią lub tylną [48, 33];
- w przypadku zaćmy wrodzonej wyróżnia się:
 - zaćmę biegunową przednią (łac. *cataracta polaris anterior*);
 - zaćmę biegunową tylną (łac. *cataracta polaris posterior*);
 - zaćmę wrodzoną jądrową (łac. *cataracta nuclearis congenita*);
 - zaćmę warstwową, okołojądrową (łac. *cataracta zonularis, perinuclearis*);
 - zaćmę wrodzoną całkowitą (łac. *cataracta totalis congenita*);
 - zaćmę błoniastą (łac. *cataracta membranacea*) [33].

Zaćma najczęściej rozwija się wraz z wiekiem, choć może ona również wystąpić w młodszym wieku. Rozwija się wtedy zaćma wrodzona (*cataracta congenita*). Ma ona najczęściej podłoże genetyczne i przekazywana jest z pokolenia na pokolenie. Jest ona dziedziczona jako cecha dominująca. Często upośledzenie wzroku jest widoczne już w momencie narodzin dziecka. Zdiagnozowanie obustronnego, całkowitego zmętnienia soczewek wymaga natychmiastowej interwencji chirurgicznej. Przyczyną zaćmy wrodzonej może być również uraz podczas ciąży lub choroba matki przebyta w pierwszym trymestrze ciąży. Spośród chorób metabolicznych, których powikłaniem może być zmętnienie soczewki wymienia się cukrzycę a w przypadku niemowląt galaktozemię [21, 33].

Zaćma starcza (*cataracta senilis*) powstaje u osób w podeszłym wieku, choć ciężko jest jednoznacznie określić granicę wieku, od której częstość zachorowań na nią zwiększa się. Jej początki mogą wystąpić już po 40. roku życia, ale ujawnia się ona około 50.-60. roku życia. Jest to najczęściej diagnozowany typ zaćmy [21, 33].

Zaćma pourazowa powstaje w wyniku nawet niedużego urazu oka, w którym dochodzi do uszkodzenia torebki soczewki. Szybkość jej rozwoju jest różna w zależności od rozległości uszkodzenia soczewki. Powstaje ona także na skutek zabiegów chirurgicznych. Szerszy opis czynników, powodujących rozwój zaćmy pourazowej, znajduje się w podrozdziale „Etiologia i czynniki ryzyka” [21].

Na skutek sterydoterapii rozwija się tzw. zaćma toksyczna (inaczej polekowa). Uważa się, że ryzyko rozwoju zaćmy zwiększa się w przypadku stosowania sterydów (miejscowych lub ogólnych) dłużej niż rok [21, 33].

Zaćma powikłana (wikłająca) występuje wtórnie do chorób gałki ocznej. Rozwija się u osób z zapaleniem błony naczyniowej oka o różnej patogenezie, osób z jaskrą, wysoką krótkowzrocznością, a także dystrofią siatkówki [21, 33].

Zaćma cukrzycowa

Powstaje ona w warunkach hiperglikemii. Wyróżnia się dwie formy zaćmy cukrzycowej:

- młodzieńcza (zaćma cukrzycowa rzeczywista) - występuje ona najczęściej u chorych na cukrzycę typu 1, u których chorobę rozpoznano przed 30 rokiem życia. Zazwyczaj występuje ona w obu oczach i ma bardzo szybki przebieg, prowadząc do szybkiej utraty wzroku. Pogorszenie widzenia, spowodowane tym typem zaćmy, może się cofnąć po odpowiednio szybkim wyrównaniu cukrzycy.
- zaćmę występującą u osób dorosłych, chorujących na cukrzycę typu 2 – u chorych na cukrzycę rozwija się ona częściej oraz w młodszym wieku niż u osób w tym samym wieku niechorujących na cukrzycę [16].

Torbielowaty obrzęk płamki

Torbielowaty obrzęk płamki (ang. *cystoid macular edema*, CME) jest schorzeniem mogącym rozwinąć się:

- po niepowikłanym usunięciu zaćmy u chorych bez innych chorób oczu;
- po powikłanym zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy;
- oraz po zabiegu usunięcia zaćmy u chorych, cierpiących na inne choroby oczu, tj. retinopatia cukrzycowa czy zapalenie naczyń oka [27].

W związku z powyższym każdy zabieg usunięcia zaćmy może być związany z ryzykiem powstania torbielowatego obrzęku płamki.

W zależności od czasu, jaki upłynął od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, a pojawieniem się torbielowatego obrzęku plamki, wyróżnia się:

- ostry CME – pojawia się w ciągu 4 miesięcy od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy;
- późny CME – pojawia się po upływie ponad 4 miesięcy od operacji [27].

Ponadto, jeżeli CME trwa dłużej niż 6 miesięcy, wówczas określa się go jako przewlekły obrzęk plamki [27].

Torbielowaty obrzęk plamki (CME), powstający po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę, nie jest równoznaczny z cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME). DME powstaje bowiem w wyniku przenikania osocza do centralnej części siatkówki na skutek zwiększenia się przepuszczalności bariery krew – siatkówka, spowodowanej zmianami mikrokrążenia siatkówkowego w wyniku cukrzycy [27, 23].

Stosuje się również inny podział CME. Wyróżnia się:

- angiograficzne CME – definiowane poprzez przeciek fluoresceiny zdiagnozowany w angiografii fluorescencyjnej, co jednak nie koreluje ze spadkiem ostrości wzroku i zazwyczaj jest bezobjawowe;
- klinicznie istotne CME – objawia się pogorszeniem ostrości wzroku i jest diagnozowane biomikroskopowo i przy użyciu optycznej koherentnej tomografii (ang. *optical coherence tomography*, OCT) [27].

3.3. Epidemiologia

Zaćma jest drugą najczęstszą przyczyną upośledzenia widzenia (33%). Wg danych WHO (ang. *World Health Organization*, Światowa Organizacja Zdrowia), jest ona najczęstszą przyczyną ślepoty nabytej (51% przypadków) [5, 36]. Istnieje znaczna dysproporcja w częstości występowania upośledzenia widzenia w wyniku zaćmy

między państwami rozwiniętymi i rozwijającymi się. Zaćma powoduje upośledzenie widzenia u 5% chorych w krajach rozwiniętych i 50% w krajach rozwijających się (dane nie uwzględniają wad refrakcji) [5, 51].

Według danych GUS z 2004 roku na zaćmę cierpiało ok. 773 000. osób, co stanowi ok. 2,4% populacji ogólnej (chorobowość na zaćmę w 2004 roku wynosiła 2,4%). Częstość występowania zaćmy zwiększa się istotnie po 50. roku życia. Liczba chorych zwiększa się wtedy prawie 7- krotnie. Największy odsetek chorych stanowią osoby w wieku powyżej 70. roku życia (ok. 62% populacji chorych). Około 70% wszystkich zachorowań dotyczy kobiet [17].

W poniższej tabeli została przedstawiona liczba osób z zaćmą w Polsce w 2004 roku w podziale na poszczególne grupy wiekowe.

Tabela 1
Liczba osób z zaćmą w Polsce w 2004 roku

Grupa wiekowa [lata]	Płeć		
	Kobiety [tys.]	Mężczyźni [tys.]	Razem [tys.]
15 – 29	2,6	1,3	3,9
30 – 49	21,1	15,1	36,2
50 – 69	171,3	81,0	252,3
Powyżej 70	349,1	131,0	480,1
RAZEM	544,1	228,5	772,6

Źródło: GUS [17]

Biorąc pod uwagę dane dotyczące chorobowości na zaćmę z 2004 roku (2,4%) oraz liczebność ludności w Polsce wg danych GUS z 2011 roku (ok. 38 500 osób) [18], można oszacować, że populacja chorych na zaćmę w 2011 roku wynosiła ok. 924 000 osób.

Nie odnaleziono danych dotyczących zapadalności na zaćmę w Polsce ani na świecie.

Epidemiologia zaćmy u chorych na cukrzycę

Zaćma występuje od 3 do 4 razy częściej wśród osób chorych na cukrzycę do 65. roku życia, niż u osób zdrowych. U chorych w wieku powyżej 65 lat zaćma występuje do 2 razy częściej niż u osób zdrowych w tym przedziale wiekowym [37].

Szacuje się, że do 20% spośród wszystkich zabiegów usunięcia zaćmy stanowią te wykonywane u chorych na cukrzycę [23].

Zabiegi usunięcia zaćmy w Polsce

Podstawę do oszacowania liczby zabiegów chirurgicznego usunięcia zaćmy stanowią dane dla grup B12 do B15 z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Na podstawie analizy danych dla grupy B11 (kompleksowe zabiegi w zaćmie i jaskrze), można wnioskować, że zaćma może być rozliczana również w ramach tej grupy, ponieważ zgodnie z kodem ICD-9 wszystkie wykonane procedury zostały zakwalifikowane jako: wszczepienie soczewki przy usunięciu zaćmy (jednoetapowe). Zabieg usunięcia zaćmy może być też rozliczany w ramach grup B16 i B17 jednak grupy te dotyczą zabiegów wieloproceduralnych podczas, których wykonywana jest witrektomia. Z dużym prawdopodobieństwem można przypuszczać, że zabiegi usunięcia zaćmy stanowią niewielki odsetek procedur rozliczanych w ramach grup B16 i B17. W związku z powyższym do obliczenia liczby zabiegów wykonanych w 2011 roku wykorzystano wyłącznie dane dla grup B11 i B12-B15.

Na podstawie danych dla wyżej wymienionych grup stwierdzono, że łącznie w 2011 roku wykonano 172 184 zabiegi chirurgicznego usunięcia zaćmy.

Dodatkowo szacuje się, że mniej 10% chorych (w stosunku do ogólnej liczby operowanych osób) operowanych jest prywatnie [52]. W związku z tym można przyjąć założenie, że maksymalnie 17 200 operacji rocznie wykonywanych jest prywatnie.

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, że w Polsce w 2011 roku zostało wykonanych około 189 000 operacji zaćmy. Nie odnaleziono informacji, jaki odsetek spośród wszystkich wykonanych zabiegów stanowiły te, które zostały przeprowadzone u chorych na cukrzycę.

Zidentyfikowane dane epidemiologiczne wskazują, że do 20% spośród wszystkich zabiegów usunięcia zaćmy stanowią te wykonywane u chorych na cukrzycę [23]. W związku z powyższym szacunkowa maksymalna wielkość populacji docelowej może wynosić około 37 800 chorych.

W niniejszym rozdziale przedstawiono szacunkowe obliczenia wielkości populacji docelowej, pełna analiza zostanie przedstawiona w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

Tabela 2.
Częstość wykonywania zabiegów usunięcia zaćmy w 2011 roku w podziale na grupy JGP oraz rozpoznania

Grupa	Liczba wystąpień	Rozpoznanie	%	n
B11	2012	b/d	100*	2012
B12	56 700	H26.2 Zaćma wiktająca	89,66	50 837
		H26.0 Zaćma dziecięca, młodzieńcza i przedstarca	6,95	3 941
		H26.1 Zaćma urazowa	1,06	601
		H28.0 Zaćma cukrzycowa (E10-E14+ z wspólną czwartą częścią .3)	2,95	1673
B13	108 701	H25.8 Inne postacie zaćmy starczej	48,89	53 144
		H25.1 Zaćma starcza jądrowa	26,58	28 893
		H25.0 Zaćma starcza początkowa	18,19	19 773
		H25.9 Zaćma starcza, nieokreślona	3,61	3 924
		H26.8 Inne określone postacie zaćmy	2,08	2 261
B14	2 017	H26.2 Zaćma wiktająca	92,51	1 866
		H26.1 Zaćma urazowa	2,78	56
		H26.0 Zaćma dziecięca, młodzieńcza i przedstarca	1,93	39
		H27.1 Przemieszczenie soczewki	1,54	31
B15	2 754	H25.8 Inne postacie zaćmy starczej	52,29	1 440
		H25.1 Zaćma starcza jądrowa	21,57	594
		H26.8 Inne określone postacie zaćmy	13,76	379
		H25.0 Zaćma starcza początkowa	7,33	202
		H25.2 Zaćma starcza, typ Morgagniana	3,59	99
		H25.9 Zaćma starcza, nieokreślona	1,31	36

* ICD-9 (13.71): wszczepienie soczewki przy usunięciu zaćmy (jednoetapowe)

Źródło: opracowanie własne na podstawie statystyk JGP [28, 29, 30, 31]

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Najczęstszą przyczyną powstawania zaćmy są procesy starzenia się. Poza tym ryzyko rozwoju zaćmy zwiększa się pod wpływem:

- cukrzycy;
- urazów (zaćma pourazowa);
- ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe;
- zabiegów operacyjnych gałki ocznej, np. witrektomia (zaćma pourazowa);
- sterydoterapii (zaćma toksyczna, zaćma podtorebkowa tylna);
- stosowania fenotiazyn (chlorpromazyny);
- stylu życia (np. palenie papierosów i pice alkoholu, sposób odżywiania – niskie spożycie antyoksydantów) [4, 21, 48].

W zależności od rodzaju zaćmy wyróżnia się różnorodne czynniki wpływające na jej powstanie.

Zaćma wrodzona może się rozwinąć na skutek:

- urazu podczas ciąży;
- zakażeń wewnątrzmacicznych w I trymestrze ciąży (rózyczka, grypa, terapia antybiotykowa);
- zaburzeń metabolicznych (galaktozemii) [21, 33].

Zaćma urazowa powstaje z powodu:

- uszkodzenia torebki soczewki na skutek:
 - urazu oka (przenikającego, bądź wstrząśnienia);
 - operacji oka, tj.: operacja usunięcia jaskry, chirurgiczne leczenie odwarstwienia siatkówki, krwotoków do ciała szklistego, nowotworów – witrektomia;
- porażenia prądem elektrycznym, piorunem;
- uszkodzeń chemicznych, w wyniku obecności metalicznego ciała obcego (przede wszystkim żelaza, miedzi i ołowiu) w gałce ocznej;

- napromieniania oka promieniowaniem mikrofalowym, podczerwonym i jonizującym [21, 33].

Charakterystyka najważniejszych czynników ryzyka rozwoju zaćmy

Cukrzyca jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju zaćmy. U cukrzyków najczęściej diagnozuje się zaćmę korową i zaćmę podtorebkową tylną (ang. *posterior subcapsular cataract*, PSC). Im dłużej trwa cukrzyca tym większe jest ryzyko wystąpienia zaćmy. Odpowiednia kontrola glikemii może zapobiec lub spowolnić rozwój zaćmy [48].

Długotrwała ekspozycja na promieniowanie UV również zwiększa ryzyko zachorowania na zaćmę [48]. W toku badań zauważono bowiem, że życie w środowisku o wysokim poziomie promieniowania UV-B czy też praca, bez odpowiednich środków zabezpieczających, w miejscu o wyższym narażeniu na ekspozycje na promienie UV, zwiększają ryzyko wystąpienia zaćmy [4].

Przyjmowanie doustnych sterydów, ma znaczenie w postawianiu zaćmy typu PSC. Szczególnie duży wpływ ma zwiększenie ryzyka wystąpienia zaćmy ma długotrwałe przyjmowanie steroidów lub też przyjmowanie dużych ich dawek. Niektóre badania sugerują także, iż wziewne sterydy mogą być przyczyną powstawania zaćmy jądrowej, choć związek ten wymaga jeszcze dalszego potwierdzenia [48].

Również palenie papierosów zwiększa ryzyko powstania zaćmy jądrowej. Ponadto przyspiesza również jej progresję. Wydaje się, że zaprzestanie palenia zmniejsza ryzyko rozwoju zaćmy [48]. Natomiast przewlekłe picie alkoholu również zwiększa ryzyko wystąpienia zaćmy. Niektóre z badań sugerują też wpływ odżywiania. Na zwiększone ryzyko wystąpienia zaćmy szczególne znaczenie ma niskie spożycie antyoksydantów (tj. witamina C i E czy też karotenoidów). Jednak w celu potwierdzenia tej zależności konieczne są dalsze badania [4].

Etiologia i czynniki ryzyka rozwoju CME

Geneza rozwoju obrzęku płamki nie jest dokładnie poznana. Jako czynniki sprzyjające powstaniu CME wymienia się:

- rodzaj metody, którą przeprowadzono usunięcie zaćmy (ryzyko powstania CME jest znacznie mniejsze w przypadku zastosowania fakoemulsyfikacji, w porównaniu do metod stosujących szerokie nacięcie wewnątrztorebkowe (ang. *intracapsular cataract extraction*, ICCE);
- mediatory stanu zapalnego, np. u chorych ze stanem zapalnym błony naczyniowej oka;
- stosowanie niektórych leków, np.: analogów prostaglandyny, obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe (latanoprost);
- wiek (częstość występowania CME rośnie wraz z wiekiem chorych);
- zmiany zachodzące w ciele szklistym, w czasie operacji (ryzyko CME wzrasta u chorych, u których doszło do pęknięcia tylnej torebki, bądź też przeprowadzono wtórną kapsulotomię. Wykazano, że utrata ciała szklistego w czasie operacji, zwiększa częstość występowania CME o 10-20%);
- nadciśnienie;
- cukrzycę, szczególnie u chorych z retinopatią cukrzycową, choć nawet u chorych bez tego schorzenia ryzyko wystąpienia CME jest większe niż u osób niechorujących na cukrzycę;
- inne choroby współistniejące, np.: młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (gdzie ryzyko wystąpienia CME wynosi ok. 50%) [27].

3.5. Patomechanizm

„Patogeneza zaćmy nie jest jasna; główną rolę przypisuje się zarówno mechanizmowi osmotycznemu (wskutek aktywacji szlaku polioliowego), jak i nieenzymatycznej glikacji białek soczewki” [41].

Mechanizm powstawania zaćmy jest wieloczynnikowy i trudny do jednoznacznego określenia. Sugeruje się, że utrata przejrzystości w obrębie jądra i kory soczewki jest skutkiem, spowodowanego obecnością nadtlenków lub wolnych rodników tlenowych,

utleniania: lipidów błonowych; białek strukturalnych lub enzymatycznych oraz DNA. Powstawanie wolnych rodników tlenowych jest indukowane światłem UV [4].

Poszczególne typy zaćmy charakteryzują się różnym patomechanizmem.

W powstawaniu zaćmy korowej dużą rolę odgrywa bowiem zaburzenie równowagi elektrolitów, co skutkuje przewodnieniem soczewki, co z kolei powoduje upłynnianie włókien soczewki. Jest to przyczyną, widocznych w badaniu z użyciem lampy szczelinowej wakuoli, rozpadlin i odseparowania lamelli w soczewce [4].

W przypadku zaćmy jądrowej główną przyczyną jej powstawania jest dezaminacja białek soczewki, zachodząca na skutek ich oksydacji, proteolizy oraz glikacji. Zmętnienie soczewki jest spowodowane gromadzeniem się, rozpraszających światło, agregatów białkowych o wysokiej masie cząsteczkowej [4].

Natomiast związana z wiekiem zaćma typu PSC, jest spowodowana przez utratę włókien z jądra soczewki oraz uformowanie się koilocytów z komórek nabłonka, migrujących nieprawidłowo w kierunku bieguna tylnego soczewki. Te klastry komórek nabłonka, łącząc się z włóknami soczewki oraz głębszymi włóknami korowymi, powodują ich uszkodzenie [4].

Patogeneza zaćmy cukrzycowej

Główną rolę w rozwoju zaćmy cukrzycowej odgrywa ścieżka polioli w procesie redukcji glukozy do sorbitolu, katalizowaną przez reduktazę aldozową. Otóż stwierdzono, że akumulacja sorbitolu wewnątrz komórki, powoduje, poprzez zmianę stężenia osmotycznego, obrzęk włókien soczewki. Skutkuje to ich stopniowym upłynnianiem się i powstaniem zmętnienia (zaćmy). Dodatkowo sorbitol w soczewce powstaje szybciej niż jest przekształcany do fruktozy oraz nie może być usuwany z komórki na drodze dyfuzji przez swój polarny charakter. Powyższa hipoteza nazywana jest „hipotezą osmotyczną” [37].

Akumulacja polioli (sorbitolu) wewnątrz soczewki wywołuje dodatkowo stres osmotyczny, który indukuje apoptozę komórek nabłonka soczewki (LEC), co również

prowadzi do rozwoju zaćmy. Stwierdzono, że stres osmotyczny jest szczególnie istotny w przypadku szybkiego rozwoju zaćmy u młodych osób, chorujących na cukrzycę typu 1. Obserwuje się u nich rozległe obrzęki korowych włókien soczewki [37].

Stres osmotyczny przyczynia się również do rozwoju stresu oksydacyjnego w retikulum endoplazmatycznym soczewki. Stres oksydacyjny może być także spowodowany wahaniami poziomu glukozy. Powoduje on uszkodzenia oksydacyjne (na skutek zwiększenia się ilości wolnych rodników tlenowych, tj. wolny rodnik tlenu azotu, rodniki hydroksylowe) włókien soczewki. Jest więc on kolejnym mediatorem rozwoju zaćmy cukrzycowej [37].

Podatność na stres oksydacyjny jest dodatkowo zwiększona w soczewkach cukrzyków, ze względu na upośledzone zdolności antyoksydacyjne [37].

Patomechanizm powstawania CME

Choć patogeneza powstawania CME po operacji zaćmy nadal jest niejasna, podejrzewa się, że ma ona podłoże wieloczynnikowe. Wśród tych czynników wyróżnia się: zaburzenia w funkcjonowaniu bariery krew – siatkówka (ang. *blood-retinal barrier*, BRB), stan zapalny, którego mediatorami są prostaglandyny, zespół trakcji szkliskowej. Powszechnie uważa się, że najważniejszym czynnikiem jest stan zapalny, choć warto zauważyć, że jego powstanie jest związane z uszkodzeniem BRB. Prawdopodobnie po operacji usunięcia zaćmy mediatory stanu zapalnego (m.in. prostaglandyny i cytokiny) są uwalniane z przedniej części oka i następnie dyfundują do ciała szklistego i siatkówki, stymulując rozpad BRB oraz późniejszy wyciek płynów z naczyń siatkówki, poprzez nabłonek barwnikowy siatkówki (ang. *retinal pigment epithelium*, RPE) do tkanek dołka środkowego siatkówki. Skutkuje to powstaniem obrzęku plamki. Poza tym mediatory stanu zapalnego są uwalniane poprzez podrażnioną w trakcie operacji tęczęwkę, co również sprzyja powstawaniu CME. Warto jednak zaznaczyć, że obrzęk plamki spontanicznie cofa się u ok. 90% chorych [27].

3.6. Objawy

Do najczęstszych objawów zaćmy można zaliczyć:

- pogorszenie widzenia w warunkach niskiego kontrastu i przy zbyt jasnym oświetleniu;
- pogorszenie widzenia przy słabym świetle, np. o zmierzchu, a tym samym konieczność używania silniejszego światła przy czytaniu (zaćma korowa lub jądrowa);
- obniżenie ostrości wzroku do dali i bliży;
- upośledzenie widzenia barw, dominujące stają się kolory pomarańczowe i czerwone (zaćma jądrowa);
- zamglenie widzenia (nawet całkowitą utratę wzroku);
- powstawanie efektu halo wokół źródła światła;
- dwojenie się obrazu w jednym oku (zaćma korowa);
- wrażenie zbyt dużej ostrości światła (zaćma PSC);
- konieczność częstej zmiany okularów czy soczewek;
- zaburzoną ocenę odległości [46, 43].

Zaćma nie objawia się bólem, stąd często jej diagnoza jest utrudniona [32].

Objawy CME

Objawy obrzęku płamki rozwijają się zwykle pomiędzy 4. a 12. tygodniem od operacji i przyjmują największe nasilenie w okresie od 4. do 6. tygodnia po operacji. Najczęstszym objawem jest pojawienie się zaburzeń widzenia po początkowym okresie poprawy. Większość przypadków CME odpowiada na zastosowane leczenie lekami przeciwzapalnymi, jednak część z nich nie reaguje w wystarczającym stopniu na to leczenie, co może prowadzić do rozwoju trwałej utraty wzroku. W badaniu przedmiotowym najczęstszym objawem obrzęku płamki jest utrata wgłębienia w obrębie dołka centralnego siatkówki [27].

3.7. Rozpoznanie

Rozpoznanie zaćmy, w przypadku chorego, zgłaszającego zmniejszoną ostrość wzroku, powinno się opierać na:

- poznaniu historii chorego (danych demograficznych, szczegółowych informacji dotyczących przebiegu utraty wzroku, historii poprzednich chorób);
- badaniu oka (ocenie charakteru i nasilenia zaćmy, ocenie wszelkich innych chorób, mogących mieć wpływ na wystąpienie zgłaszanych objawów), w którym mierzy się:
 - ostrość wzroku w warunkach dużego i małego oświetlenia;
 - badanie w lampie szczelinowej (określenie stopnia zaawansowania zmętnień soczewki i ich umiejscowienia);
 - badanie dna oka ze stereoskopowym rozszerzeniem źrenicy;
 - ocena ruchliwości oka;
 - badanie pola widzenia;
 - ocena reakcji źrenicy;
 - pomiar refrakcji oka;
 - pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego [4].

Czasami wykonuje się również inne badania w celu wykluczenia obecności innych chorób (rogówki, nerwu wzrokowego, siatkówki), mogących zmniejszać ostrość widzenia przed i po zabiegu usunięcia zaćmy [4].

Rozpoznanie zaćmy nabytej opiera się również na objawach podmiotowych (zgłaszanych przez chorego w czasie wywiadu), a także objawach przedmiotowych. Ostrość wzroku nie musi być zaburzona w warunkach wysokiego kontrastu [33].

W badaniu podmiotowym określa się przede wszystkim ostrość wzroku z dali i bliska w porównaniu do oczekiwań pacjenta i jego potrzeb związanych z pracą zawodową i życiem osobistym. Jak również identyfikuje się inne ewentualne przyczyny gorszego widzenia centralnego. Badanie podmiotowe obejmuje również kontrolę prawidłowej percepcji światła, rzutowanego za oko z różnych kierunków [33].

Badanie przedmiotowe umożliwia określenie stopnia zmętnienia soczewki i jego położenia oraz ogólnego stanu innych struktur optycznych oka, których uszkodzenie wpływa na możliwą poprawę ostrości wzroku po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy [33]. Ocena objawów przedmiotowych odbywa się przy użyciu biomikroskopu lub też bezpośredniej lub obuocznej oftalmoskopii [46]. Natomiast stan siatkówki i innych struktur pozasoczewkowych bada się za pomocą USG [33].

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Nieleczona zaćma może prowadzić do utraty wzroku. Powoduje ona ok. 51% przypadków ślepoty na świecie, co oznacza, że utrata wzroku z powodu zaćmy dotyka 20 mln osób (dane z 2010 roku) [49]. Jest ona również uważana za główną przyczynę utraty wzroku u chorych na cukrzycę [37].

Rokowania dla chorych, chorujących na zaćmę i cukrzycę są znacznie gorsze niż u chorych bez cukrzycy. Chorzy na cukrzycę osiągają gorszy stopień poprawy jakości widzenia po zabiegu usunięcia zaćmy, niż chorzy bez cukrzycy. Dodatkowo operacja może u nich spowodować przyspieszenie rozwoju retinopatii cukrzycowej czy też prowadzić do zmian w obrębie płamki – obrzęku płamki [37].

3.9. Leczenie

Leczenie zaćmy

Leczenie objawowe wczesnych stadiów zaćmy opiera się na stosowaniu odpowiednio dobranych szkieł korekcyjnych (z zastosowaniem odpowiednich filtrów zmniejszających wrażenie zbyt dużej ostrości światła, ang. *glare*). Zaleca się również stosowanie szkieł zaciemnionych lub z filtrami, tj. różowy, szary lub zielony, w celu ograniczenia ilości światła o krótkiej długości fali, co poprawia ostrość widzenia [4].

U chorych z centralnie położoną zaćmą można uzyskać poprawę ostrości widzenia stosując krople poszerzające źrenicę (2,5% fenylefryna, 0,5% tropikamid) w przypadku braku przeciwwskazań do ich zastosowania [4].

Ponadto sugeruje się, że zwiększona podaż antyoksydantów (tj. witamina C, E, β -karoten) może spowalniać rozwój zaćmy. Jednak zależność ta nie została do tej pory potwierdzona w przeprowadzonych badaniach klinicznych [50, 12]. Ze względu na powolny postęp choroby u części chorych, stosują oni często leki powodujące subiektywną poprawę stanu zdrowia. W Polsce dostępne są następujące preparaty: 2% roztwór jodku potasu (lek recepturowy), krople z: azapentacenem (Quinax[®]), pirenoksyną (Catalin[®]), jodkiem potasu i sodu (Vitrealent[®]) [43].

W przypadku leczenia zachowawczego powinno się kontrolować stan chorego, szczególnie u chorych ze współistniejącymi zaburzeniami metabolicznymi (cukrzyca, galaktozemia, niedoczynność przytarczyc). Czasami poprawa ogólnego stanu chorego prowadzi to poprawy stanu soczewki [43].

„Jedyną skuteczną metoda leczenia jest usunięcie zaćmy (zmętniałej soczewki) i wszczepienie sztucznej soczewki. Przed zabiegiem należy ustalić, czy przyczyna zaburzeń widzenia jest rzeczywiście zaćma” [41].

Zabieg chirurgicznego usunięcia zaćmy przeprowadza się najczęściej jedynie w znieczuleniu miejscowym [46]. Obecnie usuwa się zaćmę jak najszybciej, ”nie czekając na jej przejście w formę dojrzałą” [43].

Do wskazań do operacyjnego usunięcia zaćmy należą:

- upośledzenie ostrości wzroku, pomimo korekcji odpowiednimi okularami lub soczewkami nieakceptowane przez chorego;
- wystąpienie powikłań w postaci soczewki pęczniejącej, jaskry wtórnej spowodowanej soczewką, podwichnięcia soczewki;
- zaćma dojrzała i zagrażająca powstaniem powikłań;
- praca chorego wymagająca obuocznego widzenia;
- względy kosmetyczne – gdy chory nie akceptuje obecności białej źrenicy celem obserwacji zmian na dnie oka, np. w zwyrodnieniu barwnikowym, zwyrodnieniu płamki oraz w cukrzycy, także w celu umożliwienia laseroterapii [43].

Przeciwskazaniem do przeprowadzenia operacji jest: ciężki stan ogólny chorego (wykluczający podanie nawet miejscowego znieczulenia), brak przewidywalnej poprawy jakości widzenia po zabiegu z powodu współwystępowania innych schorzeń oka oraz niechęć ze strony chorego [43].

Najczęściej stosowaną techniką operacyjnego usunięcia zaćmy jest zewnątrztorebkowe usunięcie zaćmy (ECCE, ang. *extracapsular cataract extraction*) przy użyciu fakoemulsyfikacji lub metodą wypchnięcia jądra [4].

Fakoemulsyfikacja polega na usunięciu zaćmy bez konieczności zakładania szwów. Zmętniałą soczewkę usuwa się poprzez jej emulsyfikację w obrębie torebki. Zabieg ten wymaga jedynie niewielkiego nacięcia w twardówce w pobliżu rąbka rogówki, nacięcie to goi się szybko bez zakładania szwów. Przez utworzone tunelowe cięcie wprowadza się fakoemulsyfikator. Powoduje on rozłam soczewki na drobne części (za pomocą ultradźwięków), które następnie się aspiruje, przy użyciu głowicy aspirującej. Sztuczna soczewka jest wprowadzana przez to samo nacięcie, dzięki jej elastyczności (można ją odpowiednio zwinąć) i umieszcza się ją w pozostawionej torebce soczewki. Zabieg ten charakteryzuje się niewielkim ryzykiem wystąpienia powikłań (m.in. obrzęku płamki) [46].

Brak szwów, dzięki zastosowaniu bardzo małego cięcia operacyjnego, umożliwia bardzo szybką poprawę widzenia w krótkim czasie od zabiegu [33].

Stosuje się również zewnątrztorebkowe usunięcie zaćmy (ECCE) metodą wypchnięcia jądra. Polega ono na:

- wykonaniu nacięcia otwierającego;
- usunięciu przedniej torebki soczewki z pozostawieniem jej części przedrównikowej;
- usunięciu, poprzez wyssanie – wypłukanie, mas korowych oraz wypchnięciu stwardniałego jądra, a następnie oczyszczeniu tylnej torebki;
- wprowadzeniu w tak przygotowane miejsce tzw. sztywnej soczewki wewnątrzgałkowej [4, 33].

W ECCE zachowana zostaje torebka tylna soczewki, co ułatwia umiejscowienie sztucznej soczewki [43].

Dawniej stosowano wewnątrztorebkowe usunięcie zaćmy (ICCE), które polega na usunięciu całej zmętniałej soczewki wraz z torebką soczewki. Konieczne jest tu zastosowanie bardzo dużego nacięcia, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem utraty ciała szklistego i powikłań pooperacyjnych (ze strony siatkówki i rogówki) [4]. Metoda ta jest obecnie praktycznie niestosowana poza przypadkiem uszkodzenia obwódki rzęskowej w wyniku urazu [4].

Przed przeprowadzeniem zabiegu przeprowadza się dokładne badania morfologii oka (za pomocą badania ultrasonograficznego A-scan) w celu stworzenia dopasowanej sztucznej soczewki, umożliwiającej doskonałe widzenie po zabiegu. Stosuje się soczewki wewnątrzgałkowe asferyczne i sferyczne. Wyróżnia się również soczewki wewnątrzgałkowe dwuogniskowe, wielogniskowe i akomodacyjne [46, 24].

W dniu operacji stosuje się: farmakologiczną mydriazę, kontynuuje podawanie kropli antybiotykowych z grupy fluorochinolonów oraz NLPZ, w przypadku występowania podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego konieczna jest jego normalizacja, pod koniec zabiegu operacyjnego podawany jest 0,1 ml roztwór 1 mg cefuroksymu do komory przedniej oka, a do worka spojówkowego 5% roztworu wodnego jodopowidonu oraz antybiotyku, a leczenie przeciwzapalne poszerzane jest o leki z grupy kortykosteroidów. W ramach postępowania pooperacyjnego kontynuuje się stosowanie antybiotyku z grupy fluorochinolonów oraz leczenie przeciwzapalne które obejmuje stosowanie leków z grupy NLPZ zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem przez okres co najmniej 4 tygodni, miejscowe stosowanie kortykosteroidów (przez 2 do 4 tygodni), ogólnoustrojowe stosowanie kortykosteroidów u chorych z podwyższonym ryzykiem okołoperacyjnym (np. z nawrotowym zapaleniem błony naczyniowej) [38].

Wizyty kontrolne uzależnione są od stanu chorego [38].

Nawet po zastosowaniu najnowocześniejszych metod operacyjnego usunięcia zaćmy mogą się pojawić liczne komplikacje. Poważne powikłania pojawiają się u ok. 5%

chorych, jednak większość z nich może być skutecznie leczona i nie ma długotrwałego wpływu na ostrość wzroku. Zgłaszane są m.in.:

- uszkodzenie śródbłonna rogówki, co może prowadzić do jej obrzęku i powstania zwyrodnienia pęcherzykowego;
- stan zapalny wnętrza gałki ocznej (spowodowany, czynnikami zakaźnymi, pozostałymi fragmentami usuniętej soczewki, typem materiału, z którego wykonano sztuczną soczewkę wewnątrzgałkową);
- odwarstwienie siatkówki;
- wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego;
- krwotok wewnątrzgałkowy;
- niezgodna z oczekiwaniami poprawa ostrości wzroku po zabiegu, spowodowana złym doborem mocy wszczepionej soczewki lub jej przemieszczeniem, astygmatyzmem pooperacyjnym, zmętnieniem tylnej torebki soczewki (występujący u ok. 35% chorych) [43];
- jaskra zamkniętego kąta;
- wypadanie tęczówki i ciała szklistego przez wykonane cięcie, zwiększa to ryzyko rozwoju CME, zapalenia wnętrza gałki ocznej oraz odwarstwienia siatkówki;
- przemieszczenie soczewki (obecnie rzadko zgłaszane);
- opadanie powiek (występuje u 5,5 – 13,0%; chorych po zabiegu usunięcia zaćmy, jako późna komplikacja);
- podwójne widzenie (u 8,0% chorych powyżej 60. roku życia, jest ona spowodowana zezem po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy);
- torbielowaty obrzęk plamki [4].

Leczenie i profilaktyka CME

Leczenie oraz profilaktyka obrzęku plamki opiera się głównie na blokowaniu powstawania mediatorów stanu zapalnego [27].

Dane w literaturze w większości przypadków opisują łącznie leki stosowane w profilaktyce i leczeniu obrzęku płamki, nie różnicując czy dany lek stosowany jest w zapobieganiu czy leczeniu obrzęku płamki.

Wskazuje się jednak, że stosowane są synergicznie działające miejscowe sterydy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) niezależnie od ich rodzaju, są skuteczne w profilaktyce zarówno angiograficznego jak i klinicznie istotnego CME. Przeprowadzono również badania kliniczne dotyczące zastosowania steroidów w profilaktyce i leczeniu obrzęku płamki. W badaniach tych wykazano skuteczność tych leków, jednocześnie nie wskazując jednoznacznie na istnienie statystycznej różnicy względem leków z grupy NLPZ. Wskazuje się, że sterydy znajdują zastosowanie w leczeniu obrzęku płamki w sytuacji, gdy pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ, objawy nie ustępują lub nawracają. W skrajnych przypadkach przewlekłego obrzęku płamki stosuje się zabieg witrektomii [27].

3.9.1. Wytyczne i rekomendacje zagraniczne

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu zaćmy (w tym głównie zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy) oraz zalecane metody zapobiegania wystąpienia i/lub leczenia obrzęku płamki, powstającego w wyniku tego zabiegu:

- Wytyczne *American Academy of Ophthalmology* (AAO, Amerykańska Akademia Oftalmologii) z roku 2011, dotyczące leczenia zaćmy u osób dorosłych [3];
- Wytyczne *The Royal College of Ophthalmologists* (RCOPHTH, Królewskie Kolegium Lekarzy Okulistów) z roku 2010 dotyczące leczenia operacyjnego zaćmy [44];
- Wytyczne *American Optometric Association* (AOA, Amerykańskie Towarzystwo Optometrii) z roku 2010, dotyczące leczenia zaćmy u dorosłych chorych [4].

LECZENIE ZAĆMY

Według wszystkich odnalezionych wytycznych jedyną skuteczną metodą leczenia zaćmy jest leczenie operacyjne. Zalecają one stosowanie fakoemulsyfikacji, jako metody o najmniejszym ryzyku wystąpienia powikłań.

Zgodnie z wytycznymi AOA z 2010 roku leczenie przedoperacyjne opiera się głównie na łagodzeniu objawów zaćmy. Stosuje się tu odpowiednio dobrane szkła korekcyjne, jak również osłania się oczy przed zbyt dużym nasłonecznieniem (odpowiednie filtry w okularach przeciwsłonecznych). Nie istnieje natomiast leczenie farmakologiczne zaćmy czy też z zastosowaniem suplementów diety, które miałyby udowodnioną skuteczność (AAO z 2011 roku).

Wytyczne zawierają również informacje dotyczące leczenia oraz zapobiegania CME. Według wytycznych AAO z 2011 roku w celu zmniejszenia ryzyka powstania obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy¹, stosuje się miejscowe leczenie przeciwzapalne (z uwagi na powiązanie stanu zapalnego w gałce ocznej z powstawaniem CME). W powyższych wytycznych zaleca się miejscowe stosowanie NLPZ w monoterapii lub też w połączeniu ze sterydami miejscowymi. Wytyczne AOA z 2010 roku nie wskazują jakie terapie powinny być stosowane w profilaktyce wystąpienia obrzęku płamki. Rekomendują natomiast, iż w leczeniu CME stosuje się miejscowo sterydy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne przez okres 1 miesiąca po operacji. Jeżeli po upływie miesiąca nie nastąpi poprawa, wytyczne AOA 2010 zalecają zastosowanie doustnych NLPZ lub też podanie sterydów w zastrzyku podspojówkowym.

Również wytyczne RCOPHTH z 2010 roku rekomendują miejscowe podawanie leków z grupy NLPZ przed i po operacji u chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płamki (np. u chorych na cukrzycę). Jednak jednocześnie wytyczne te wskazują, że dostępna literatura nie umożliwia określenia jednego dokładnego schematu terapii lekami z grupy NLPZ.

¹ W wytycznych nie przedstawiono informacji odnośnie podgrupy chorych na cukrzycę, a jedynie ogólne dane dla wszystkich chorych, u których wykonywane są zabiegi usunięcia zaćmy

Na podstawie odnalezionych wytycznych można wnioskować, że preferowanym schematem postępowania w profilaktyce występowania obrzęku płamki u chorych zakwalifikowanych do chirurgicznego usunięcia zaćmy jest stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Szczegółowy opis odnalezionych zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia zaćmy oraz zapobiegania i leczenia powikłań związanych z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Podsumowanie zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia zaćmy

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
AAO 2011 [3]	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie przedoperacyjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nie zaleca się stosowania suplementów diety w celu zapobiegania czy też opóźniania rozwoju zaćmy, ze względu na brak dowodów świadczących o ich skuteczności; ○ Nie istnieje obecnie skuteczne leczenie farmakologiczne zaćmy; ○ Lekarz oftalmolog powinien poinformować chorego o braku udowodnionej skuteczności działania leczenia farmakologicznego i/lub suplementami diety. • Postępowanie okołoperacyjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ U pacjentów, z niektórymi ciężkimi chorobami, tj.: przewlekła obturacyjna choroba płuc, niestabilna dusznica bolesna, źle kontrolowane zastoinowa niewydolność serca oraz źle kontrolowana cukrzyca, powinno się rozważyć przeprowadzenie oceny stanu przedoperacyjnego chorego u lekarza pierwszego kontaktu; ○ Wykonanie pomiarów biometrycznych oka i obliczeń siły soczewki w celu dopasowania sztucznej soczewki do indywidualnych cech pacjenta; ○ Preferowaną formą znieczulenia podczas zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy jest znieczulenie miejscowe z lub bez podania środków uspokajających/ analgetycznych. Znieczulenie ogólne jest stosowane u pacjentów z medycznymi, psychospołecznymi wskazaniami. Nie wykazano znaczących różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy poszczególnymi typami anestezji. ○ Profilaktyka infekcji, jest bardzo ważna ze względu na możliwe powikłania o ciężkim przebiegu z powodu zapalenia wnętrza gałki ocznej. W tym celu stosuje się 5% roztwór jodopovidonu we wstrzyknięciu do worka spojówkowego. Chirurg musi również zapewnić odpowiednią aseptykę pola operacyjnego oraz zamknąć szczelnie wszystkie cięcia na koniec zabiegu chirurgicznego. • Zabieg chirurgiczny: preferowaną metodą stosowaną do usunięcia zaćmy jest zewnątrztorebkowa ekstrakcja zaćmy najczęściej za pomocą fakoemulsyfikacji. • Leczenie i zapobieganie CME: <ul style="list-style-type: none"> ○ Z racji na powiązanie powstawania CME i pooperacyjnego zapalenia w celu zapobiegania i leczenia CME stosuje się miejscowo niesteroidowe leki przeciwzapalne. Dowody naukowe wskazują, że niesteroidowe leki przeciwzapalne w monoterapii jak również w terapii skojarzonej ze steroidami są skuteczniejsze niż same steroidy w zapobieganiu i leczeniu obrzęku plamki. Obecnie prowadzone są badania w leczeniu CME przy użyciu leków antyangiogennych w podaniu dożylkowym, jednak ich skuteczność nie została jeszcze potwierdzona. ○ Pomimo, iż w oparciu o wyniki wielu badań zastosowanie NLPZ w profilaktyce obrzęku plamki u chorych z grup wysokiego ryzyka jest uzasadnione, w chwili obecnej nie ma opublikowanych danych odnośnie wpływu na poprawę parametrów związanych z ostrością wzroku, gdy zastosowane są one jako rutynowe postępowanie. ○ Leki stosowane po operacji to miejscowo podawane: antybiotyki, kortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Nie ma 	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	kontrolowanych badań klinicznych wskazujących na optymalny schemat dawkowania tych leków. W związku z tym to lekarz decyduje, który z leków zastosować oraz czy powinien on być stosowany w monoterapii czy jako leczenie skojarzone z innymi lekami.	
RCOPHTH 2010 [44]	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku przeprowadzania operacji w znieczuleniu miejscowym zbadanie stanu ogólnego chorego (badania krwi) oraz funkcji serca (EKG) przed operacją nie wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań w czasie operacji i po niej. 	Poziom Ia ²
	<ul style="list-style-type: none"> U chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia obrzęku plamki (np. cukrzyca, wcześniejsze występowanie obrzęku) należy rozważyć zastosowanie miejscowo niesteroidowych leków przeciwzapalnych przed i po operacji. 	b/d
	<ul style="list-style-type: none"> Preferowaną obecnie metodą operacyjnego usunięcia zaćmy jest fakoemulsyfikacja, jednak czasami nadal stosuje się ECCE. Wymagania w stosunku do operacji zaćmy: <ul style="list-style-type: none"> jak najmniejsze uszkodzenie tkanek oka; pozostawienie torebki wewnątrzgałkowej soczewki (<i>capsular fixation of the intraocular lens</i>); szczelne zamknięcie cięcia, z redukcją astygmatyzmu, jeżeli potrzebna; zapobieganie infekcji. 	b/d
	<ul style="list-style-type: none"> W celu profilaktyki infekcji stosuje się: 5% wodny roztwór jodowanego powidonu, podawanego bezpośrednio przed zabiegiem do worka spojówkowego. 	Poziom Ib ³

² W oparciu o przegląd systematyczny z metaanalizą danych z randomizowanych badań klinicznych.

³ W oparciu o przynajmniej jedno badanie randomizowane

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
AOA 2010 [4]	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie nieoperacyjne opiera się na zmniejszaniu objawów zaćmy poprzez stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiednich filtrów ochronnych w okularach w celu osłonięcia oka od nadmiernej ilości światła; ○ odpowiednio dobranych szkieł korekcyjnych; ○ leków poszerzających źrenicę, np. 2,5% roztworu fenylefryny czy 5% roztworu tropikamidu pod warunkiem, że nie występują przeciwwskazania do ich stosowania. • Leczenie operacyjne zaćmy: <ul style="list-style-type: none"> ○ u chorych na cukrzycę istnieje większe ryzyko rozwoju CME, dlatego też jeżeli nie występuje u nich klinicznie istotny CME, rubeoza tęczówki czy też proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, należy zastosować leczenie w celu ustabilizowania objawów przed operacją usunięcia zaćmy; ○ najczęściej stosowaną praktyką jest ECCE przy użyciu fakoemulsyfikacji lub też usunięcia jądra soczewki. Operacja ta zastąpiła operację ICCE, która wiązała się ze znacznie większym ryzykiem działań niepożądanych, jednak ICCE jest jeszcze wykorzystywana w szczególnych przypadkach; ○ pacjenci przed operacją powinni zostać dokładnie poinformowani o ryzyku związanym z zabiegiem oraz o jego dokładnym przebiegu i wybranej metodzie. • Leczenie CME: <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku, gdy przyczyną CME jest m.in. stan zapalny przedniej komory gałki ocznej, należy zastosować miejscowo sterydy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Powyższy schemat leczenia stosuje się do miesiąca; ○ Jeżeli po upływie miesiąca nie nastąpiła poprawa, można rozważyć podawanie doustne NLPZ lub też podanie sterydów w podspojówkowym zastrzyku. ○ Natomiast w przypadku, gdy nie można ustalić przyczyny CME, powinno się monitorować chorego lub też zastosować miejscowo przeciwzapalne leki niesteroidowe i steroidowe lub też acetazolamid. 	b/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych [44, 4, 3]

Odnaleziono również 2 rekomendacje opublikowane przez zagraniczne organizacje, dotyczące stosowania produktu leczniczego Nevanac[®]:

- Rekomendację wydaną przez Szkockie Konsorcjum ds. Leków (ang. *Scottish Medicines Consortium*, SMC) z roku 2012, dotyczącą stosowania nepafenaku w celu zmniejszenia ryzyka powstania obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy [45];
- Rekomendację wydaną przez francuską agencję HTA (fr. *Haute Autorité de Santé*, HAS) z roku 2010, dotyczącą stosowania nepafenaku w celu zapobiegania i leczenia pooperacyjnego bólu i stanu zapalnego, związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy [19].

Obie odnalezione rekomendacje dla nepafenaku są pozytywne. Rekomendacja SMC 2012 dotyczy analizowanego wskazania, natomiast rekomendacja HAS 2010 dotyczy wskazania niebędącego przedmiotem niniejszej analizy.

Rekomendacja SMC z 2012 roku zaleca stosowanie nepafenaku w celu zmniejszenia ryzyka powstania obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę. Dodatkowo wskazuje, że jest on jedynym lekiem z grupy NLPZ, który jest w postaci kropli do oczu, zarejestrowanym w Wielkiej Brytanii do stosowania w celu zmniejszenia ryzyka powstania obrzęku płamki po zabiegu operacyjnym usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę.

Natomiast rekomendacja HAS z 2010 roku zaleca włączenie nepafenaku na listę leków refundowanych przez *National Health Insurance* oraz umieszczenie go na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego w analizowanym wskazaniu.

Szczegółowy opis znalezionych zagranicznych rekomendacji dotyczących nepafenaku został przedstawiony poniżej (Tabela 4)

Tabela 4.
Podsumowanie rekomendacji zagranicznych

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
SMC 2012 [45]	Nepafenak	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none">• Nepafenak jest rekomendowany do stosowania w celu zmniejszenia ryzyka powstania obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę.• Nepafenak należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych i jest podawany miejscowo do oka w postaci zawiesiny.• Zarejestrowane wskazania nepafenaku:<ul style="list-style-type: none">○ jest on jedynym lekiem z grupy NLPZ, który jest podawany do oka, zarejestrowanym w Wielkiej Brytanii we wskazaniu do stosowania w celu zmniejszenia ryzyka powstania obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę;○ zapobieganie i leczenie bólu oraz stanu zapalnego, powstałego po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy (to wskazanie nie uzyskało pozytywnej rekomendacji SMC w 2009 roku z powodu nie złożenia przez podmiot odpowiedniej dokumentacji – nie jest ono jednak przedmiotem niniejszej analizy).
HAS 2010 [19]	Nepafenak	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none">• Nepafenak uzyskał pozytywną rekomendację dla włączenia go na listę leków refundowanych przez <i>National Health Insurance</i> oraz umieszczenia na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego w analizowanym wskazaniu.

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji [45, 19]

3.9.2. Wytyczne polskie

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 1 dokument opublikowany przez polską organizację, opisujący aktualne standardy leczenia zaćmy:

- Wytyczne *Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO)* z 2012 roku dotyczące postępowania okołoperacyjnego w chirurgii zaćmy [38].

Nie odnaleziono polskich rekomendacji dotyczących leków stosowanych w analizowanym wskazaniu.

Polskie wytyczne PTO z 2012 roku dotyczą postępowania okołoperacyjnego w chirurgii zaćmy. Zawierają one kolejne kroki postępowania przedoperacyjnego, w dniu operacji oraz po operacji. Zgodnie z wytycznymi, podobnie jak według wytycznych międzynarodowych, preferowaną techniką operacyjną jest fakoemulsyfikacja z wszczepieniem sztucznej soczewki do torebki soczewki. W celu profilaktyki rozwoju stanu zapalnego oraz infekcji po zabiegu usunięcia zaćmy wytyczne te zalecają podawanie przed oraz w dniu zabiegu leków z grupy NLPZ i antybiotyków z grupy fluorochinolonów. Dodatkowo, począwszy od dnia zabiegu, wytyczne PTO rekomendują rozszerzenie leczenia przeciwzapalnego o preparaty z grupy kortykosteroidów (przez okres 2-4 tyg.).

W wytycznych tych, nie opisano zasad profilaktyki obrzęku płamki u chorych, u których wykonywany jest zabieg chirurgicznego usunięcia zaćmy.

W poniższej tabeli znajduje się szczegółowy opis polskich wytycznych dotyczących postępowania okołoperacyjnego w chirurgii zaćmy.

Tabela 5
Podsumowanie polskich wytycznych dotyczących postępowania okołoperacyjnego w chirurgii zaćmy

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
PTO 2012 [38]	<ul style="list-style-type: none"> • W ramach postępowania przedoperacyjnego stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> ○ „ewentualną modyfikację leczenia ogólnego w zależności od potrzeb operacyjnych; ○ eliminacja potencjalnych źródeł infekcji aparatu ochronnego oka; ○ higiena brzegów powiek; ○ zastosowanie przed operacją kropli antybiotykowych z grupy fluorochinolonów oraz NLPZ; ○ wdrożenie odpowiedniego postępowania profilaktycznego, np. w przypadkach nawracającego zapalenia błony naczyniowej należy dążyć do remisji objawów zapalenia błony naczyniowej” [38] (w przypadku chorych o podwyższonym ryzyku okołoperacyjnym). • W dniu operacji stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> ○ farmakologiczną mydriazę – do worka spojówkowego podaje się leki powodujące rozszerzenie źrenicy przed operacją (leki z grupy parasympatykolytyków i sympatykomimetyków); ○ kontynuację podawania kropli antybiotykowych z grupy fluorochinolonów oraz NLPZ; ○ normalizację podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego, jeżeli jest to potrzebne; ○ na bloku operacyjnym stosuje się zasady aseptyki i antyseptyki, w tym: „stosowanie odpowiedniego obciążenia pola operacyjnego, ze szczególnym uwzględnieniem dokładnego oklejenia brzegów powiek i rzęs, oraz stosowanie miejscowe roztworu wodnego jodopowidonu na skórę okolicy oczodołu, rzęsy (roztwór 10%) oraz do worka spojówkowego (roztwór 5%). W przypadku nietolerancji jodku powidonu, zaleca się podanie do worka spojówkowego roztworu 0,05% chlorheksydy” [38]; ○ preferowaną metodą operacyjną jest fakoemulsyfikacja z wszczepieniem sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej do torebki soczewki; ○ podanie, pod koniec zabiegu operacyjnego, 0,1 ml roztworu 1 mg cefuroksymu do komory przedniej oka; ○ procedury zapewniające szczelność rany; ○ podanie do worka spojówkowego 5% roztworu wodnego jodopowidonu oraz antybiotyku; ○ rozszerzenie leczenia przeciwzapalnego o preparaty z grupy kortykosteroidów. • W ramach postępowania pooperacyjnego stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> ○ dalsze podawanie do worka spojówkowego antybiotyku z grupy fluorochinolonów (przez okres: 7 - 14 dni); ○ dalsze leczenie przeciwzapalne, polegające na: <ul style="list-style-type: none"> ▪ kontynuowaniu miejscowego podawania leku z grupy NLPZ zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania przez okres co najmniej 4 tygodni po zabiegu operacyjnym; ▪ stosowaniu miejscowo kortykosteroidu przez okres 2-4 tygodni; ▪ stosowaniu kortykosteroidów do stosowania ogólnoustrojowego zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania (chorzy z grupy podwyższonego ryzyka okołoperacyjnego, np. z nawrotowym zapaleniem błony naczyniowej); ○ czasami podaje się miejscowo mydriatyk o krótkim okresie działania przez okres kilku dni po zabiegu operacyjnym; 	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	○ wizyty kontrolne według schematu uzależnionego od stanu chorego.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich wytycznych [38]

4. Interwencja – nepafenak

Charakterystyka nepafenaku została wykonana w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego - Nevanac®* [10].

Produkt leczniczy Nevanac® został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską na terenie całej Unii Europejskiej dnia 11 grudnia 2007 roku. Natomiast 17 listopada 2011 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) zatwierdził dodatkowe wskazanie dla nepafenaku, analizowane w niniejszym raporcie: „*Zmniejszanie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegami chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą*” [13]. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Alcon Laboratories (UK) Ltd. Nevanac® dostępny jest w postaci kropli do oczu („jednorodnej zawiesiny koloru jasnożółtego do jasnopomarańczowego o pH ok. 7,4”) w dawce 1 mg nepafenaku na 1 ml zawiesiny [10].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) nepafenak należy do grupy farmakoterapeutycznej: narządy wzroku i słuchu; leki oftalmologiczne; leki przeciwzapalne; niesteroidowe leki przeciwzapalne; nepafenak; kod ATC: S 01 B C 10 [25].

4.1. Działanie leku

„Nepafenak jest prekursorowym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym. Po podaniu miejscowym do oka nepafenak przenika przez rogówkę i jest przekształcany przez hydrolazę obecną w tkance oka w amfenak, niesteroidowy lek przeciwzapalny. Amfenak hamuje działanie syntazy H prostaglandyn (cyklooksygenazy), enzymu koniecznego do wytwarzania prostaglandyn. Proces hydrolitycznego przekształcenia nepafenaku przebiega głównie w siatkówce/naczyniówce, a następnie w tęczęwce/ciele rzęskowym i w rogówce, proporcjonalnie do stopnia unaczynienia tkanki” [10].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Nevanac[®] jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- zmniejszanie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę;
- zapobieganie i leczenie bólu pooperacyjnego i stanu zapalnego związanego z chirurgicznym usuwaniem zaćmy [10].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Poniżej opisano jedynie dawkowanie i sposób przyjmowania dla nepafenaku stosowanego w badanej populacji docelowej, czyli dla wskazania: „zmniejszanie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą”.

Dawkowanie dla dorosłych chorych, w tym pacjentów w podeszłym wieku, na cukrzycę:

- podaje się 1 kroplę produktu leczniczego NEVANAC[®] do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 3 razy dziennie, zaczynając od 1. dnia przed zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy, kontynuując podawanie w dniu zabiegu i do 60 dni po operacji – zgodnie z zaleceniem lekarza. Dodatkowo na 30 do 120 min. przed zabiegiem podaje się dodatkową kroplę produktu.

Należy poinformować pacjenta o konieczności dokładnego wstrząśnięcia butelką przed użyciem oraz o konieczności zachowania ostrożności przy stosowaniu leku (aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu). W tym też celu pacjent powinien zamykać dokładnie butelkę, gdy nie jest używana.

W przypadku stosowania przez chorego innych leków podawanych do oczu, należy zastosować 5 min. przerwę pomiędzy aplikacjami [10].

4.4. Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem nepafenaku zostały opisane w części dotyczącej uzupełniającej oceny bezpieczeństwa ocenianej interwencji w rozdziale: 7.11.2.2.

5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [40] należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Populację docelową dla nepafenaku stanowią chorzy na cukrzycę zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, u których występuje zwiększone ryzyko obrzęku płamki. Dlatego też w wyborze komparatorów uwzględniono leki stosowane w tym samym wskazaniu.

Na podstawie zagranicznych wytycznych (wytyczne: AAO z 2011 roku, RCOPHTH z 2010 roku, AOA z 2010 roku) stwierdzono, że w zapobieganiu obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W żadnym z dokumentów nie wskazano jednak konkretnych substancji czynnych z tej grupy leków, które powinny być stosowane w analizowanym wskazaniu. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego z 2012 roku nie wskazują jaki rodzaj terapii powinien być stosowany w celu zapobiegania wstąpieniu obrzęku płamki u chorych po zabiegu usunięcia zaćmy. Podano jedynie informację, iż w celu profilaktyki rozwoju stanu zapalnego oraz infekcji mogących wystąpić po zabiegu usunięcia zaćmy, wytyczne te zalecają podawanie, przed oraz w dniu zabiegu, leków z grupy NLPZ i antybiotyków z grupy

fluorochinolonów. Dodatkowo, począwszy od dnia zabiegu, wytyczne PTO rekomendują rozszerzenie leczenia przeciwzapalnego o preparaty z grupy kortykosteroidów (przez okres 2-4 tyg.).

W Polsce zarejestrowanych jest 5 niesteroidowych leków przeciwzapalnych w postaci kropli do oczu: diklofenak, bromfenak, ketorolak, pranoprofen oraz indometacyna [35]. Jednakże, według danych sprzedażowych IMS *Health Polska* otrzymanych od Zamawiającego, stosowane są tylko 4 spośród nich: diklofenak, bromfenak, ketorolak (lek stosowany od stycznia 2013 r.) oraz indometacyna.

Zarejestrowane wskazanie dla diklofenaku obejmuje zapobieganie występowaniu obrzęku płamki po zabiegu usunięcia zaćmy (jest to wskazanie szersze niż wskazanie nepafenaku, które dotyczy wyłącznie chorych na cukrzycę). Wskazanie pozostałych stosowanych leków nie obejmuje zapobiegania występowaniu obrzęku płamki. Bromfenak wskazany jest natomiast w leczeniu pooperacyjnego zapalenia gałki ocznej po zabiegu usunięcia zaćmy. Ketorolak jest wskazany w profilaktyce i leczeniu zapalenia w obrębie gałki ocznej po operacjach chirurgicznego usunięcia zaćmy. Indometacyna jest natomiast wskazana w przeciwdziałaniu zwężenia źrenicy, a także jako środek przeciwzapalny po zabiegach usunięcia zaćmy i po operacjach na przednim odcinku oka; w leczeniu bólu po keratektomii fotorefrakcyjnej w pierwszych dniach po operacji [6, 7, 8, 9, 11].

Kortykosteroidy stosowane miejscowo nie są komparatorami dla nepafenaku, ze względu na fakt, iż żaden z produktów leczniczych oznaczonych kodem ATC: S01BA (leki oftalmologiczne, leki przeciwzapalne, kortykosteroidy) dostępnych w Polsce, nie jest zarejestrowany w zapobieganiu obrzękowi płamki u chorych po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy.

W związku z powyższym zasadnym wydaje się być ograniczenie wyboru komparatorów wyłącznie do diklofenaku, jako że tylko on ma zarejestrowane wskazanie w zapobieganiu występowaniu obrzęku płamki po zabiegu usunięcia zaćmy, co odpowiada analizowanemu wskazaniu dla nepafenaku.

Ponadto, diklofenak jako jedyny jest refundowany, a porównanie z opcjonalną technologią refundowaną pozwala na spełnienie minimalnych wymagań odnośnie

analiz HTA określonych w *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku*.

Spośród pozostałych niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych w Polsce, żaden nie ma wskazania w zapobieganiu obrzękowi płamki u chorych zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy. W związku z tym w przypadku braku możliwości porównania nepafenaku względem diklofenaku uzasadnionym wydaje się porównanie z niestosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, co w pewnym stopniu może odzwierciedlać naturalny przebieg choroby (brak profilaktyki obrzęku płamki).

Na podstawie powyższej analizy stwierdzono, że komparatorem dla nepafenaku w zdefiniowanej populacji docelowej (zapobieganie obrzękowi płamki u chorych na cukrzycę zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy) jest:

- **diklofenak.**

W sytuacji, gdy porównanie z diklofenakiem nie będzie możliwe, komparatorem dla nepafenaku będzie brak stosowania leków przeciwzapalnych.

5.1. Komparator – diklofenak

Charakterystyka 0,1% roztworu diklofenaku sodu. została wykonana, w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Naclof[®]* [8].

Produkt leczniczy Naclof[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 17.05.1999 roku. Dwukrotnie uzyskiwał on przedłużenia dopuszczenia do obrotu (06.08.2004 roku oraz 05.08.2008 roku). Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Laboratoires Thea. Naclof[®] dostępny jest w postaci kropli do oczu – 0,1% roztworu diklofenaku sodu (w dawce 1mg/ml) [8].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) diklofenak sodu należy do grupy farmakoterapeutycznej: narządy wzroku i słuchu; leki oftalmologiczne; leki przeciwzapalne; niesteroidowe leki przeciwzapalne diclofenac; kod ATC: S 01 B C 03 [26].

5.1.1. Działanie leku

Diklofenak sodu, jest to niesteroidowy lek przeciwzapalny, wykazujący również właściwości przeciwbólowe. Mechanizm działania produktu leczniczego polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn (mediatorów stanu zapalnego) [8].

5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

0,1% roztwór diklofenaku sodu jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- „profilaktyka torbielowatego obrzęku płamki po operacji zaćmy z implantacją soczewki”;
- pooperacyjne stany zapalne po operacji zaćmy i innych zabiegach chirurgicznych;
- pourazowe stany zapalne w przypadku urazów bez perforacji gałki ocznej;
- hamowanie zwężenia źrenicy w czasie operacji zaćmy;
- przeciwdziałanie objawom bólu i światłowstrętowi” [8].

5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Poniżej został przedstawionych schemat dawkowania oraz sposób podania tylko dla wskazania profilaktyka torbielowatego obrzęku płamki po operacji zaćmy z implantacją soczewki.

Dawkowanie i sposób podania u chorych dorosłych w chirurgii oka i jej powikłaniach wygląda następująco:

- przed zabiegiem chirurgicznym podaje się 1 kroplę 5 razy w ciągu 3 godzin;
- po zabiegu chirurgicznym podaje się 1 kroplę 3 razy w ciągu dnia po operacji, a w kolejne dni: 1 kropla 3 do 5 razy na dobę, tak długo, jak jest to konieczne [8].

Z uwagi na jałową zawartość opakowania z kroplami, chorego powinno się pouczyć, co do prawidłowego stosowania kropli tak, aby nie doszło do wtórnego zakażenia

zawartości butelki (unikać dotknięcia końcówką zakraplacza do oka lub jego otoczenia). Ponadto, jeżeli chory stosuje więcej leków stosowanych do oka, to powinien on zachować odpowiedni odstęp (co najmniej 5 min.) pomiędzy podaniami różnych leków.

Zaleca się uciśnięcie kanalika nosowo – łzowego lub zamknięcie oczu po podaniu leku na 5 min. Zmniejsza to ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększa działanie miejscowe (poprzez zmniejszenie ogólnej absorpcji) [8].

5.1.4. Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Naclof® [8].

Tabela 6.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Naclof®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Częstość nieznana
Zaburzenia w obrębie oka	Podrażnienie oczu	Często
	Świąd oczu	Niezbyt często
	Przekrwienie oka	
	Niewyraźne widzenie	
	Punktowate zapalenie rogówki	
	Zaburzenia rogówki	
	Wrzodziejące zapalenia rogówki	Rzadko
	Przerost rogówki	
	Ścieńczenie rogówki	
	Ubytki nabłonka rogówki	
	Obrzęki rogówki	
	Zaburzenia widzenia	

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Przekrwienie spojówek	Częstość nieznana
	Alergiczne zapalenie spojówek	
	Podrażnienie powiek	
	Alergia oka	
	Obrzęki powiek	
	Świąd powiek	
	Ból oka	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zaostrzenie objawów astmy	Rzadko
	Duszność	Częstość nieznana
	Kaszel	
	Nieżył nosa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka	Częstość nieznana
	Wysypka	
	Wyprysk	
	Rumień	
	Świąd	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Naclol®* [8]

6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania komparatora (diklofenak)

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że 0,1% roztwór diklofenaku sodu w postaci kropli do oczu znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. (Część A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.* i jest finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach za odpłatnością ryczałtową [34].

Zabieg usunięcia zaćmy jest rozliczany w ramach katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Zgodnie z polskimi wytycznymi niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane są przed, w dniu oraz po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, co wskazuje, że diklofenak podawany w trakcie hospitalizacji związanej z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy rozliczany w ramach JGP. Należy jednak podkreślić, że leczenie diklofenakiem jest kontynuowane przez dłuższy czas niż okres hospitalizacji, zatem lek ten jest głównie finansowany w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*.

Do refundowanych preparatów zawierających 0,1% roztwór diklofenaku sodu należą:

- Dicloabak[®], krople do oczu, 1mg/ml;
- Difadol[®] 0,1%, krople do oczu, 1mg/ml;
- Naclof[®], krople do oczu, 1mg/ml.

Tylko dwa z powyższych produktów leczniczych (Difadol[®] i Naclof[®]) mają zarejestrowane wskazanie: „profilaktyka torbielowatego obrzęku płamki po operacji zaćmy z implantacją soczewki”, co odpowiada populacji docelowej (wskazanie szersze niż w przypadku nepafenaku, dla którego wskazanie obejmuje wyłącznie chorych na cukrzycę).

W poniższej tabeli przedstawiono produkty lecznicze zawierające 0,1% roztwór diklofenaku sodowego znajdujące się na *Wykazie leków refundowanych* wraz informacją o grupie limitowej, urzędową ceną zbytu, ceną detaliczną, wartością limitu finansowania oraz poziomem odpłatności.

Tabela 7.
Ceny refundowanych preparatów 0,1% roztworu diklofenaku sodu

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
0,1% roztwór diklofenaku sodu	Difadol, krople do oczu, 1 mg/ml	5 ml (butelka)	210.0 Niesteroidowe leki przeciwwzapalne do stosowania do oczu - diklofenak	8,64	12,34	11,47	Ryczałt
	Naclof, krople do oczu, 1 mg/ml	5 ml (butelka)		11,88	15,77	11,47	Ryczałt

Źródło: opracowanie własne na podstawie [34]

6.2. Sposób finansowania nepafenaku

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że nepafenak nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.* i nie jest refundowany ze środków publicznych [34].

Zabieg usunięcia zaćmy jest rozliczany w ramach katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Zgodnie z polskimi wytycznymi niesteroidowe leki przeciwwzapalne stosowane są przed, w dniu oraz po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, co wskazuje, że nepafenak podawany w trakcie hospitalizacji związanej z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy rozliczany w ramach JGP. Należy jednak podkreślić, że leczenie nepafenakiem jest kontynuowane przez dłuższy czas niż okres hospitalizacji, zatem w tym czasie nie jest finansowane ze środków publicznych.

Celem raportu HTA będzie określenie zasadności finansowania ze środków publicznych nepafenaku we wskazaniu: zmniejszenie ryzyka wystąpienia obrzęku płamki związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę.

Na podstawie informacji dotyczących finansowania komparatora uznano, iż najbardziej możliwym będzie finansowanie nepafenaku w sposób analogiczny do komparatora tj. umieszczenie go na *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*.

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

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

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB).

Przeszukano również odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MM, KD). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AG) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 7.3.2, 7.4.2, 7.5.2.

7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano czułą strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się jedynie do interwencji badanej (nepafenak, Nevanac). W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez nich dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.4.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano opracowania wtórne (przeglądy systematyczne⁴ z metaanalizą lub bez niej) spełniające kryteria populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [40]), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na cukrzycę zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy;
- **interwencja:** nepafenak (NEP) 0,1% (krople do oczu), dawkowanie zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Nevanac[®]* [10];
- **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne⁵ z metaanalizą lub bez niej) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy bez cukrzycy;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **metodyka:** opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 288 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

⁴ przeglądy spełniające kryteria Cook'a [20]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

⁵ przeglądy spełniające kryteria Cook'a [20]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

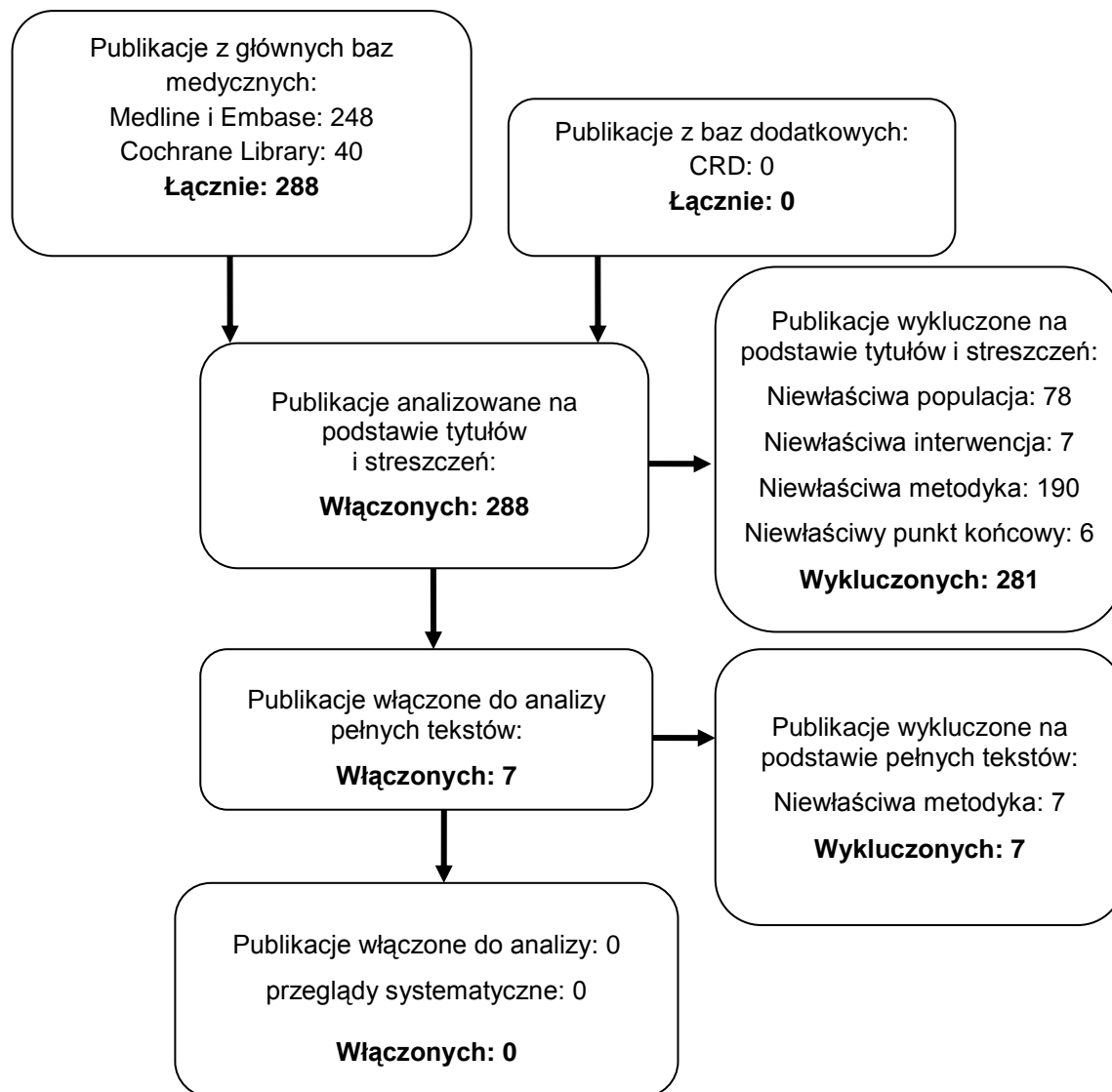
Dodatkowo przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której nie odnaleziono publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w podrozdziale 7.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*). Ze względu na to, że nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia, zdecydowano, że analiza zostanie wykonana w oparciu o wyniki badań pierwotnych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap dla porównania bezpośredniego



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [39]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne (porównanie bezpośrednie)

7.4.1. Strategia wyszukiwania

W czasie przeglądu badań pierwotnych dla porównania bezpośredniego zastosowano taką samą strategię wyszukiwania w bazach głównych, jak w I etapie (rozdział 7.3.) Było to możliwe dzięki czulej strategii (zawierającej jedynie słowa kluczowe odnoszące się do badanej interwencji) oraz braku zastosowania ograniczeń dotyczących metodyki. Celem strategii było odnalezienie zarówno opracowań wtórnych, jak i pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwy substancji czynnej oraz handlowej interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla nepafenaku zatem również zastosowano czułą strategię odnoszącą się jedynie do nazw substancji czynnej i handlowej interwencji badanej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem oraz z dowolnym komparatorem (badania, które mogą zostać wykorzystane do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań dla bezpośredniego porównania nepafenaku względem komparatora).

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.4.

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na cukrzycę zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy⁶;
- **interwencja:** nepafenak 0,1% (krople do oczu)⁷, dawkowanie zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Nevanac[®]* [10];
- **komparator⁸:**
 - **diklofenak** 0,1% (krople do oczu), dawkowanie zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Naclor[®]* [8];
 - **dowolny:**
 - w przypadku braku badań porównujących bezpośrednio interwencję z diklofenakiem, włączano badania, w których porównywano nepafenak z dowolnym komparatorem, na podstawie których możliwe będzie wykonanie porównania pośredniego;
 - w przypadku braku możliwości wykonania porównania pośredniego, włączano badania, w których porównywano nepafenak względem niestosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych;

⁶Włączane będą również badania dla szerszej populacji (chorzy na cukrzycę i chorzy bez cukrzycy), które mogą zostać uwzględnione w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa

⁷Nie będą wykluczane badania, w których oprócz nepafenaku stosowano dodatkowe leki takie jak: steroidy, antybiotyki, które stanowią standardowe postępowanie kliniczne u chorych po zabiegu usunięcia zaćmy

⁸Nie będą wykluczane badania, w których oprócz komparatora stosowano dodatkowe leki takie jak: steroidy, antybiotyki, które stanowią standardowe postępowanie kliniczne u chorych po zabiegu usunięcia zaćmy

- **brak** w przypadku badań jednoramiennych włączanych do uzupełniającej oceny bezpieczeństwa;
- **punkty końcowe**⁹: wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. całkowita objętość płamki, występowanie obrzęku płamki oraz profil bezpieczeństwa;
- **metodyka**: badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji¹⁰) oraz badania wieloramienne, z których istniała możliwość włączenia pojedynczych ramion do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia choroby na jaskrę;
- **interwencja**: inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator**: inny niż wyżej wymieniony – kryterium tylko dla bezpośredniego porównania nepafenaku względem komparatorów, dla badań jednoramiennych oraz badań do porównania pośredniego komparator nie był powodem wykluczenia;
- **punkty końcowe**: nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;

⁹ W analizie zostaną uwzględnione punkty końcowe w sposób bezpośredni związane z występowaniem obrzęku płamki po operacji zaćmy (np. obrzęk płamki). Nie będą uwzględniane dane dotyczące innych parametrów odnoszących się do stanu zapalnego oraz oceny bólu, ze względu na fakt, iż są to efekty zdrowotne będące kluczowymi dla drugiego wskazania, które nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy

¹⁰ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

- **metodyka:** opracowania wtórne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 288 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, w której odnaleziono 25 publikacji;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono 86 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 7 publikacji:

- *Singh 2012* [56];
- *Singh 2012* (publikacja NCT00782717) [58];
- *Cervantes-Coste 2009* [53];
- *Wolf 2007* [57];
- *Miyake 2011* [55];
- *Mathys 2010* [54];
- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Nevanac[®]* [10].

Ponadto, jedna publikacja została dostarczona przez Zamawiającego:

- okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa produktu Nevanac[®] (PSUR, ang. *periodic safety update report*) [2].

W populacji chorych na cukrzycę włączono dwa badania eksperymentalne *Singh 2012* [56] oraz *Cervantes-Coste 2009* [53], w których porównano nepafenak z brakiem NLPZ (naturalnym przebiegiem choroby). Pierwsze z nich wykorzystano

w analizie skuteczności i bezpieczeństwa nepafenaku, z kolei drugie z nich jedynie do oceny skuteczności (jedynie dla punktów końcowych dotyczących skuteczności wyodrębniono dane dla populacji chorych na cukrzycę).

W celu uzupełnienia danych dotyczących bezpieczeństwa włączono również badania w szerszej populacji (chorzy na cukrzycę albo chorzy bez cukrzycy). Uwzględniono dane z badań eksperymentalnych *Cervantes-Coste 2009* [53] oraz *Mathys 2010* [54], z badania obserwacyjnego *Wolf 2007* [57]. W badaniach tych porównywano nepafenak z brakiem NLPZ. Ponadto uwzględniono także dane z badania eksperymentalnego *Miyake 2011* [55] – jedynie z ramienia, w którym stosowano nepafenak.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 publikacje opisujące badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy. Jedno z badań zostało zakończone, opublikowane i włączone do niniejszej analizy (publikacja *Singh 2012*), jednak uwzględniono również dane zamieszczone na stronie internetowej *clinicaltrials.gov* (publikacja *NCT00782717* [58]), ponieważ uwzględniały one więcej wyników dotyczących bezpieczeństwa niż publikacja *Singh 2012* [56]). Drugie odnalezione badanie zostało zakończone z powodu problemów związanych z rekrutacją chorych. Jego opis przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.1.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo nepafenaku z diklofenakiem. W związku z tym, zostanie przeprowadzony III etap przeglądu mający na celu porównanie pośrednie diklofenaku i nepafenaku przez wspólną referencję. W przypadku braku możliwości wykonania porównania pośredniego, analiza będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki badań porównujących nepafenak względem braku NLPZ (selekcja takich badań, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia, była możliwa już na etapie II).

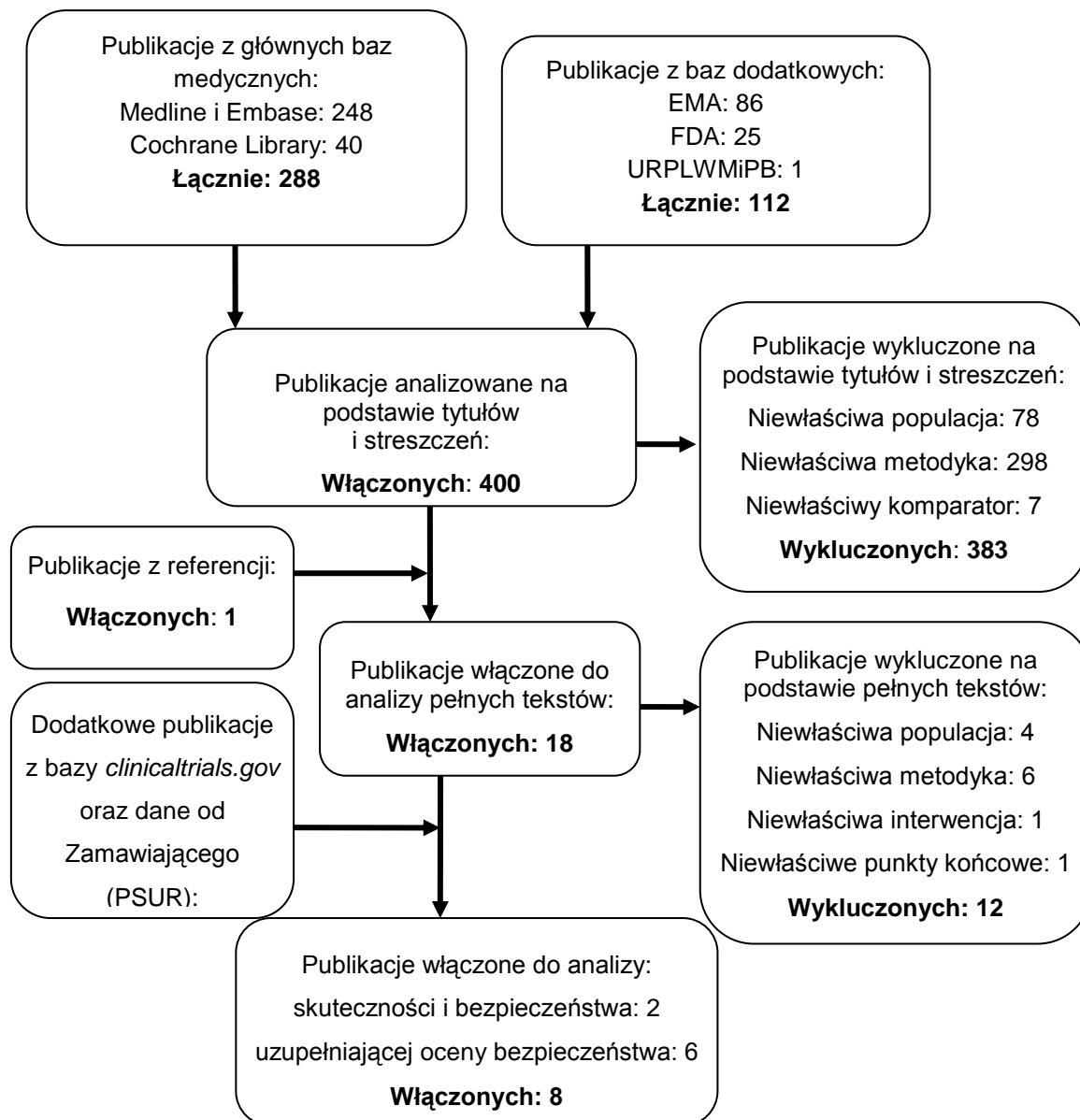
Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

W wyniku przeszukania publikacji na stronie EMA odnaleziono *Charakterystykę Produktu Leczniczego Nevanac[®]*, z której dane uwzględniono w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa. Nie odnaleziono publikacji na stronach FDA i URPLWMIPB, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej. Od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa produktu Nevanac[®] (PSUR).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [39]

7.5. III etap przeglądu – badania pierwotne (porównanie pośrednie)

W związku z faktem, że nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio nepafenak z diklofenakiem, zdecydowano o konieczności wykonania porównania pośredniego przez wspólną referencję. W populacji docelowej (chorzy na cukrzycę) odnaleziono dwa badania: *Singh 2012* [56] i *Cervantes-Coste 2009* [53], w których porównywano nepafenak z brakiem NLPZ. W badaniu *Cervantes-Coste 2009* grupa badana stosowała nepafenak wraz z tobramycyną i deksametazonem, natomiast grupa kontrolna jedynie tobramycynę i deksametazon, dlatego grupę kontrolną potraktowano jako brak NLPZ. W związku z powyższym wspólną referencję dla nepafenaku i diklofenaku może stanowić brak terapii przy zastosowaniu NLPZ.

7.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do: populacji docelowej (zaćma, obrzęk płamki), interwencji do porównania pośredniego (diklofenak) oraz wspólnej referencji dla porównania pośredniego diklofenaku oraz nepafenaku (placebo, podłoże oraz tobramycyna i deksametazon¹¹). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. Zgodnie z wytycznymi AOTM, zastosowano ograniczenie, dzięki któremu wyszukiwano jedynie badania randomizowane. W bazie Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań randomizowanych porównujących diklofenak z brakiem NLPZ.

¹¹Schemat umieszczono w słowach kluczowych, ponieważ w badaniu *Cervantes-Coste 2009* [53] zastosowano następujące leczenie: NEP + tobramycyna i deksametazon vs. tobramycyna i deksametazon

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć jedynie badania randomizowane na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.3.

7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na cukrzycę zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy;
- **interwencja:** diklofenak 0,1%¹², dawkowanie zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Naclor[®]* [8];
- **komparator¹³ (wspólna referencja do porównania pośredniego nepafenak vs diklofenak):**
 - placebo (brak NLPZ)¹⁴;
- **punkty końcowe:** zgodne z tymi, które oceniano w badaniu *Singh 2012* lub w badaniu *Cervantes-Coste 2009*;

¹² Nie będą wykluczane badania, w których oprócz diklofenaku stosowano dodatkowe leki takie jak: steroidy, antybiotyki, które stanowią standardowe postępowanie kliniczne u chorych po zabiegu usunięcia zaćmy

¹³ Nie będą wykluczane badania, w których oprócz komparatora stosowano dodatkowe leki takie jak: steroidy, antybiotyki, które stanowią standardowe postępowanie kliniczne u chorych po zabiegu usunięcia zaćmy

¹⁴ Włączano także badania, w których stosowano diklofenak w skojarzeniu z deksametazonem i tobramycyną w porównaniu z deksametazonem w skojarzeniu z tobramycyną. Badania takie odpowiadałyby porównaniu w badaniu *Cervantes-Coste 2009* [53].

- **metodyka:** badania randomizowane z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy bez cukrzycy, chorzy z jaskrą;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** inny niż wyżej wymieniony;
- **punkty końcowe:** inne niż oceniane w badaniach *Singh 2012* lub *Cervantes-Coste 2009* itp.;
- **metodyka:** opracowania wtórne, badania nierandomizowane, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

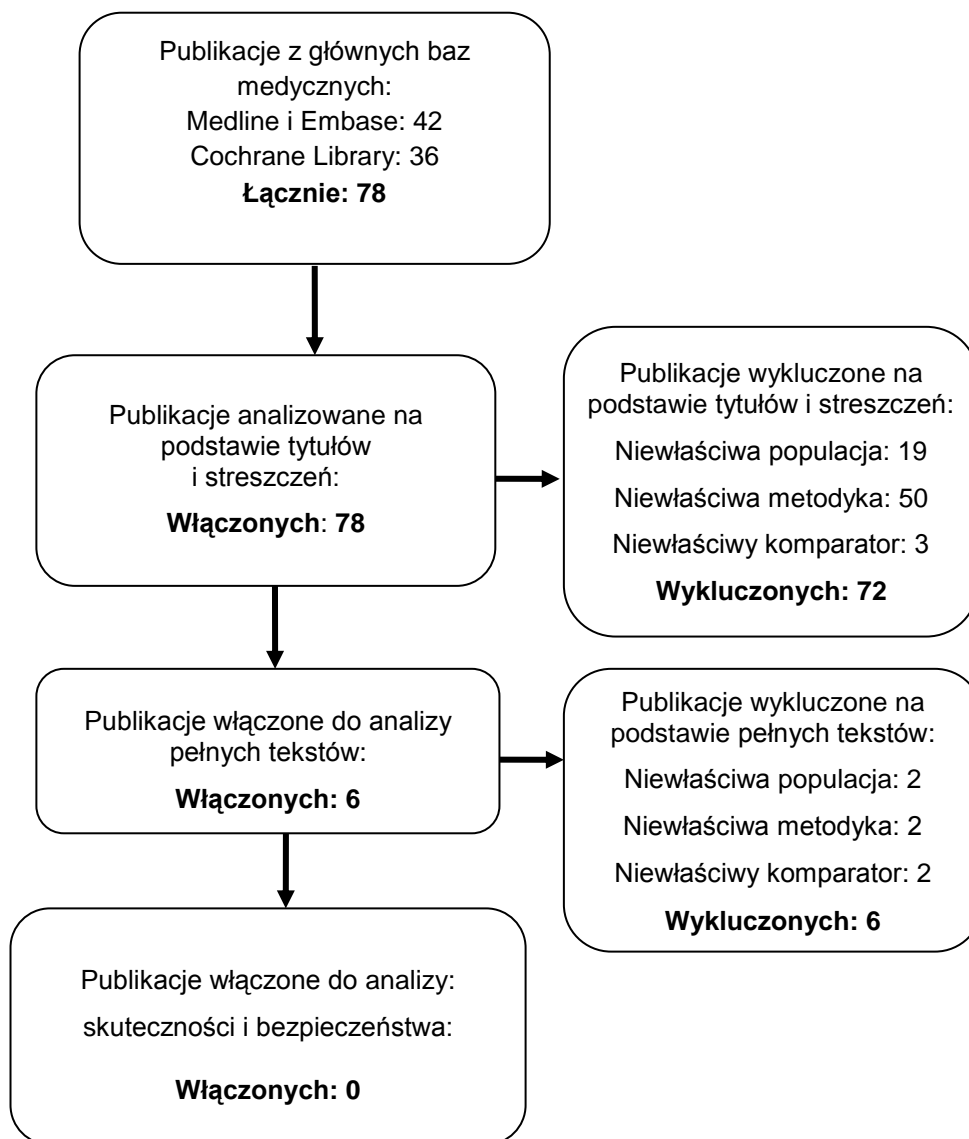
7.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 78 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji. Porównanie pośrednie nepafenaku z diklofenakiem nie jest więc możliwe w związku z czym zdecydowano o wykonaniu porównania nepafenaku z brakiem NLPZ (naturalnym przebiegiem choroby).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [39]

7.6. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [22]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [47]. W załączniku 11.6 przedstawiono wzory skali (Tabela 46, Tabela 48).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [15] (Tabela 49).

7.7. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania nepafenaku względem braku NLPZ porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie obrzęku płamki) obliczano iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) oraz 95% przedział ufności. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. całkowita objętość płamki) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

W publikacjach dotyczących badań klinicznych często przedstawiane są jedynie wartości median, brakuje natomiast wartości średnich. W takich sytuacjach, aby wyliczyć wartości średnie niezbędne są szczegółowe dane dotyczące poszczególnych wyników dla każdego badanego chorego z osobna. Jednak takie dane są zwykle niedostępne. W związku z tym, w takich sytuacjach, jako najlepszy estymator średniej w analizie przyjęto wartość mediany i obliczano MD jako różnice median.

Parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) obliczano dla wszystkich dychotomicznych punktów końcowych niezależnie od tego, czy parametr względny OR był istotny statystycznie. Z kolei parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego).

Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik OR. Brak statystycznie istotnych różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika OR zawierał wartość 1. W przypadku, kiedy wartość parametru OR była istotna statystycznie a jednocześnie wykazano brak różnic pomiędzy grupami dla parametru RD, wynik traktowano jako nieistotny statystycznie. W sytuacji, gdy wartość parametru OR nie była istotna statystycznie, a jednocześnie wartość parametru RD wskazywała na znamiennej statystycznie różnicę, wynik uznawano za istotny statystycznie.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 8.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
----------	---------------	---------------

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Liczony bez względu na to, czy parametr OR był istotny statystycznie	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD były istotne statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD były istotne statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

7.8. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy klinicznej włączono łącznie 5 badań (6 publikacji):

- badanie *Singh 2012* wraz z publikacją *NCT0078271* [56, 58];
- badanie *Cervantes-Coste 2009* [53];
- badanie *Mathys 2010* [54];
- badanie *Wolf 2007* [57];
- badanie *Miyake 2011* [55].

Badaniem stanowiącym podstawę niniejszej analizy klinicznej jest badanie eksperymentalne *Singh 2012* [56], dotyczące populacji chorych na cukrzycę. Zarówno populacja, jak i komparator odpowiadały założeniom analizy, dlatego badanie zostało uwzględnione w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa. W analizie wykorzystano opublikowane badanie *Singh 2012* [56] oraz dane ze strony *www.clinicaltrials.gov*, na której również zamieszczono dane dotyczące tego badania (publikacja *NCT0078271* [58]).

Kolejnym włączonym badaniem eksperymentalnym jest *Cervantes-Coste 2009* [53]. Badanie dotyczyło chorych na cukrzycę i bez cukrzycy. Wyniki dotyczące skuteczności nepafenaku przedstawiono oddzielnie dla tych grup chorych, dlatego zdecydowano, że zostaną one włączone do oceny skuteczności. Z kolei dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowano w sposób zbiorczy (zarówno dla chorych na cukrzycę, jak i bez cukrzycy), w związku z czym zostały one uwzględnione jedynie w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa.

Do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono również badanie eksperymentalne *Mathys 2010* [54]. Ze względu na fakt, iż liczba chorych na cukrzycę uczestniczących w tym badaniu nie jest znana (najprawdopodobniej nie uczestniczyli w nim chorzy na cukrzycę, ponieważ kryterium wykluczenia z badania stanowiła leczona farmakologicznie cukrzyca¹⁵), zostało ono uwzględnione wyłącznie

¹⁵ Kontaktowano się z autorami badania, w celu uzyskania informacji odnośnie liczby chorych na cukrzycę uczestniczących w badaniu, ale nie uzyskano odpowiedzi

w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa. W badaniu porównywano nepafenak względem braku NLPZ, jednak nie podano informacji odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej.

Ponadto, do analizy włączono badanie obserwacyjne *Wolf 2007* [57], jednak ze względu na niewielki odsetek (około 17%) chorych na cukrzycę uczestniczących w badaniu, wyniki uwzględniono jedynie w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa. Uwzględniono dane dla obu ramion, ponieważ komparator był zgodny z wcześniej założonym.

W uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa wykorzystano również badanie eksperymentalne *Miyake 2011* [55]. W badaniu tym uczestniczyło 5¹⁶ chorych na cukrzycę, a komparator nie był zgodny z wcześniej założonym, w związku z powyższym w analizie uwzględniono jedynie wyniki dla jednego ramienia (grupy badanej leczonej nepafenakiem).

Poniżej zamieszczono szczegółowe opisy włączonych do analizy badań.

Badanie eksperymentalne w populacji chorych na cukrzycę (ocena skuteczności i bezpieczeństwa)

Badanie *Singh 2012* [56] jest badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie zaklasyfikowano do kategorii IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badania oceniono przy użyciu skali Jadad na 3 z możliwych do uzyskania 5 punktów. Okres obserwacji był równy okresowi leczenia i wynosił maksymalnie 90 dni (co stanowiło jednocześnie najdłuższy okres leczenia/obserwacji wśród włączonych do analizy badań). W badaniu wzięli udział dorośli chorzy wymagający chirurgicznego usunięcia zaćmy. Jednym z kryteriów włączenia była zdiagnozowana cukrzyca, w związku z czym populacja w badaniu w pełni odpowiada populacji założonej w analizie. Liczebność populacji,

¹⁶ Informacja potwierdzona u autora badania

w porównaniu do pozostałych badań włączonych do analizy, była stosunkowo wysoka – do grupy badanej włączono 125 chorych, do grupy kontrolnej 126 chorych. Stosowaną interwencję stanowił nepafenak 0,1% (krople do oczu) podawany 3 razy na dobę od dnia poprzedzającego dzień zabiegu usunięcia zaćmy. W grupie kontrolnej chorzy otrzymywali podłoże kropli z nepafenakiem. Dodatkowo zastosowano terapię wspomagającą składającą się z kropli do oczu zawierających octan prednizolonu, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

Badanie eksperymentalne w populacji chorych na cukrzycę (ocena skuteczności) i w populacji ogólnej (uzupełniająca ocena bezpieczeństwa)

Badanie *Cervantes-Coste 2009* [53] jest badaniem randomizowanym, pojedynczo zaślepionym, jednośrodkowym, zaklasyfikowanym do kategorii IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Zgodnie ze skalą Jadad badanie otrzymało ocenę 2 na 5 możliwych do uzyskania punktów. Okres obserwacji był równy okresowi leczenia i wynosił 6 tygodni. Populację stanowili chorzy powyżej 40. r.ż., u których zaplanowano zabieg chirurgicznego usunięcia zaćmy. W badaniu uczestniczyli zarówno chorzy na cukrzycę jak również chorzy, u których nie zdiagnozowano tej choroby. Liczebność populacji w obu grupach była niewielka (30 chorych w grupie), przy czym chorzy na cukrzycę stanowili w grupie badanej i kontrolnej odpowiednio 16,7% i 23,3%. W grupie badanej u chorych stosowano nepafenak (0,1% krople do oczu) oraz tobramycynę i deksametazon natomiast w grupie kontrolnej nie stosowano nepafenaku i chorzy przyjmowali jedynie tobramycynę i deksametazon. W obu grupach w celu rozszerzenia źrenicy zastosowano tropikamid i fenylferynę.

Badanie eksperymentalne w populacji ogólnej (uzupełniająca ocena bezpieczeństwa)

W analizie uwzględniono również badanie *Mathys 2010* [54]. Jest to badanie randomizowane, otwarte, jednośrodkowe. Zakwalifikowano je do kategorii IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Jego jakość oceniono na 3 spośród 5 punktów możliwych do uzyskania w skali Jadad. Okres

obserwacji w badaniu wynosił około 70 dni. Do badania włączano chorych, u których planowano wykonanie zabiegu usunięcia zaćmy. Łącznie w badaniu uczestniczyło 79 chorych. W grupie badanej u chorych stosowano nepafenak 3 razy na dobę oraz moksyflokscynę i prednizolon natomiast w grupie kontrolnej stosowano tylko moksyflokscynę i prednizolon. W obu grupach przed operacją zastosowano nepafenak w niskim stężeniu (0,01%) w celu utrzymania rozszerzenia źrenicy.

Badanie obserwacyjne w populacji ogólnej (uzupełniająca ocena bezpieczeństwa)

Kolejne włączone badanie – *Wolf 2007* [57] (obserwacyjne, retrospektywne, jednoośrodkowe) zaklasyfikowano do kategorii IIID zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii. W skali NOS otrzymało trzy punkty za dobór próby i po dwa punkty za porównywalność oraz punkt końcowy. Okres obserwacji, równy okresowi leczenia, wynosił 1 miesiąc. W badaniu wzięli udział chorzy, u których zaplanowano zabieg chirurgicznego usunięcia zaćmy. Do grup badanej i kontrolnej włączono odpowiednio 210 i 240 chorych, co jednocześnie stanowiło najliczniejszą populację spośród włączonych do analizy badań. W grupie badanej stosowano nepafenak (0,1% krople do oczu) podawany 3 razy na dobę oraz prednizolon. W grupie kontrolnej stosowano natomiast wyłącznie prednizolon.

Badanie eksperymentalne w populacji ogólnej – dane z jednego ramienia (uzupełniająca ocena bezpieczeństwa)

Badania *Miyake 2011* [55] jest badaniem randomizowanym podwójnie zaślepionym, jednoośrodkowym. Badanie to zakwalifikowano do kategorii IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). W skali Jadad badanie otrzymało 4 punkty na 5 możliwych do uzyskania. Okres obserwacji (okres leczenia) wynosił 5 tygodni (35 dni) od zabiegu usunięcia zaćmy. W badaniu udział wzięli chorzy z zaplanowanym zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy. Jak określono wcześniej, w analizie wykorzystano jedynie wyniki grupy leczonej nepafenakiem (liczba chorych wynosiła 30).

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 11.5).

Tabela 9.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (Nepafenak)	Komparator (Brak NLPZ)
Badanie eksperymentalne w populacji chorych na cukrzycę (ocena skuteczności i bezpieczeństwa)							
Singh 2012 [56]	RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, przeprowadzone w grupach równoległych, IIA, <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	Okres obserwacji jest równy okresowi leczenia chorego wynosił maksymalnie 90 dni lub krócej, jeżeli pacjent wcześniej zakończył badanie. Nie podano średniego okresu obserwacji.	Dorośli (od 18. r.ż.) na cukrzycę (typu 1 lub 2), wymagający operacyjnego usunięcia zaćmy, z wszczepieniem wewnątrzgałkowej soczewki tylnokomorowej. Co najmniej 50% wszystkich chorych włączonych do badania musiało mieć nieproliferacyjną retinopatię cukrzycową umiarkowaną do ciężkiej (zgodnie ze skalą <i>International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale</i>)	Grupa badana: N=125 Grupa kontrolna: N=126	<p><u>Nepafenak (0,1% krople do oczu)</u> Dawkowanie: 1 kropla 3x / dobę do badanego oka, począwszy od dnia poprzedzającego operację (dzień -1), w dniu operacji (dzień 0) oraz przez 90 dni¹⁷ po operacji. W dniu operacji personel medyczny podał 1 dodatkową kroplę do oka każdego chorego na 30-120 min. przed zabiegiem, pacjent samodzielnie aplikował sobie krople z nepafenakiem w pozostałe dni</p>	<p><u>Podłoże (kropki z nepafenakiem)</u>, Dawkowanie: 1 kropla 3x / dobę do badanego oka, począwszy od dnia poprzedzającego operację (dzień -1), w dniu operacji (dzień 0) oraz przez 90 dni po operacji. W dniu operacji personel medyczny podał 1 dodatkową kroplę do oka każdego chorego na 30-120 min. przed zabiegiem.</p>
						<p>Leczenie wspomagające krople do oczu (zawiesina zawierająca octan prednizolonu) do badanego oka 4x / dobę przez 2 tygodnie po operacji lub dłużej, jeśli było to konieczne, w celu leczenia zapalenia przedniej części oka</p>	

¹⁷ W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Nevanac®* zaleca się stosowanie nepafenaku, do 60 dni po zabiegu usunięcia zaćmy, w badaniu wyniki przedstawiano dla maksymalnego okresu obserwacji wynoszącego 90 dni jak również analizowano wyniki po 7, 14, 30 i 60 dniach od zabiegu

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (Nepafenak)	Komparator (Brak NLPZ)
Badanie eksperymentalne w populacji chorych na cukrzycę (ocena skuteczności) i w populacji ogólnej (uzupełniająca ocena bezpieczeństwa)							
Cervantes-Coste 2009 [53]	RCT, pojedynczo zaślepione, jednoośrodkowe; przeprowadzone w grupach równoległych IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 2/5	Okres obserwacji równy okresowi leczenia wynosił 6 tygodni (42 dni).	Dorośli (w wieku minimum 40 lat), ze zdiagnozowaną zaćmą starczą lub metaboliczną zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, przy użyciu fakoemulsyfikacji i implantacji sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej (IOL) do wnętrza worka soczewki. W badaniu uczestniczyli zarówno chorzy na cukrzycę jak również chorzy bez cukrzycy.	Grupa badana: N=30 (5 chorych z cukrzycą) Grupa kontrolna: N=30 (7 chorych z cukrzycą)	<u>Nepafenak (0,1% krople do oczu)</u> Dawkowanie: 1 kropla 3x/dobę poczynając od dnia poprzedzającego zabieg usunięcia zaćmy i kontynuując przez 6 tygodni po niej. W dniu zabiegu podawano 1 kroplę nepafenaku co 15 min. (w 4 dawkach) na 1 godz. przed zabiegiem. Po operacji: tobramycyna z deksametazonem, podawane 4x/dobę przez 10 dni po operacji.	<u>Tobramycyna z deksametazonem (krople do oczu)</u> Dawkowanie: 4x/dobę przez 10 dni po operacji
Badanie eksperymentalne (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa)							
Mathys 2010 [54]*	RCT, otwarte, jednoośrodkowe, IIA, <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	Średni okres obserwacji w grupie badanej wynosił 73,31 dni (SD 21,58, zakres 55–146) i w grupie kontrolnej 68,98 dni (SD 13,98, zakres	Chorzy z planowanym zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy. Leczona farmakologicznie cukrzyca stanowiła	Grupa badana N=39 Grupa kontrolna N=40	<u>Nepafenak (0,1% krople do oczu) plus standardowa terapia (moksyflokscyna: 0,5% krople do oczu i octan prednizolonu: 1,0% krople do oczu)</u> Dawkowanie:	<u>Standardowa terapia: (moksyflokscyna: 0,5% krople do oczu i octan prednizolonu: 1,0% krople do oczu)</u> Dawkowanie: Przed operacją: 1 kropla 0,01%

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (Nepafenak)	Komparator (Brak NLPZ)
			50–120)	kryterium wykluczenia z badania.		<p>Przed operacją: 1 kropla 0,01% nepafenaku była podawana do badanego oka 3-krotnie w 5 min. przerwach, tuż przed zabiegiem, w celu utrzymania rozszerzenia źrenicy.</p> <p>Po zabiegu:</p> <ul style="list-style-type: none"> •nepafenak: 3x/dobę przez 1 miesiąc; •moksyflokscyna (0,5% roztwór) 4x/dobę, przez 10 dni; •octan prednizolonu (1,0% roztwór) 4x/dobę przez 1 miesiąc. 	<p>nepafenaku była podawana do badanego oka 3-krotnie w 5 min. przerwach, tuż przed zabiegiem, w celu utrzymania rozszerzenia źrenicy.</p> <p>Po zabiegu:</p> <ul style="list-style-type: none"> •moksyflokscyna (0,5% roztwór) 4x/dobę, przez 10 dni; •octan prednizolonu (1,0% roztwór) 4x/dobę przez 1 miesiąc.
Badanie obserwacyjne w populacji ogólnej (uzupełniająca ocena bezpieczeństwa)							
Wolf 2007 [57]	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoośrodkowe, IID	NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: **	Okres obserwacji równy okresowi leczenia wynosił co najmniej 1 miesiąc (30 dni)	Niepowikłany zabieg usunięcia zaćmy (fakoemulsyfikacja), z wszczepieniem sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej (IOL)	Grupa badana: N=210 Grupa kontrolna: N=240	<u>Nepafenak + prednizolon (stosowany miejscowo)</u> Dawkowanie: Nepafenak 0,1%: 1 kropla 3x/dobę przez 4 tygodnie po zabiegu. Prednizolon: 1 kropla 4x/dobę w 1. tygodniu po zabiegu, 1 kropla 3x/dobę w 2. tygodniu po zabiegu, 1 kropla 2x/dobę w 3. tygodniu po zabiegu, 1x/dobę w 4. tygodniu po zabiegu.	<u>Prednizolon (stosowany miejscowo)</u> Dawkowanie: 1 kropla 4x/dobę w 1. tygodniu po zabiegu, 1 kropla 3x/dobę w 2. tygodniu po zabiegu, 1 kropla 2x/dobę w 3. tygodniu po zabiegu, 1x/dobę w 4. tygodniu po zabiegu.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (Nepafenak)	Komparator (Brak NLPZ)
Badanie eksperymentalne w populacji ogólnej – dane z jednego ramienia (uzupełniająca ocena bezpieczeństwa)							
Miyake 2011 [55]	RCT, podwójnie zaślepione, jednośrodkowe, IIA, <i>superiority</i>	Jadad: 4/5	5 tygodni (35 dni) po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	Dorośli (powyżej 20. r.ż.), z zaplanowanym zabiegiem usunięcia zaćmy metodą fakoemulsyfikacji wraz z wszczepieniem soczewki wewnątrzgałkowej	Grupa badana: N=30	Nepafenak 0,1% krople do oczu, Dawkowanie: jedna kropla 3x/dobę przez 5 tygodni począwszy od dnia poprzedzającego zabieg. W dniu zabiegu podawano dodatkową kroplę.	Leczenie wspomagające: lewoflaksycyna, 0,5% krople do oczu, do każdego oka 5x/dobę przed zabiegiem i 3x/dobę przez 2 tygodnie od zabiegu.

* uwzględniono wyniki tylko dla analizowanej interwencji (nepafenaku), nie uwzględniano danych dla komparatora;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Singh 2012, Cervantes-Coste 2009, Mathys 2010, Wolf 2007, Miyake 2011*

7.8.1. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w zapobieganiu obrzękowi płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę oraz te, które dotyczyły profilu bezpieczeństwa badanej interwencji.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 10) oraz ich definicje (Tabela 11).

Analiza została przeprowadzona głównie w oparciu o dane dotyczące skuteczności oceniane w badaniu *Singh 2012* [56]. W badaniu tym oceniano częstość występowania obrzęku płamki, grubość centralnej części płamki, maksymalną zmianę grubości centralnej części płamki, całkowitą objętość płamki oraz jej zmianę. Ponadto poddawano ocenie najlepszą skorygowaną ostrość wzroku oraz zmianę liczby liter na tablicy ETDRS. Z kolei w badaniu *Cervantes-Coste 2009* [53] jedynymi punktami końcowymi, odnoszącymi się do skuteczności w populacji chorych na cukrzycę były wystąpienie istotnego klinicznie obrzęku płamki związanego z utratą wzroku oraz całkowita objętość płamki. Pozostałe punkty końcowe, w których oceniano skuteczność nepafenaku, oceniane w tym badaniu dotyczyły jedynie populacji ogólnej, w związku z czym nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Ocena bezpieczeństwa stosowania nepafenaku w populacji chorych na cukrzycę została wykonana na podstawie danych z badania *Singh 2012*. Dane z pozostałych włączonych do analizy badań dotyczyły populacji ogólnej i zostały wykorzystane w celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa stosowania nepafenaku.

Jeśli punkt końcowy nie był analizowany w badaniu oznaczano go w tabeli jako nieoceniany. W przypadku badań, w których wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej (chorzy na cukrzycę oraz bez cukrzycy) dla punktów końcowych dotyczących skuteczności zastosowano określenie: nie dotyczy (n/d) ponieważ dane odnośnie skuteczności nepafenaku w populacji ogólnej nie były przedmiotem niniejszej analizy.

Tabela 10.
Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy		<i>Singh 2012</i>	<i>Cervantes-Coste 2009</i>	<i>Mathys 2010</i>	<i>Wolf 2007</i>	<i>Miyake 2011</i>
Istotny klinicznie obrzęk plamki związany z utratą wzroku		Nie oceniano	Ocena po 6 tygodniach (42 dni) od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	n/d	n/d	n/d
Obrzęk plamki	Co najmniej 30-procentowe zwiększenie się grubości siatkówki w obrębie plamki w badaniu OCT w porównaniu do badania wykonanego przed zabiegiem	Oceniano po 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	n/d	n/d	n/d	n/d
	Ocena centralnej grubości plamki		n/d	n/d	n/d	n/d
	Co najmniej 30-procentowe zwiększenie się grubości centralnej części plamki, w porównaniu do stanu sprzed zabiegu usunięcia zaćmy (oceniane w OCT) – analiza w podgrupach	Oceniano po 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	n/d	n/d	n/d	n/d
Grubość centralnej części plamki mieszcząca się w granicy $\pm 10\%$ wyniku badania przed zabiegiem		Oceniano 60 i 90 dni od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	n/d	n/d	n/d	n/d
Grubość centralnej części plamki		Oceniano po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	n/d	n/d	n/d	n/d

Punkt końcowy	<i>Singh 2012</i>	<i>Cervantes-Coste 2009</i>	<i>Mathys 2010</i>	<i>Wolf 2007</i>	<i>Miyake 2011</i>
Maksymalna zmiana grubości centralnej części siatkówki [μm]	Oceniano na dowolnej wizycie w czasie trwania badania (do 90 dni od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy)	n/d	n/d	n/d	n/d
Całkowita objętość siatkówki [mm^3]	Nie oceniano	Oceniano po 14 i 42 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	n/d	n/d	n/d
Zmiana objętości siatkówki	Oceniano po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	n/d	n/d	n/d	n/d
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)	Oceniano po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	n/d	n/d	n/d	n/d
Bezwzględna zmiana BCVA	Ocena po 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	n/d	n/d	n/d	n/d
Zmiana liczby liter na tablicy EDRS	Ocena po 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	n/d	n/d	n/d	n/d
Profil bezpieczeństwa	Oceniano w czasie 90 dni od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	Oceniano w czasie 6 tygodni (42 dni) od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	Oceniano w czasie 2 miesięcy (60 dni) od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy*	Oceniano w czasie co najmniej 1 miesiąca (30 dni) od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	Oceniano w czasie 5 tygodni (35 dni) od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy

*nie podano informacji odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej

Źródło: opracowanie własne

Tabela 11
Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy

Badanie	Definicja
Istotny klinicznie obrzęk plamki związany z utratą wzroku	
Cervantes-Coste 2009	Liczba chorych, u których wystąpił obrzęk plamki, skutkujący utratą wzroku. Oceniano na podstawie całkowitej objętości plamki mierzonej w badaniu OCT.
Obrzęk plamki	
Singh 2012	Zastosowany 2 metody oceny: <ul style="list-style-type: none"> co najmniej 30-procentowe zwiększenie się grubości siatkówki w obrębie plamki w badaniu OCT w porównaniu do badania wykonanego przed zabiegiem (zastosowana definicja obrzęku plamki jest odpowiednia do określenia istotności klinicznej zmiany i jest wyższa niż 10% współczynnik zmienności (nieprecyzyjności pomiaru) związany z powtarzanymi pomiarami OCT); obrzęk plamki stwierdzany poprzez ocenę centralnej grubości plamki (ang. <i>point macular thickness</i>).
Grubość centralnej części plamki mieszcząca się w granicy $\pm 10\%$ wyniku badania przed zabiegiem	
Singh 2012	Liczba chorych, u których w badaniu po 60 i 90 dniach od zabiegu, grubość centralnej części plamki mieści się w granicy $\pm 10\%$ wyniku badania przed zabiegiem. Wyższy odsetek chorych, u których wystąpił ten efekt zdrowotny wskazuje na przewagę danej interwencji.
Grubość centralnej części plamki	
Singh 2012	Średnia grubość centralnej części plamki mierzona z pomocą badania OCT. Im mniejsza była grubość centralnej części plamki, tym lepszy był stan chorego.
Maksymalna zmiana grubości centralnej części plamki [μm]	
Singh 2012	Maksymalna zmiana grubości centralnej części plamki, mierzona w badaniu OCT na dowolnej wizycie w czasie trwania badania (do 90 dni od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy) i porównywana względem wartości z badania przed zabiegiem. Im zmiana była mniejsza, tym lepszy był stan chorego i lepiej odpowiadał on na leczenie.
Całkowita objętość plamki [mm^3]	
Cervantes-Coste 2009	Całkowita objętość plamki, mierzona w badaniu OCT. Im mniejsza całkowita objętość plamki, tym lepszy jest stan chorego.
Zmiana objętości plamki	
Singh 2012	Średnia zmiana objętości plamki mierzona w badaniu OCT. Im mniejszy był wzrost objętości plamki, tym lepszy był stan chorego.
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)	
Singh 2012	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku, oceniana za pomocą liczby liter przeczytanych na tablicy ETDRS. Im wyższy wynik tym lepsza ostrość wzroku.

Badanie	Definicja
Bezwzględna zmiana BCVA	
Singh 2012	Bezwzględna zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, mierzona 90 dnia po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy w porównaniu do wyniku z 7 dnia po zabiegu. Mierzona jest ona jako liczba liter przeczytanych na tablicy ETDRS. Im zmiana ta była większa (wyższy wynik) tym lepszy był stan chorego (ostrość wzroku).
Zmiana liczby liter na tablicy ETDRS	
Singh 2012	Oceniana jako liczba osób, u których zmiana liczby liter przeczytanych na tablicy ETDRS, mieściła się w następujących zakresach: wzrost o ponad 15 liter, wzrost o 10-14 liter, brak zmian (oceniany jako zmianę liczby przeczytanych liter od 5 do 9 liter lub ± 4 litery), zmniejszenie się o 5-9 liter, 10-14 liter, ≥ 15 liter. Wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS oznacza poprawę ostrości wzroku.

Źródło: opracowanie własne

7.8.2. Ocena homogeniczności

Odnaleziono dwa badania randomizowane (*Singh 2012* oraz *Cervantes-Coste 2009*), w których oceniano zastosowanie nepafenaku u chorych na cukrzycę. Wstępna ocena ich homogeniczności pod względem metodyki oraz ocenianych punktów końcowych pozwoliła stwierdzić, iż ze względu na zidentyfikowane różnice należy odstąpić od wykonania metaanaliz. W związku z powyższym nie przeprowadzono szczegółowej oceny homogeniczności tych badań.

7.9. Ocena skuteczności nepafenaku względem braku NLPZ

Skuteczność nepafenaku względem niestosowania NLPZ (naturalnego przebiegu choroby; braku zastosowania profilaktyki) oceniana była na podstawie badań *Singh 2012* [56] oraz *Cervantes-Coste 2009* [53]. Skuteczność została oceniona na podstawie następujących punktów końcowych:

- istotny kliniczne obrzęk plamki związany z utratą wzroku (badanie *Cervantes-Coste 2009*, ocena po 6 tygodniach od zabiegu);
- wystąpienie obrzęku plamki definiowanego jako co najmniej 30-procentowe zwiększenie się centralnej części plamki w badaniu OCT w porównaniu do badania wykonanego przed zabiegiem (badanie *Singh 2012*, ocena po 30, 60 i 90 dniach);
- wystąpienie obrzęku plamki definiowanego poprzez ocenę centralnej grubości plamki (badanie *Singh 2012*, ocena po 90 dniach);
- wystąpienie obrzęku plamki – oceny dokonano w podgrupach (badanie *Singh 2012*, ocena po 90 dniach);
- grubość centralnej części plamki mieszcząca się w granicy $\pm 10\%$ (badanie *Singh 2012*, ocena po 60 i 90 dniach);
- grubość centralnej części plamki (badanie *Singh 2012*, ocena po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach);
- maksymalna zmiana grubości centralnej części plamki (badanie *Singh 2012*, ocena od wartości wyjściowej do wartości uzyskanej na dowolnej wizycie w czasie badania);
- całkowita objętość plamki (badanie *Cervantes-Coste 2009*, ocena po 14 i 42 dniach);
- procentowa zmiana objętości plamki (badanie *Singh 2012*, ocena po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach);
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) (badanie *Singh 2012*, ocena po 7, 14, 30, 60 i 90);

- bezwzględna zmiana BCVA w porównaniu do stanu z 7 dnia od zabiegu (badanie *Singh 2012*, ocena do 90 dni po zabiegu);
- zmiana liczby liter na tablicy ETDRS (badanie *Singh 2012*, ocena po 90 dniach);

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR oraz parametr RD (bez względu na to, czy parametr OR był istotny statystycznie), a w przypadku, gdy RD był istotny statystycznie NNT lub NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. poprawa najlepszej skorygowanej ostrości wzroku), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego wystąpienie poprawy najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o co najmniej 15 liter na tablicy ETDRS parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych nepafenakiem jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej nepafenakiem niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu nepafenakiem zamiast zastosować leczenie niezawierające NLPZ, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o co najmniej 15 liter na tablicy ETDRS w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie obrzęku plamki) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego wystąpienie obrzęku plamki parametr OR wyniósł 0,26 (95% CI: 0,07; 0,94) oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej nepafenakiem stanowi 26% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 7.7.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał 0. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.9.1. Obrzęk plamki

7.9.1.1. Istotny klinicznie obrzęk plamki związany z utratą wzroku

Częstość występowania istotnego klinicznie obrzęku plamki związanego z utratą wzroku oceniano w badaniu *Cervantes-Coste 2009*. Oceny dokonano po 6 tygodniach (42 dniach) od zabiegu. Zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej, nie wystąpił istotny klinicznie obrzęk plamki związany z utratą wzroku. Ze względu na brak zdarzeń w obu grupach, parametr OR nie było możliwy do obliczenia. Obliczono natomiast parametr RD, na podstawie którego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12.

Istotny klinicznie obrzęk plamki związany z utratą wzroku – ocena po 6 tygodniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania Cervantes-Coste 2009

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Cervantes-Coste 2009	0 (0,0)	5	0 (0,0)	7	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,28; 0,28)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.9.1.2. Obrzęk plamki

Odsetek chorych, u których odnotowano co najmniej 30-procentowe zwiększenie grubości centralnej części plamki (istotny klinicznie wzrost) w badaniu OCT, był niższy w grupie chorych stosujących nepafenak w porównaniu z grupą, u której nie stosowano nepafenaku. Różnica była istotna statystycznie na korzyść nepafenaku we wszystkich analizowanych punktach pomiaru tj. po 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy. Niska wartość NNT, w szczególności dla ocen po 60 i 90 dniach od zabiegu wskazuje na dużą siłę interwencji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13.

Wystąpienie obrzęku plamki* – ocena po 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania Singh 2012

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
30 dni od zabiegu								
Singh 2012	3 (2,4)	125	11 (8,7)	126	0,26 (0,07; 0,94)	-0,06 (-0,12; -0,01)	17 (9; 100)	TAK
60 dni od zabiegu								
Singh 2012	3 (2,4)	125	19 (15,1)	126	0,14 (0,04; 0,48)	-0,13 (-0,19; -0,06)	8 (6; 17)	TAK
90 dni od zabiegu								
Singh 2012	4 (3,2)	125	21 (16,7)	126	0,17 (0,05; 0,50)	-0,13 (-0,21; -0,06)	8 (5; 17)	TAK

*definiowanego, jako co najmniej 30-procentowe zwiększenie się grubości centralnej części plamki w badaniu OCT w porównaniu do badania wykonanego przed zabiegiem

Źródło: opracowanie własne

Podobnie obrzęk plamki, definiowany poprzez ocenę centralnej grubości plamki (ang. *point macular thickness*) mierzonej po 90 dniach, również oceniany w badaniu *Singh 2012*, występował istotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej napafenak (OR=0,35, 95% CI: 0,18; 0,69). Niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę interwencji.

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 14.

Wystąpienie obrzęku plamki* – ocena po 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badanie *Singh 2012*

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Singh 2012</i>	15 (12,0)	125	35 (27,8)	126	0,35 (0,18; 0,69)	-0,16 (-0,25; -0,06)	7 (4; 17)	TAK

*definiowanego poprzez ocenę centralnej grubości plamki (ang. *point macular thickness*)

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Singh 2012* częstość występowania obrzęku plamki po 90 dniach oceniono również w podziale na podgrupy. Obrzęk plamki definiowano jako co najmniej 30-procentowe zwiększenie grubości centralnej części plamki, w porównaniu do stanu sprzed zabiegu w badaniu OCT. Obrzęk plamki występował istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną w następujących podgrupach chorych: dorośli, osoby starsze, mężczyźni, kobiety, grupa etniczna inna niż Latynosi oraz u chorych z umiarkowaną NPDR. W pozostałych podgrupach obrzęk plamki również występował częściej w grupie kontrolnej, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15.

Wystąpienie obrzęku plamki*– ocena po 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy w podziale na podgrupy na podstawie badania *Singh 2012*

Podgrupa	Nepafenak		Brak NLPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Grupa wiekowa								
Dorośli	0 (0,0)	46	8 (14,8)	54	0,14 (0,03; 0,58)	-0,15 (-0,25; -0,05)	7 (4; 20)	TAK
Osoby starsze	4 (5,1)	79	13 (18,1)	72	0,24 (0,08; 0,78)	-0,13 (-0,23; -0,03)	8 (5; 34)	TAK
Płeć								
Kobiety	4 (4,8)	83	11 (14,7)	75	0,29 (0,09; 0,97)	-0,10 (-0,19; -0,01)	10 (6; 100)	TAK
Mężczyźni	0 (0,0)	42	10 (19,6)	51	0,13 (0,04; 0,49)	-0,20 (-0,31; -0,08)	5 (4; 13)	TAK
Rasa								
Latynosi	2 (4,8)	42	7 (15,6)	45	0,27 (0,05; 1,39)	-0,11 (-0,23; 0,02)	n/d	NIE
Grupa etniczna inna niż Latynosi	2 (2,4)	83	14 (17,3)	81	0,12 (0,03; 0,54)	-0,15 (-0,24; -0,06)	7 (5; 17)	TAK
Stopień zaawansowania retinopatii								
Łagodna NPDR	1 (3,0)	33	4 (12,5)	32	0,22 (0,02; 2,07)	-0,09 (-0,22; 0,03)	n/d	NIE
Umiarkowana NPDR	2 (2,4)	82	14 (16,9)	83	0,12 (0,03; 0,56)	-0,14 (-0,23; -0,06)	8 (5; 17)	TAK
Ciężka NPDR	1 (10,0)	10	3 (27,3)	11	0,30 (0,03; 3,45)	-0,17 (-0,49; 0,15)	n/d	NIE

*definiowany jako co najmniej 30-procentowe zwiększenie się grubości centralnej części plamki, w porównaniu do stanu sprzed zabiegu usunięcia zaćmy (oceniane w OCT)

Źródło: opracowanie własne

7.9.1.3. Grubość centralnej części plamki

Na podstawie badania *Singh 2012* analizowano częstość występowania sytuacji, w której grubość centralnej części plamki mieściła się w granicy $\pm 10\%$ względem wartości wyjściowych. Wynik był istotny statystycznie na korzyść nepafenaku zarówno po 60 dniach, jak i po 90 dniach.

W tabeli poniżej zostały zamieszczone szczegółowe dane.

Tabela 16.

Grubość centralnej części plamki mieszcząca się w granicy $\pm 10\%$ wyniku badania przed zabiegiem – ocena po 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania *Singh 2012*

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
60 dni od zabiegu								
<i>Singh 2012</i>	92 (78,0)	118	64 (55,7)	115	2,82 (1,59; 4,99)	0,22 (0,11; 0,34)	5 (3; 10)	TAK
90 dni od zabiegu								
<i>Singh 2012</i>	93 (79,5)	117	65 (63,7)	102	2,21 (1,21; 4,03)	0,16 (0,04; 0,28)	7 (4; 25)	TAK

Źródło: opracowanie własne

Kolejnym punktem końcowym, ocenianym w badaniu *Singh 2012* była grubość centralnej części plamki. Ocena miała miejsce w 7., 14., 30., 60. i 90. dniu, a wyniki porównywano z wartościami uzyskanymi na początku badania. Grubość centralnej części plamki była istotnie statystycznie większa w przypadku grupy kontrolnej we wszystkich punktach pomiaru, co wskazuje to na przewagę nepafenaku.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17.

Grubość centralnej części płamki [μm] po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania *Singh 2012**

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
7 dni od zabiegu						
<i>Singh 2012</i>	201,6 (24,46)	121	210,8 (26,08)	124	-9,20 (-15,53; -2,87)	TAK
14 dni od zabiegu						
<i>Singh 2012</i>	203,8 (27,49)	125	219,5 (32,74)	125	-15,70 (-23,19; -8,21)	TAK
30 dni od zabiegu						
<i>Singh 2012</i>	208,7 (31,43)	125	231,0 (47,31)	126	-22,30 (-32,23; -12,37)	TAK
60 dni od zabiegu						
<i>Singh 2012</i>	207,7 (30,12)	125	234,8 (52,58)	126	-27,10 (-37,69; -16,51)	TAK
90 dni od zabiegu						
<i>Singh 2012</i>	206,7 (27,49)	125	233,1 (55,20)	126	-26,40 (-37,18; -15,62)	TAK

*MD dla wartości wyjściowych = -5,70, 95% CI: -12,06; 0,66; nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla wartości wyjściowych;

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie badania *Singh 2012* poddano analizie również maksymalną zmianę grubości centralnej części płamki (wynik uzyskany na dowolnej wizycie kontrolnej w czasie maksymalnie 90 dni od zabiegu). Grubość centralnej części płamki wzrosła o maksymalnie 18,9 μm w grupie leczonej nepafenakiem oraz o 40,8 μm w grupie w której nepafenak nie był stosowany. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść nepafenaku.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 18.

Maksymalna zmiana grubości centralnej części płamki [μm] od wartości wyjściowej do wartości uzyskanej na dowolnej wizycie w czasie trwania badania (do 90 dni po zabiegu) na podstawie badania *Singh 2012*

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N*	Średnia (SD)	N*		
<i>Singh 2012</i>	18,9 (19,5)	125	40,8 (49,0)	126	-21,90 (-31,11; -12,69)	TAK

*w badaniu nie podano N dla tego punktu końcowego, dlatego przyjęto N dla populacji ITT

Źródło: opracowanie własne

7.9.2. Objętość płamki

7.9.2.1. Całkowita objętość płamki

Całkowitą objętość płamki oceniano tylko w badaniu *Cervantes-Coste 2009*. Pomiaru dokonywano po 14 i 42 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy i porównywano z wartością początkową. Ocena różnic między grupami w wartościach wyjściowych nie było możliwa. Po 14 dniach od zabiegu całkowita objętość płamki w grupie badanej wynosiła $0,04 \text{ mm}^3$ natomiast w grupie kontrolnej $0,251 \text{ mm}^3$. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść nepafenaku. Po 42 dniach od zabiegu nie wykazano różnicy pomiędzy grupami. Uzyskane wyniki obarczone są jednak określoną niepewnością ze względu na fakt, iż nie była możliwa ocena różnic w wartościach wyjściowych, a dodatkowo liczebność próby jest bardzo mała, co utrudnia wykazanie istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 19.

Całkowita objętości płamki [mm^3] – ocena po 14 i 42 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania *Cervantes-Coste 2009*

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Cervantes-Coste 2009</i>	14 dniach od zabiegu					
	0,04 (0,202)	5	0,251 (0,125)	7	-0,21 (-0,41; -0,01)	TAK

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
42 dniach od zabiegu						
	0,096 (0,264)	5	0,294 (0,267)	7	-0,20 (-0,50; 0,11)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.9.2.2. Zmiana objętości płamki

Procentowa zmiana objętości płamki oceniana była po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach od zabiegu i porównywana względem wartości początkowej. Ten punkt końcowy oceniano jedynie w badaniu *Singh 2012*. Dla oceny w 7. dniu po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Dla każdego z pozostałych punktów pomiaru różnica średnich dla procentowej zmiany objętości płamki wskazywała na istotną statystycznie przewagę interwencji badanej (mniejszy wzrost objętości płamki).

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 20.

Procentowa zmiana objętości płamki – ocena po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania *Singh 2012*

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
7 dni po zabiegu						
<i>Singh 2012</i>	2,1 (4,43)	121	2,6 (3,77)	124	-0,50 (-1,53; 0,53)	NIE
14 dni po zabiegu						
<i>Singh 2012</i>	2,9 (4,97)	125	5,0 (4,74)	125	-2,10 (-3,30; -0,90)	TAK
30 dni po zabiegu						
<i>Singh 2012</i>	4,2 (4,50)	125	7,5 (7,37)	126	-3,30 (-4,81; -1,79)	TAK
60 dni po zabiegu						
<i>Singh 2012</i>	4,0 (4,26)	125	8,2 (7,84)	126	-4,20 (-5,76; -2,64)	TAK
90 dni po zabiegu						
<i>Singh 2012</i>	3,8 (5,45)	125	7,4 (8,08)	126	-3,60 (-5,30; -1,90)	TAK

Źródło: opracowanie własne

7.9.3. Ostrość wzroku

7.9.3.1. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)

Na podstawie danych z badania *Singh 2012* oceniano częstość występowania pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter (ocena za pomocą liczby liter przeczytanych na tablicy ETDRS). Oceny dokonano po 30, 60 i 90 dniach, w porównaniu do stanu z 7 dnia po zabiegu. W przypadku oceny po 30 i 60 dniach zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy leczonej nepafenakiem. Dla oceny w 90. dniu uwzględniono dwa wyniki: surowy wynik, nieskorygowany o dane dla 4 chorych z grupy badanej, u których pogorszenie ostrości wzroku nie miało związku z obrzękiem płamki (u 2 chorych spowodowane było zmętnieniem torebki tylnej soczewki, a u pozostałych dwóch powierzchownym punkcikatym zapaleniem rogówki oraz krwotokiem do ciała szklanego) oraz wynik skorygowany o te dane. Dla wyniku surowego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, z kolei wynik skorygowany jest istotny statystycznie i wskazuje na przewagę nepafenaku względem leczenia niezawierającego NLPZ.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.

Pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter* w porównaniu do stanu z 7 dnia po zabiegu – ocena po 30, 60 i 90 dni od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania *Singh 2012*

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
30 dni od zabiegu								
<i>Singh 2012</i>	3 (2,4)	124	18 (14,8)	122	0,14 (0,04; 0,50)	-0,12 (-0,19; -0,05)	9 (6; 20)	TAK
60 dni od zabiegu								
<i>Singh 2012</i>	3 (2,4)	124	16 (13,1)	122	0,16 (0,05; 0,58)	-0,11 (-0,17; -0,04)	10 (6; 25)	TAK
90 dni od zabiegu								
<i>Singh 2012**</i>	7 (5,6)	124	14 (11,5)	122	0,46 (0,18; 1,19)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	NIE
<i>Singh 2012***</i>	3 (2,5)	120	14 (11,5)	122	0,20 (0,06; 0,71)	-0,09 (-0,15; -0,03)	12 (7; 34)	TAK

*ocena za pomocą liczby liter przeczytanych na tablicy ETDRS;

**wynik surowy, nieskorygowany (uwzględniono chorych, u których pogorszenie ostrości wzroku nie było związane z obrzękiem płamki);

***wynik skorygowany (nie uwzględniono 4 chorych z grupy badanej, u których pogorszenie ostrości wzroku nie było związane z obrzękiem płamki: u 2 chorych zaobserwowano zmętnienie torebki tylnej soczewki, u 1 chorego zaobserwowano istotny klinicznie powierzchowne punkcikowate zapalenie rogówki, u 1 chorego pojawił się krwotok do ciała szklanego);

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Singh 2012* najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (oceniającą przy pomocy liter przeczytanych na tablicy ETDRS) wyrażono również jako zmienną ciągłą. Oceny dokonano po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach od zabiegu. Różnica średnich między grupami dla oceny po 7 dniach nie była istotna statystycznie. W przypadku oceny po 14, 30 i 60 dniach wykazano istotnie statystyczną różnicę średnich na korzyść nepafenaku. Z kolei w przypadku wyników oceny po 90 dniach nie wykazano znamienności statystycznej.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 22.

Najlepsza skorygowana ostrość wzroku* – ocena po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy** na podstawie badania *Singh 2012*

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		MD (95% CI)	IS
	Wartość końcowa (SD)	N	Wartość końcowa (SD)	N		
7 dni od zabiegu						
<i>Singh 2012</i>	81,3 (7,50)	124	80,5 (7,30)	123	0,80 (-1,05; 2,65)	NIE
14 dni od zabiegu						
<i>Singh 2012</i>	82,8 (6,67)	125	80,1 (7,09)	122	2,70 (0,98; 4,42)	TAK
30 dni od zabiegu						
<i>Singh 2012</i>	83,0 (5,64)	125	80,7 (6,61)	123	2,30 (0,77; 3,83)	TAK
60 dni od zabiegu						
<i>Singh 2012</i>	83,2 (8,21)	125	81,1 (6,15)	125	2,10 (0,30; 3,90)	TAK
90 dni od zabiegu						
<i>Singh 2012</i>	83,4 (9,23)	125	81,5 (6,67)	125	1,90 (-0,10; 3,90)	NIE

*ocena za pomocą liczby liter przeczytanych na tablicy ETDRS;

**MD dla wartości wyjściowych = 1,50 (95% CI: -1,45; 4,45); nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla wartości wyjściowych;

Źródło: opracowanie własne

7.9.3.2. Bezwzględna zmiana BCVA

Kolejnym punktem końcowym, ocenianym w badaniu *Singh 2012* była bezwzględna zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku. Zmianę tę oceniano po 90 dniach

być we wcześniejszym dniu, jeśli chory wcześniej ukończył badanie i porównywano względem stanu z 7 dnia po zabiegu. Nie wykazano jednak znamiennej statystycznie różnicy między grupą badaną i kontrolną (MD=1,20, 95% CI: -0,75; 3,15).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 23.

Bezwzględna zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku* w porównaniu do stanu z 7 dnia od zabiegu – ocena po 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy (lub w dniu wcześniejszego zakończenia badania) na podstawie badania Singh 2012

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Singh 2012	2,1 (8,8)	124	0,9 (6,7)	122	1,20 (-0,75; 3,15)	NIE

*Ocena za pomocą liczby liter przeczytanych na tablicy ETDRS

Źródło: opracowanie własne

7.9.3.3. Zmiana liczby liter na tablicy ETDRS

Zmianę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku oceniano na podstawie badania Singh 2012 po 90 dniach, w porównaniu do stanu z 7 dnia po zabiegu. Ocena wykonano na podstawie liczby liter przeczytanych na tablicy ETDRS. Poprawa wyniku o co najmniej 15 liter wystąpiła istotnie statystycznie częściej w grupie chorych, u których stosowano nepafenak (OR=1,82, 95% CI: 1,10; 3,01). Poprawa ostrości wzroku o co najmniej 15 liter (około 3 linijek) na tablicy ETDRS jest ogólnie akceptowana jako istotna klinicznie, ponieważ odpowiada ona podwojeniu kąta widzenia [42]. Niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę interwencji. W przypadku pozostałych zmian (poprawa wyniku o 10-14 liter, brak zmian oraz pogorszenie wyniku) nie wykazano znamienych statystycznej różnic pomiędzy grupami.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 24.

Poprawa, brak zmiany, pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku* – ocena po 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy (lub w dniu wcześniejszego zakończenia badania) na podstawie badania Singh 2012

Badanie	Nepafenak	Brak NLPZ	OR	RD	NNT	IS
---------	-----------	-----------	----	----	-----	----

	n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	
Poprawa wyniku o co najmniej 15 liter								
Singh 2012	71 (56,8)	125	52 (41,9)	124	1,82 (1,10; 3,01)	0,15 (0,03; 0,27)	7 (4; 34)	TAK
Poprawa wyniku o 10-14 liter								
Singh 2012	19 (15,2)	125	27 (21,8)	124	0,64 (0,34; 1,23)	-0,07 (-0,16; 0,03)	n/d	NIE
Brak zmian (definiowany jako poprawa w wyniku w obrębie 5-9 liter)								
Singh 2012	16 (12,8)	125	20 (16,1)	124	0,76 (0,38; 1,55)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE
Brak zmian (definiowany jako zmiana w obrębie 4 liter)								
Singh 2012	17 (13,6)	125	18 (14,5)	124	0,93 (0,45; 1,89)	-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d	NIE
Pogorszenie wyniku o 5-9 liter								
Singh 2012	1 (0,8)	125	5 (4,0)	124	0,19 (0,02; 1,67)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
Pogorszenie wyniku o 10-14 liter								
Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0,0)	125	0 (0,0)	124	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Pogorszenie wyniku o co najmniej 15 liter								
Singh 2012	1 (0,8)	125	2 (1,6)	124	0,49 (0,04; 5,50)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE

*Ocena za pomocą liczby liter przeczytanych na tablicy ETDRS

Źródło: opracowanie własne

7.10. Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność nepafenaku w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby (brakiem profilaktycznego leczenia NLPZ) została oceniona na podstawie badania *Singh 2012* [56] oraz badania *Cervantes-Coste 2009* [53]. Okres obserwacji w pierwszym z badań wynosił maksymalnie 90 dni z kolei w drugim badaniu 6 tygodni (42 dni) i w obu przypadkach był równy okresowi leczenia. Oceny dokonano na podstawie analizy punktów końcowych, w których oceniano obrzęk płamki, grubość centralnej części płamki, objętość płamki oraz ostrość wzroku. Szczegółowa charakterystyka punktów końcowych znajduje się w rozdziale 7.8.1.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania nepafenaku względem braku NLPZ (naturalnego przebiegu choroby) oceniono według zaleceń GRADE [15].

Zarówno publikacja *Singh 2012* [56] (wraz z publikacją *NCT00782717*), jak i *Cervantes-Coste 2009* [53] dotyczą badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych, ale w żadnym z nich nie opisano procesu randomizacji ani metody zaślepienia. Na podstawie danych demograficznych w obu badaniach, można jednak przypuszczać, że sposób przydziału chorych do grup był prawidłowy. Nie można jednak ocenić, czy metoda zaślepienia była prawidłowa. Ponadto należy mieć na uwadze, iż w badaniu *Singh 2012* zastosowano podwójne zaślepienie, a w badaniu *Cervantes-Coste 2009* pojedyncze zaślepienie. Utrata chorych z badań była udokumentowana oraz raportowano wszystkie założone punkty końcowe. Liczebność próby w badaniu *Cervantes-Coste 2012* była mała, co dodatkowo obniża jakość wyników. W związku z powyższym zdecydowano, że jakość danych z badania *Singh 2012* zostanie oceniona jako wysoka, natomiast z badania *Cervantes-Coste 2009* jako średnia.

Okresy obserwacji w tych badaniach były wystarczające, aby zaobserwować wystąpienie określonych punktów końcowych. Nie odnotowano uchybień związanych z włączaniem chorych do tych badań. Ograniczeniem jakie odnotowano było przedstawienie części wyników badania *Singh 2012* wyłącznie na wykresach, co

więzało się z koniecznością odczytania wyników z wykresów i dane te obarczone są określoną niepewnością. Do tych wyników należą: grubość centralnej części plamki, zmiana objętości plamki i najlepsza skorygowana ostrość wzroku (wyrażona jako zmienna ciągła). Dla tych efektów zdrowotnych jakość danych została oceniona jako średnia.

Dodatkowo dla punktu końcowego całkowita objętość plamki, ocenianego w badaniu *Cervantes-Coste 2009*, obniżono ocenę (do niskiej) ze względu na brak możliwości oceny różnic między grupami dla wartości wyjściowych.

Waga punktów końcowych, w których oceniano istotny klinicznie obrzęk plamki związany z utratą wzroku, obrzęk plamki, grubość centralnej części plamki, objętość plamki oceniono jako krytyczną, ponieważ mają one kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji we wskazaniu, którego dotyczy analiza. Waga pozostałych punktów końcowych, związanych z ostrością wzroku, również została oceniona jako krytyczna ze względu na fakt, że obrzęk plamki istotnie wpływa na ostrość wzroku. Co więcej, te punkty końcowe mają szczególne znaczenie dla chorego, w związku z czym zdecydowano o równoważności tych punktów z pozostałymi punktami.

W przypadku punktów końcowych oceniających wystąpienie obrzęku plamki (istotnego klinicznie; definiowanego jako co najmniej 30-procentowe zwiększenie się grubości centralnej części plamki w badaniu OCT) wykazano różnicę istotną statystycznie na korzyść nepafenaku w 30, 60 i 90 dniu oceny. Istotną statystycznie różnicę, na korzyść nepafenaku, wykazano również dla wystąpienia obrzęku plamki definiowanego poprzez ocenę centralnej grubości plamki (ocena po 90 dniach). Wystąpienie obrzęku plamki oceniano także w podgrupach po 90 dniach od zabiegu. Odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami badaną i kontrolną na korzyść nepafenaku dla następujących podgrup: dorośli, osoby starsze, kobiety, mężczyźni, grupa etniczna inna niż Latynosi oraz dla chorych z umiarkowanym stopniem zaawansowania retinopatii. Dla częstości występowania istotnego klinicznie obrzęku plamki związanego z utratą wzroku (w czasie 42 dni) nie wykazano

znamiennej statystycznie różnicy między grupami, jednak należy mieć na uwadze, że w żadnej z grup obrzęk nie wystąpił, a liczebność próby była bardzo mała.

W odniesieniu do oceny grubości centralnej części plamki (ocena po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach), grubości centralnej części plamki mieszczącej się w granicy $\pm 10\%$ wyniku badania przed zabiegiem (ocena po 60 i 90 dniach) oraz maksymalnej zmiany grubości plamki (ocena w czasie 90 dni) dla wszystkich punktów pomiaru wykazano znamiennej statystycznie różnicę na korzyść nepafenaku.

Całkowita objętość plamki po 14 i 42 dniach była mniejsza u chorych stosujących nepafenak, jednak tylko dla oceny w 14. dniu różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

W odniesieniu procentowej zmiany objętości plamki, korzystniejsze wyniki uzyskiwano w każdym punkcie pomiaru (tj. 7, 14, 30, 60 i 90 dnia) w grupie leczonej nepafenakiem. Od pomiaru 14 dnia włącznie wszystkie wyniki były istotne statystycznie na korzyść nepafenaku.

Wyższą skuteczność nepafenaku wykazano także w przypadku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ocenianej za pomocą przeczytanych liter na tablicy ETDRS) wyrażonej jako zmienna ciągła. W grupie badanej, w każdym punkcie pomiaru (tj. 7, 14, 30, 60 i 90 dnia), odnotowano większą liczbę przeczytanych liter, jednak różnica między grupami była istotna statystycznie dla wyników po 14, 30 i 60 dniach.

Analiza wyników dotyczących zmiany ostrości wzroku wykazała, że pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter występowało istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej w 30 i 60 dniu oceny. Dla wyniku uzyskanego po 90 dniach dane nieskorygowane wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wykluczenie chorych, u których obrzęk plamki nie był przyczyną pogorszenia ostrości wzroku pozwoliło natomiast na wykazanie znamiennej statystycznie różnicy na korzyść nepafenaku.

Analiza zmian liczby liter na przeczytanych tablicy ETDRS (pogorszenie, poprawa, brak zmian) dla wszystkich wyodrębnionych kategorii wskazywała na lepsze wyniki uzyskiwane przez chorych leczonych nepafenakiem, jednak jedynie dla poprawy wyniku o co najmniej 15 liter wynik był istotny statystycznie. Warty podkreślenia jest fakt, iż poprawę wyniku o co najmniej 15 liter (3 linijki) uznaje się za zmianę istotną klinicznie ponieważ odpowiada ona podwojeniu kąta widzenia.

Analiza danych dotyczących skuteczności nepafenaku pozwala twierdzić, iż jest on skuteczniejszy w zapobieganiu występowaniu obrzękowi plamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę w porównaniu z brakiem profilaktyki obrzęku przy zastosowaniu NLPZ. Ponadto uznano, że siła interwencji jest duża ze względu na niskie wartości obliczonych parametrów NNT.

Tabela 25.
Podsumowanie skuteczności dla porównania nepafenaku względem braku NLPZ

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla nepafenaku (przewaga nepafenaku)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla nepafenaku (przewaga braku NLPZ)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE	
	OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/RD/MD (95% CI)			
Obrzęk plamki								
Istotny klinicznie obrzęk plamki związany z utratą wzroku – ocena po 6 tygodniach		n/d	n/d	n/d	n/d	OR niemożliwe do obliczenia; RD=0,00 (-0,28; 0,28)	Średnia	Krytyczna
Wystąpienie obrzęku plamki definiowanego jako co najmniej 30-procentowe zwiększenie się grubości centralnej części plamki w badaniu OCT w porównaniu do badania wykonanego przed zabiegiem	30 dni po zabiegu	OR=0,26 (0,07; 0,94)	17 (9; 100)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	60 dni po zabiegu	OR=0,14 (0,04; 0,48)	8 (6; 17)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	90 dni po zabiegu	OR=0,17 (0,05; 0,50)	8 (5; 17)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Wystąpienie obrzęku plamki definiowanego poprzez ocenę centralnej grubości plamki – ocena po 90 dniach		OR=0,35 (0,18; 0,69)	7 (4; 17)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy			Parametr istotnie statystycznie korzystny dla nepafenaku (przewaga nepafenaku)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla nepafenaku (przewaga braku NLPZ)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Wystąpienie obrzęku plamki definiowanego jako co najmniej 30-procentowe zwiększenie się grubości centralnej części plamki w badaniu OCT w porównaniu do badania wykonanego przed zabiegiem – ocena po 90 dniach w podziale na podgrupy	Grupa wiekowa	Dorośli	OR=0,14 (0,03; 0,58)	7 (4; 20)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
		Osoby starsze	OR=0,24 (0,08; 0,78)	8 (5; 34)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Płeć	Kobiety	OR=0,29 (0,09; 0,97)	10 (6; 100)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
		Mężczyźni	OR=0,13 (0,04; 0,49)	5 (4; 13)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Rasa	Latynosi	n/d	n/d	n/d	n/d	OR= 0,27 (0,05; 1,39)	Wysoka	Krytyczna
		Grupa etniczna inna niż Latynosi	OR=0,12 (0,03; 0,54)	7 (5; 17)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Stopień zaawansowania retinoterapii	Łagodna NPDR	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,22 (0,02; 2,07)	Wysoka	Krytyczna
		Umiarkowana NPDR	OR=0,12 (0,03; 0,56)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy			Parametr istotnie statystycznie korzystny dla nepafenaku (przewaga nepafenaku)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla nepafenaku (przewaga braku NLPZ)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
		Ciężka NPDR	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,30 (0,03; 3,45)	Wysoka	Krytyczna
Grubość centralnej części płamki									
Grubość centralnej części płamki mieszcząca się w granicy $\pm 10\%$ wyniku badania przed zabiegiem		60 dni od zabiegu	OR=2,82 (1,59; 4,99)	5 (3; 10)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
		90 dni od zabiegu	OR=2,21 (1,21; 4,03)	7 (4; 25)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Grubość centralnej części płamki [μm]		7 dni od zabiegu	MD=-9,20 (-15,53; -2,87)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
		14 dni od zabiegu	MD=-15,70 (-23,19; -8,21)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
		30 dni od zabiegu	MD=-22,30 (-32,23; -12,37)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
		60 dni od zabiegu	MD=-27,10 (-37,69; -16,51)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla nepafenaku (przewaga nepafenaku)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla nepafenaku (przewaga braku NLPZ)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
	90 dni od zabiegu	MD=-26,40 (-37,18; -15,62)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
Maksymalna zmiana grubości centralnej części plamki [µm] – ocena po 90 dniach		MD=-21,90 (-31,11; -12,69)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Objętość plamki								
Całkowita objętość plamki [mm ³]	14 dni od zabiegu	MD=-0,21 (-0,41; -0,01)	n/d	n/d	n/d	n/d	Niska	Krytyczna
	42 dni od zabiegu	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=-0,20 (-0,50; 0,11)	Niska	Krytyczna
Procentowa zmiana objętości plamki	7 dni od zabiegu	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=-0,50 (-1,53; 0,53)	Średnia	Krytyczna
	14 dni od zabiegu	MD=-2,10 (-3,30; -0,90)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
	30 dni od zabiegu	MD=-3,30 (-4,81; -1,79)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla nepafenaku (przewaga nepafenaku)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla nepafenaku (przewaga braku NLPZ)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
	60 dni od zabiegu	MD=-4,20 (-5,76; -2,64)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
	90 dni od zabiegu	MD=-3,60 (-5,30; -1,90)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
Ostrość wzroku								
Pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter	30 dni od zabiegu	OR=0,14 (0,04; 0,50)	9 (6; 20)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	60 dni od zabiegu	OR=0,16 (0,05; 0,58)	10 (6; 25)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	90 dni od zabiegu	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,46 (0,18; 1,19)	Wysoka	Krytyczna
	90 dni od zabiegu – wartość skorygowana	OR=0,20 (0,06; 0,71)	12 (7; 34)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku*	7 dni od zabiegu	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=0,80 (-1,05; 2,65)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla nepafenaku (przewaga nepafenaku)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla nepafenaku (przewaga braku NLPZ)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
	14 dni od zabiegu	MD=2,70 (0,98; 4,42)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
	30 dni od zabiegu	MD=2,30 (0,77; 3,83)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
	60 dni od zabiegu	MD=2,10 (0,30; 3,90)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
	90 dni od zabiegu	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=1,90 (-0,10; 3,90)	Średnia	Krytyczna
Bezwzględna zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku – ocena po 90 dniach		n/d	n/d	n/d	n/d	MD=1,20 (-0,75; 3,15)	Wysoka	Krytyczna
Zmiana liczby liter na tablicy ETDRS – ocena po 90 dniach	Poprawa wyniku o co najmniej 15 liter	OR=1,82 (1,10; 3,01)	7 (4; 34)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Poprawa wyniku o 10-14 liter	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,64 (0,34; 1,23)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla nepafenaku (przewaga nepafenaku)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla nepafenaku (przewaga braku NLPZ)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE		
		OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)				OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)
	Brak zmian (definiowany jako poprawa w wyniku w obrębie 5-9 liter)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,76 (0,38; 1,55)	Wysoka	Krytyczna
	Brak zmian (definiowany jako zmiana w obrębie 4 liter)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,93 (0,45; 1,89)	Wysoka	Krytyczna
	Pogorszenie wyniku o 5-9 liter	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,19 (0,02; 1,67)	Wysoka	Krytyczna
	Pogorszenie wyniku o 10-14 liter	n/d	n/d	n/d	n/d	OR niemożliwe do obliczenia RD=0,00 (-0,02; 0,02)	Wysoka	Krytyczna
	Pogorszenie wyniku o co najmniej 15 liter	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,49 (0,04; 5,50)	Wysoka	Krytyczna

*ocena za pomocą liczby liter przeczytanych na tablicy ETDRS

Źródło: opracowanie własne

7.11. Ocena bezpieczeństwa nepafenaku

Bezpieczeństwo stosowania nepafenaku, w zapobieganiu obrzękowi płamki u chorych na cukrzycę w porównaniu do leczenia bez zastosowania produktów leczniczych z grupy NLPZ, było oceniane na podstawie badania *Singh 2012* (okres obserwacji: 90 dni). Dodatkowo uwzględniono dane zawarte w publikacji *NCT00782717* [56, 58].

W przypadku uzupełniającej oceny bezpieczeństwa włączono badania, dotyczące szerszej populacji (chorzy na cukrzycę lub bez cukrzycy) niż populacja docelowa:

- ocena NEP vs brak NLPZ na podstawie badań eksperymentalnych:
 - badanie *Cervantes-Coste 2009* (okres obserwacji: 6 tygodni) [53];
 - badanie *Mathys 2010* (okres obserwacji: 2 miesiące) [54];
- ocena NEP vs brak NLPZ na podstawie na podstawie badania obserwacyjnego:
 - badanie *Wolf 2007* (okres obserwacji: co najmniej 1 miesiąc) [57];
- ocena NEP na podstawie pojedynczego ramienia z badania eksperymentalnego:
 - badanie *Miyake 2011* (okres obserwacji: 5 tygodni) [55].

Do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono również:

- dane zawarte w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Nevanac®*, dotyczące częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem nepafenaku [10];
- dane z okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR), obejmującego okres od 1 grudnia 2011 r. do 31 maja 2012 r, dotyczące wszystkich, raportowanych w tym okresie, działań niepożądanych. Dane mówiące o działaniach niepożądanych, występujących w kluczowych obszarach, tj.: zaburzenia rogówki, zaburzenia widzenia, infekcje w obrębie oka, zaburzenia twardówki, krwawienie w obrębie oka, dotyczące medycznie potwierdzonych

przypadków, zostały przedstawione dla dłuższego okresu obserwacji (od 01.12.2007 do 31.05.2012).

W ramach oceny bezpieczeństwa (w populacji chorych na cukrzycę) analizowano następujące grupy zdarzeń:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie;
- ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem;
- działania niepożądane związane z leczeniem.

Z racji na brak konsekwencji w używaniu terminologii, stosowanej do opisu działań/zdarzeń niepożądanych, przez autorów badań, często nie można stwierdzić na podstawie publikacji, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, dlatego też w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem sytuacji, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku przyjęto stosowanie terminu: działanie niepożądane.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR oraz parametr RD (bez względu na to, czy parametr OR był istotny statystycznie) a w przypadku, gdy RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Jeśli liczba zdarzeń w jednej z grup była równa 0, OR obliczano metodą *Peto*. Wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego wystąpienie zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie parametr OR wyniósł 0,44 (95% CI: 0,19; 1,01), co oznacza, że szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie w grupie leczonej nepafenakiem stanowi 44% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD dla tego samego punktu końcowego wynosi -0,08 (95% CI: -0,15; -0,002), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie w grupie leczonej nepafenakiem jest o 8% niższe niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, stwierdzono, że różnica ta jest istotna statystycznie.

W przypadku parametru NNT interpretacja wygląda następująco: jeśli dla punktu końcowego wystąpienie zdarzeń niepożądanych inne niż ciężkie NNT wynosi 13 (95% CI: 7; 500), oznacza to, że należy 13 chorych poddać leczeniu nepafenakiem zamiast leczeniu bez NLPZ, aby uniknąć wystąpienia jednego zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 7.7.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.11.1. Ocena bezpieczeństwa NEP vs brak NLPZ

Ocena bezpieczeństwa stosowania nepafenaku względem leczenia bez zastosowania leków z grupy NLPZ, odnosząca się do populacji docelowej (chorych na cukrzycę), została opracowana na podstawie danych z badania *Singh 2012* oraz publikacji *NCT00782717*. Dane były raportowane w czasie 90-ciu dni okresu obserwacji.

7.11.1.1. Zgony

Na podstawie badania *Singh 2012* stwierdzono, że zgony nie występowały ani w grupie stosującej nepafenak ani w grupie, w której nie stosowano leków z grupy NLPZ. Ze względu na brak zgonów w grupie badanej i kontrolnej obliczenie parametru OR nie było możliwe, dlatego obliczono tylko parametr bezwzględny RD. Nie wykazano jednak istotnie statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 26.

Częstość występowania zgonów w czasie 90 dni od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania Singh 2012*

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Singh 2012	0 (0,0)	126	0 (0,0)	127	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

*dane o wielkości populacji dla grupy badanej i kontrolnej pochodzą z publikacji NCT00782717;
Źródło: opracowanie własne

7.11.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Na podstawie analizy danych badania Singh 2012 (publikacja NCT00782717) stwierdzono, że ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 3,2% chorych w grupie przyjmującej nepafenak oraz u 7,1% chorych w grupie nieotrzymującej leków z grupy NLPZ. Na podstawie tych danych obliczono parametr względny OR, który wynosi 0,43 (95% CI: 0,13; 1,43). Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. W grupie badanej raportowano pojedyncze przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj.: zapalenie szpiku i kości, hipoglikemia, choroba wieńcowa. Natomiast w grupie kontrolnej zgłaszano pojedyncze przypadki, m.in.: zapalenia błędnika, omdlenia, zastoinowej niewydolności serca czy też zapalenia trzustki. Jednakże dla żadnego z nich nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą otrzymującą nepafenak, a grupą kontrolną.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 90 dni po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania Singh 2012 (publikacja NCT00782717)

Badanie (publikacja)	Nepafenak		Brak NLPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem							
Singh 2012 (NCT00782717)	4 (3,2)	126	9 (7,1)	127	0,43 (0,13; 1,43)	-0,04 (-0,09; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Nepafenak		Brak NLPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze							
Zapalenie szpiku i kości							
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	1 (0,8)	126	0 (0,0)	127	7,45 (0,15; 375,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
Zapalenie błędnika							
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	0 (0,0)	126	1 (0,8)	127	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Hipoglikemia							
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	1 (0,8)	126	0 (0,0)	127	7,45 (0,15; 375,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego							
Omdlenie							
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	0 (0,0)	126	1 (0,8)	127	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Zaburzenia serca							
Choroba wieńcowa							
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	1 (0,8)	126	0 (0,0)	127	7,45 (0,15; 375,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
Zastoinowa niewydolność serca							
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	0 (0,0)	126	1 (0,8)	127	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Niedrożność tętnicy wieńcowej							
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	0 (0,0)	126	1 (0,8)	127	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Zaburzenia naczyniowe							
Nadciśnienie							
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	0 (0,0)	126	1 (0,8)	127	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Przewlekła obturacyjna choroba płuc							
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	0 (0,0)	126	1 (0,8)	127	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit							
Zapalenie trzustki							
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	0 (0,0)	126	1 (0,8)	127	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Nepafenak		Brak NLPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
Ostra niewydolność nerek							
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	0 (0,0)	126	1 (0,8)	127	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Awaria urządzenia medycznego							
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	1 (0,8)	126	0 (0,0)	127	7,45 (0,15; 375,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
Dyskomfort w obrębie klatki piersiowej							
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	0 (0,0)	126	1 (0,8)	127	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Ból w klatce piersiowej							
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	0 (0,0)	126	1 (0,8)	127	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
Uraz							
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	0 (0,0)	126	1 (0,8)	127	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.11.1.3. Zdarzenia niepożądane (inne niż ciężkie)

Na podstawie analizy danych z badania *Singh 2012* oraz publikacji *NCT00782717* stwierdzono, że zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie ogółem były raportowane u 7,1% chorych w grupie badanej oraz u 15,0% chorych w grupie kontrolnej. Obliczony iloraz szans nie był istotny statystycznie, jednak wartość parametru RD wskazywała na istotną statystycznie różnicę na korzyść nepafenaku.

W żadnej z grup nie zgłoszono wystąpienia nadżerek rogówki. Natomiast w grupie, przyjmującej nepafenak, raportowano wystąpienie kilku przypadków: urazu (5 przypadków), nadciśnienia (3 przypadki), oraz pojedynczy przypadek bólu oka. Więcej przypadków, wystąpienia zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie, zaobserwowano w grupie nieotrzymującej leków z grupy NLPZ. Zgłaszano tu: urazy, nadciśnienie (po 5 przypadków), zapalenie oka, ból oka, cukrzyca oraz zapalenie układu moczowego (po 3 przypadki). Jednak dla żadnego z raportowanych zdarzeń

niepożądanych innych niż ciężkie nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą otrzymującą nepafenak a grupą kontrolną.

W poniższej tabeli zostały przedstawione szczegółowe wyniki.

Tabela 28.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (innych niż ciężkich) w czasie 90 dni po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania *Singh 2012*, badania *Singh 2012* (publikacja *NCT00782717*)

Badanie (publikacja)	Nepafenak		Brak NLPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie ogółem								
<i>Singh 2012</i> (<i>NCT00782717</i>)	9 (7,1)	126	19 (15,0)	127	0,44 (0,19; 1,01)	-0,08 (-0,15; -0,002)	13 (7; 500)	TAK
Predefiniowane zdarzenia niepożądane (ang. <i>targeted adverse events</i>)*								
<i>Singh 2012</i>	0 (0,0)	126	0 (0,0)	127	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
Zapalenie układu moczowego								
<i>Singh 2012</i> (<i>NCT00782717</i>)	0 (0,0)	126	3 (2,4)	127	0,13 (0,01; 1,30)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
Cukrzyca								
<i>Singh 2012</i> (<i>NCT00782717</i>)	0 (0,0)	126	3 (2,4)	127	0,13 (0,01; 1,30)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka								
Ból oka								
<i>Singh 2012</i> (<i>NCT00782717</i>)	1 (0,8)	126	3 (2,4)	127	0,33 (0,03; 3,22)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Nepafenak		Brak NLPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Zapalenie oka								
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	0 (0,0)	126	3 (2,4)	127	0,13 (0,01; 1,30)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe								
Nadciśnienie								
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	3 (2,4)	126	5 (3,9)	127	0,60 (0,14; 2,54)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach								
Uraz								
<i>Singh 2012 (NCT00782717)</i>	5 (4,0)	126	5 (3,9)	127	1,01 (0,28; 3,57)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

* definiowane jako nadżerki rogówki

Źródło: opracowanie własne

7.11.1.4. Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem

Częstość ciężkich działań niepożądanych analizowano na podstawie danych z badania *Singh 2012*. W żadnej z grup nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych. Na podstawie parametru RD wykazano, że różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie.

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 29.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych, związanych z leczeniem w czasie 90 dni po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania *Singh 2012*

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie działanie niepożądane ogółem							
<i>Singh 2012</i>	0 (0,0)	126	0 (0,0)	127	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.11.1.5. Działania niepożądane inne niż ciężkie, związane z leczeniem

Częstość występowania działań niepożądanych innych niż ciężkie, związanych z leczeniem, została opisana w badaniu *Singh 2012*. Działania te raportowano częściej w grupie chorych otrzymującej nepafenak niż w grupie niestosującej leków z grupy NLPZ. W grupie badanej te działania niepożądane wystąpiły u 2,4% chorych (były to 2 przypadki punkcikowatego zapalenia rogówki oraz 1 przypadek uszkodzenia nabłonka rogówki). Natomiast w grupie kontrolnej zaraportowano tylko 1 przypadek punkcikowatego zapalenia rogówki. Na podstawie obliczonych ilorazów szans nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do żadnego z analizowanych punktów końcowych w czasie 90 dni.

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Częstość występowania działań niepożądanych innych niż ciężkie, związanych z leczeniem badaną interwencją (nepafenakiem) w czasie 90 dni po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania Singh 2012

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Działanie niepożądane inne niż ciężkie							
Działanie niepożądane inne niż ciężkie ogółem							
<i>Singh 2012</i>	3 (2,4)	126	1 (0,8)	127	3,07 (0,32; 29,95)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
Działania w obrębie oka							
Uszkodzenie nabłonka rogówki							
<i>Singh 2012</i>	1 (0,8)	126	0 (0,0)	127	7,45 (0,15; 375,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
Punkcikowate zapalenie rogówki							
<i>Singh 2012</i>	2 (1,6)	126	1 (0,8)	127	2,03 (0,18; 22,70)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.11.2. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie 3 badań eksperymentalnych: badania *Miyake 2011*, badania *Mathys 2010* i badania *Cervantes-Coste 2009*, oraz jednego badania obserwacyjnego – badania *Wolf 2007*. Dane z badań tych zostały przedstawione w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa, z uwagi na szerszą populację (chorzy na cukrzycę i bez cukrzycy), dla której raportowano przypadki zdarzeń/działań niepożądanych. Chorzy na cukrzycę często stanowili jedynie niewielki procent populacji ogólnej.

Liczba chorych na cukrzycę, włączonych do poszczególnych badań, wynosi:

- badanie *Miyake 2011* – grupa badana: 2 (6,7%) chorych, grupa kontrolna: 3 (10,3%) chorych;
- badanie *Cervantes-Coste 2009* – grupa badana: 7 (23,3%) chorych, grupa kontrolna: 5 (16,7%) chorych;

- badanie *Wolf 2007* – grupa badana: 35 (16,7%) chorych, grupa kontrolna: 43 (17,9%) chorych.

Natomiast w badaniu *Mathys 2010* nie określono liczby chorych na cukrzycę.

W przypadku badania *Miyake 2011*, w którym grupa kontrolna stosowała fluorometolon niebędący komparatorem założonym w analizie, przedstawiono wyniki tylko dla jednego ramienia (grupy badanej, u której stosowano nepafenak). Dla pozostałych badań, przedstawiono dane dla obu grup (wyjątek stanowi badanie *Mathys 2010*, w którym nie podano informacji odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa została poszerzona o dane zawarte w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Nevanac®*, dotyczące częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem nepafenaku. Uwzględniono w niej również dane z Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).

7.11.2.1. Badania w populacji ogólnej (chorzy na cukrzycę i chorzy bez cukrzycy)

7.11.2.1.1 Ocena NEP vs brak NLPZ na podstawie badań eksperymentalnych

W rozdziale tym uwzględniono dane z badania *Cervantes-Coste 2009* oraz badania *Mathys 2010*.

Badanie *Cervantes-Coste 2009*

W badaniu *Cervantes-Coste 2009* w czasie 6-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (związanych z leczeniem), ani toksyczności, związanych ze stosowaniem nepafenaku. Nie zaobserwowano istotnie statystycznej różnicy pomiędzy grupą stosującą nepafenak, a grupą, w której nie stosowano leków z grupy NLPZ (RD=0,00, 95% CI: -0,06; 0,006). Nie podano jednak informacji, czy w czasie badania występowały działania bądź zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie.

Tabela 31.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem w czasie 6 tygodni po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania Cervantes-Coste 2009

Badanie	Nepafenak		Brak NLPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<i>Cervantes-Coste 2009</i>	0 (0,0)	30	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	NIE

Źródło: opracowanie własne

Badanie Mathys 2010

W badaniu *Mathys 2010* w czasie 2 miesięcy (60 dni) nie zaobserwowano wystąpienia żadnych zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej nepafenak. W badaniu tym nie podano informacji odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej.

Tabela 32.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 2 miesięcy po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania Mathys 2010

Badanie	n (%)	N
<i>Mathys 2010</i>	0 (0,0)	39

Źródło: opracowanie własne

7.11.2.1.2 Ocena NEP vs brak NLPZ na podstawie na podstawie badania obserwacyjnego

W badaniu *Wolf 2007* w czasie 1 miesiąca (30 dni) odnotowano 1 przypadek zaburzeń w obrębie oka (wadę nabłonka rogówki) w grupie przyjmującej nepafenak, natomiast w grupie kontrolnej to zdarzenie niepożądane nie zostało zaobserwowane. W obu grupach nie zaobserwowano również żadnych znaczących komplikacji pooperacyjnych. Dla żadnego z tych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Tabela 33.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 1 miesiąca po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania Wolf 2007

Badanie	Nepafenak	Brak NLPZ	OR	RD	IS
---------	-----------	-----------	----	----	----

(publikacja)	n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	(95% CI)	
Zaburzenia w obrębie oka							
Wada nabłonka rogówki*							
<i>Wolf 2007</i>	1 (0,5)	210	0 (0,0)	240	8,52 (0,17, 433,34)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
Znaczące komplikacje pooperacyjne							
<i>Wolf 2007</i>	0 (0,0)	210	0 (0,0)	240	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

*chory wykluczony 1 dzień po operacji – nie był uwzględniany w badaniu, ale był przydzielony do grupy leczonej nepafenakiem

Źródło: opracowanie własne

7.11.2.1.3 Ocena NEP na podstawie pojedynczego ramienia z badania eksperymentalnego

W rozdziale tym uwzględniono wyniki dla analizy bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji (nepafenak). Nie przedstawiono wyników dla grupy kontrolnej.

W badaniu *Miyake 2011* nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych o ciężkim ani umiarkowanym nasileniu. Występujące zdarzenia określono jako łagodne, które u części chorych nie wymagały leczenia (natomiast chorzy, których poddano leczeniu, w pełni powrócili do zdrowia). W czasie trwania badania odnotowywano pojedyncze przypadki takich zdarzeń niepożądanych jak: wymioty (6,7% chorych), zmniejszone łzawienie (3,3%), alergiczne zapalenie spojówek (3,3%), nietypowe odczucie w oku (3,3%), zaparcia (3,3%).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 34.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 5 tygodni po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania *Miyake 2011*

Zdarzenie niepożądane*	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu		
Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (ogółem)	0 (0,0)	30
Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu		
Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu (ogółem)	0 (0,0)	30
Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu		
Zaburzenia oka		
Zmniejszone łzawienie	1 (3,3)	30
Alergiczne zapalenie spojówek	1 (3,3)	30
Nietypowe odczucie w oku	1 (3,3)	30
Krwotok do siatkówki	0 (0,0)	30
Zespół suchego oka	0 (0,0)	30
Chorioretinopatia	0 (0,0)	30
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Grypa	0 (0,0)	30
Zaburzenia żołądka i jelit		
Wymioty	2 (6,7)	30
Zaparcia	1 (3,3)	30
Biegunka	0 (0,0)	30
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bezsenna	0 (0,0)	30
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Złamanie kości ramiennej	0 (0,0)	30

*wszystkie zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny (nie odnotowano zdarzeń o nasileniu umiarkowanym)

Źródło: opracowanie własne

7.11.2.2. Analiza częstości występowania działań niepożądanych na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego – Nevanac[®]*

Na podstawie danych zawartych w *Charakterystyki Produktu Leczniczego – Nevanac[®]* opracowano uzupełniającą ocenę bezpieczeństwa stosowania nepafenaku.

Zgodnie z danymi zawartymi w *Charakterystyce Produktu Leczniczego – Nevanac[®]* przeciwwskazaniem do stosowania nepafenaku jest „nadwrażliwość na substancje czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)”.

Produkt Nevanac[®], podobnie jak inne NLPZ jest także przeciwwskazany u pacjentów, u których kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ wywołują napady astmy, pokrzywkę lub ostry nieżyt nosa [10].

Dodatkowo zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności dotyczącej stosowania nepafenak dla chorych ze skłonnością do krwawień lub otrzymujących inne produkty lecznicze mogące zmniejszać krzepliwość krwi. Istnieją bowiem doniesienia, że NLPZ stosowane miejscowo do oczu mogą powodować zwiększone krwawienia tkanek oka (łącznie ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku do przedniej komory oka) w związku z zabiegami chirurgicznymi w obrębie gałki ocznej [10].

Poza tym udowodniono, że miejscowe stosowanie NLPZ (do których należy nepafenak) może powodować występowanie zapalenia rogówki, a u części wrażliwych chorych ciągłe stosowanie NLPZ może prowadzić do zaburzeń w obrębie oka takich jak: tj.:

- zniszczenie nabłonka;
- ścięczenie rogówki;
- nadżerki rogówki;
- owrzodzenia rogówki;
- perforacje rogówki.

Miejscowe podawanie leków z grupy NLPZ może spowolnić lub opóźnić procesy gojenia. Jednak podobne spowolnienie powodują również kortykosteroidy. Dlatego też łączne stosowanie miejscowych NLPZ i miejscowych steroidów może zwiększać ryzyko zaburzeń gojenia.

Dodatkowo ze względu na zawartość chlorku benzalkoniowego w kroplach Nevanac[®], istnieje możliwość występowania podrażnień oka, a także rozwoju punktowej keratopatii i (lub) toksycznej wrzodziejącej keratopatii. Dlatego zalecane jest monitorowanie chorych, którzy często lub długotrwale przyjmują ten produkt leczniczy.

Zgodnie z danymi badań klinicznych tylko u 3% chorych wystąpiły reakcje niepożądane (badania przeprowadzone były na populacji obejmującej ponad 800 chorych). U 0,6% prowadziły one do przerwania leczenia, co było niższym odsetkiem utraty chorych niżeli w grupie placebo (1,3%) w tych samych badaniach. W badaniach tych nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nevanac[®].

Dane dotyczące działań niepożądanych uzyskano z badań klinicznych oraz na podstawie doniesień, zgłaszanych po wprowadzeniu do obrotu. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ubytku i (lub) zaburzenia nabłonka rogówki. Stopień ciężkości tych działań niepożądanych był zróżnicowany [10].

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Nevanac[®] [10].

W poniższej tabeli zostały przedstawione działania niepożądane, według malejącego stopnia ciężkości w każdej z grup.

Tabela 35.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Nevanac®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Niezbyt często
	Zawroty głowy	Częstość nieznana
Zaburzenia w obrębie oka	Zapalenie rogówki	Niezbyt często
	Zapalenie tęczówki	
	Wysięk do naczyniówki	
	Złogi w rogówce	
	Ból oka	
	Światłowstręt	
	Dyskomfort w okolicy oczu	
	Niewyraźnie widzenie	
	Zespół suchego oka	
	Wydzielina z oka	
	Alergiczne zapalenie spojówek	
	Świąd oka	
	Uczucie obecności ciała obcego w oczach	
	Strupki na brzegach powiek	
	Zwiększone łzawienie	
	Przekrwienie spojówek	
	Zaburzenia gojenia (rogówki)	
	Wady nabłonka rogówki	
	Zmętnienie rogówki	
	Zbliznowacenie rogówki	
Pogorszona ostrość widzenia		
Podrażnienie oczu		
Obrzęk oczu		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Skóra wiotka (<i>dermatochalasis</i>)	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Wzrost ciśnienia krwi	Częstość nieznana

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Nevanac®* [10]

Dane postmarketingowe dotyczące miejscowego stosowania NLPZ wskazują, że chorzy m.in. na cukrzycę są obarczeni większym ryzykiem reakcji niepożądanych ze strony rogówki, stanowiącymi zagrożenie dla wzroku.

Doświadczenia w zakresie długookresowej oceny bezpieczeństwa produktu Nevanac[®] w populacji chorych na cukrzycę są ograniczone, jednak prawdopodobnie reakcje niepożądane dotyczące oczu mogą występować u tych chorych częściej niż w populacji ogólnej.

Dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktu Nevanac[®] w populacji chorych na cukrzycę pochodzą z pojedynczego badania i dotyczą 126 chorych. Chorych tych leczono produktem Nevanac[®] przez okres minimum 60 dni, w celu zapobiegania wystąpieniu obrzęku płamki żółtej po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy. Działania niepożądane odnotowano u ok. 2% chorych, a leczenie z ich powodu przerwało ok. 0,8% chorych, co stanowiło taki sam odsetek jak w przypadku placebo (0,8%). Nie stwierdzono w tym badaniu żadnych ciężkich reakcji niepożądanych po podaniu leku [10].

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, zgłoszone w trakcie trwania badania, które „zostały ocenione, jako powiązane z leczeniem i zostały zaklasyfikowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).”

Działania niepożądane zostały wymienione w poniższej tabeli, według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 36.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych na cukrzycę, leczonych produktem leczniczym Nevanac[®]

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia w obrębie oka	Punkcikowate zapalenie rogówki	Często
	Uszkodzenie nabłonka rogówki	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Nevanac[®]* [10]

U chorych na cukrzycę stosujących nepafenak w celu zapobiegania obrzękowi płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, w przypadku istnienia dodatkowych czynników ryzyka (np.: odnerwienie rogówki, nieprawidłowości rogówki, choroby powierzchni oka) powinno się ponownie ocenić przewidywany stosunek korzyści do ryzyka i zintensyfikować monitoring chorego [10].

7.11.2.3. Analiza bezpieczeństwa na podstawie okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR)

W poniższym podrozdziale zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nepafenaku, uzyskane z okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR 01.12.2007 do 30.11.2011 i PSUR 01.12.2011 do 31.05.2012). Dane z okresu obserwacji od 01.12.2007 do 30.11.2011 dotyczyły zaburzeń występujących w obrębie oka. Natomiast dane z okresu od 1 grudnia 2011 do 31 maja 2012 dotyczyły wszystkich, raportowanych w tym okresie, działań niepożądanych. W raporcie tym zdarzenia/działania niepożądane były przedstawione w podziale na medycznie potwierdzone i niepotwierdzone (ang. *medically confirmed* i *non-medically confirmed*) oraz opisane i nieopisane działania niepożądane (ang. *listed* i *unlisted*). Dane z dłuższego okresu obserwacji od 01.12.2007 do 30.11.2011 dotyczyły tylko medycznie potwierdzonych przypadków.

Dane z PSUR 01.12.2011 do 31.05.2012

W okresie obserwacji od 01.12.2011 do 31.05.2012 sprzedano ponad 3 mln (3 017 557) opakowań nepafenaku (ekwiwalent 3 014 557 chorych). Dodatkowo 3 346 chorych miało kontakt z nepafenakiem, w czasie uczestnictwa w badaniach klinicznych.

Medycznie potwierdzone działania niepożądane

W okresie obserwacji objętym przez ten raport o bezpieczeństwie odnotowano 56 medycznie potwierdzonych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem nepafenaku, które wystąpiły u 34 chorych. W ocenianym okresie odnotowano 9

potwierdzonych medycznie ciężkich działań niepożądanych (zarówno opisanych, jak i nieopisanych), które wystąpiły u 8 chorych.

Raportowano następujące ciężkie potwierdzone medycznie działania niepożądane:

- 1 przypadek szoku anafilaktycznego (nie wykazano jednoznacznego związku z zastosowaniem NEP);
- 1 przypadek reakcji nadwrażliwości (nie wykazano jednoznacznego związku z zastosowaniem NEP);
- 2 przypadki wrzodziejącego zapalenia rogówki (wystąpiły podczas stosowania nepafenaku poza wskazaniem);
- 1 przypadek zmętnienia rogówki (wystąpił podczas stosowania nepafenaku poza wskazaniem);
- 1 przypadek punkcikowatego zapalenia rogówki;
- 3 przypadki TASS (ang. *toxic anterior segment syndrome*, zespół toksycznego uszkodzenia przedniego odcinka oka) (nie wykazano jednoznacznego związku z zastosowaniem NEP).

W okresie obserwacji od 01.12.2011 do 31.05.2012 zgłoszono również 47 potwierdzonych medycznie działań niepożądanych innych niż ciężkie (które wystąpiły u 26 chorych).

Raportowano następujące opisane i nieopisane działania niepożądane:

- 6 przypadków zaburzeń układu nerwowego w tym:
 - 5 przypadków uczucia pieczenia;
 - 1 przypadek bólu głowy;
- 32 przypadki zaburzeń w obrębie oka w tym:
 - po 8 przypadków podrażnienia oka i punkcikowatego zapalenia rogówki
 - 2 przypadki niewyraźnego widzenia;
 - po 1 przypadku następujących zaburzeń w obrębie oka: strupków na brzegach powiek, nieprawidłowego odczucia w oku (wystąpił podczas stosowania NEP poza wskazaniami), obrzęku powiek, uczucia

dyskomfortu w oku, przekrwienia oka, zapalenia powiek, zaburzeń spojówek, zapalenia spojówek, zaburzeń rogówki (wystąpił podczas stosowania NEP poza wskazaniami), krwotoku w obrębie oka, świądu oka, bólu powieki, wrażenia zbyt dużej ostrości światła (ang. *glare*), zapalenia tęczówki;

- 1 przypadek niedosłuchu;
- 1 przypadek nadciśnienia;
- 3 przypadki zaburzeń żołądka i jelit w tym:
 - po 1 przypadku: nudności, wymiotów oraz biegunki;
- 2 przypadki zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w tym:
 - 1 przypadek: rumienia (wystąpił podczas stosowania NEP poza wskazaniami);
 - 1 przypadek kontaktowego zapalenia skóry (wystąpił podczas stosowania NEP poza wskazaniami);
- 1 przypadek samopoczucia odbiegającego od normy;
- 1 przypadek nieoceniających zdarzeń (ang. *unevaluable event*).

Spośród potwierdzonych medycznie działań niepożądanych najczęściej raportowano zaburzenia w obrębie oka oraz zaburzenia układu nerwowego.

Niepotwierdzone medycznie działania niepożądane

W okresie obserwacji objętym przez powyższy raport o bezpieczeństwie odnotowano 72 medycznie niepotwierdzone działania niepożądane (które wystąpiły u 34 chorych, stosujących nepafenak).

W ocenianym okresie odnotowano 3 niepotwierdzone medycznie, ciężkie, nieopisane działania niepożądane, które wystąpiły u 1 chorego (chory z wysokim ciśnieniem krwi oraz wysokim poziomem cholesterolu w wywiadzie, u którego w czasie 4 miesięcy poprzedzających wystąpienie tych działań niepożądanych wykonano 3 zabiegi usunięcia zaćmy – działania niepożądane wystąpiły po ostatnim zabiegu). Były to:

- dyskineza;

- przemijający atak niedokrwienny;
- osłabienie mięśni.

W tymże okresie zaraportowano również wystąpienie 69 niepotwierdzonych medycznie, innych niż ciężkie działań niepożądanych (opisanych i nieopisanych).

Zgłaszano następujące działania niepożądane:

- 1 przypadek nadwrażliwości;
- 11 przypadków zaburzeń układu nerwowego w tym:
 - 5 przypadków zawrotów głowy;
 - 3 przypadki bólu głowy;
 - po 1 przypadku: uczucia pieczenia, niedoczulicy i migreny;
- 1 przypadek palpacji;
- 33 przypadki zaburzeń w obrębie oka w tym:
 - 9 przypadków niewyraźnego widzenia;
 - 4 przypadki bólu oka;
 - po 3 przypadki: strupków na brzegach powiek, zmniejszenia ostrości wzroku;
 - po 2 przypadki: odczucia obcego ciała w oku, zwiększonego łzawienia;
 - po 1 przypadku: podrażnienia oka, nieprawidłowego odczucia w oku (prawdopodobnie związany z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy, a niestosowaniem NEP), obrzęku powiek, dyskomfortu w obrębie oka, przekrwienia oka, osłabienia wzroku, podwójnego widzenia, objawu halo wokół źródła światła, błysków w oku, widzenia żółtego;
- 2 przypadki zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w tym:
 - 1 przypadek duszności;
 - 1 przypadek wycieku z nosa;
- 3 przypadki zaburzeń żołądka i jelit w tym:
 - 2 przypadki nudności;

- 1 przypadek wymiotów;
- 6 przypadków zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w tym:
 - po 1 przypadku: rumienia, przebarwienia paznokci, świądu, wysypki, przebarwień skóry, marszczenia się skóry;
- 1 przypadek mialgii;
- 1 przypadek chromaturii;
- 3 przypadki zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w tym:
 - 1 przypadek nieskuteczności leku;
 - 1 przypadek uczucia zmęczenia;
 - 1 przypadek bólu;
- 4 przypadki urazów, zatruc i powikłań po zabiegach w tym:
 - 2 przypadki urazów oka;
 - 1 przypadek urazów;
 - 1 przypadek błędnego podania leku;
- 2 przypadki stosowania nepafenaku poza wskazaniami;
- 1 przypadek spadku masy ciała.

Podobnie jak w przypadku działań niepożądanych potwierdzonych medycznie w grupie działań niepożądanych niepotwierdzonych medycznie najczęściej raportowano zaburzenia w obrębie oka oraz zaburzenia układu nerwowego.

Dane z PSUR 01.12.2007 do 30.11.2011

Dane z okresu obserwacji od 01.12.2007 do 30.11.2011 dotyczyły medycznie potwierdzonych przypadków działań niepożądanych zaliczanych do kluczowych zaburzeń w obrębie oka, według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, tj.: zaburzenia rogówki, zaburzenia widzenia, infekcje w obrębie oka, zaburzenia twardówki oraz krwawienie w obrębie oka. Na podstawie ich analizy stwierdzono, że najliczniej raportowanymi działaniami niepożądanymi w tym okresie obserwacji były: zaburzenia rogówki (65 przypadków) oraz zaburzenia widzenia (39 przypadków). Te działania niepożądane były raportowane w każdym z PSUR wydanych w powyższym okresie obserwacji. W czasie okresu obserwacji

od 01.12.2007 do 30.11.2011 najczęściej obserwowano następujące działania niepożądane:

- niewyraźne widzenie (15 przypadków);
- zmniejszoną ostrość wzroku (14 przypadków);
- punkcikowate zapalenie rogówki (12 przypadków);
- zaburzenia rogówki (10 przypadków);
- wrzodziejące zapalenie rogówki (8 przypadków);
- zaburzenia widzenia (7 przypadków);
- erozję rogówki (6 przypadków);
- zapalenie wnętrza gałki ocznej (6 przypadków).

Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nepafenaku z PSUR 01.12.2007 do 31.05.2012

Na podstawie danych z okresu obserwacji od 01.12.2007 do 31.05.2012 (pochodzących z medycznie potwierdzonych przypadków) wykazano, że najliczniej raportowane działania niepożądane spośród tych dotyczących kluczowych obszarów, które były monitorowane (zaburzenia rogówki, zaburzenia widzenia, infekcje w obrębie oka, zaburzenia twardówki, krwawienie w obrębie oka) to:

- punkcikowate zapalenie rogówki (21 przypadków);
- niewyraźne widzenie (17 przypadków);
- zmniejszona ostrość wzroku (15 przypadków);
- zaburzenia rogówki (11 przypadków);
- wrzodziejące zapalenie rogówki (10 przypadków).

W czasie od 01.12.2007 do 31.05.2012 zgłoszono łącznie 180 przypadków ciężkich, potwierdzonych medycznie działań niepożądanych.

Najliczniej zgłaszano: zaburzenia w obrębie oka (łącznie 116 przypadków, w tym najczęściej: zaburzenia rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki, zmętnienie rogówki, ból oka i zmniejszenie ostrości wzroku); urazy, zatrucia i powikłania

po zabiegach (łącznie 25 przypadków, w tym 19 przypadków TASS); zakażenia i zarażenia pasożytnicze (łącznie 8 przypadków, w tym 6 przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (łącznie 6 przypadków).

Dane z raportu PSUR obejmującego okres obserwacji od 01.12.2011 do 31.05.2012 nie wskazują na pojawienie się nowych informacji odnośnie działań niepożądanych, które wymagałyby podjęcia dodatkowych działań. Nie zidentyfikowano również nowych obszarów szczególnej uwagi, dotyczących występowania działań niepożądanych. Raportowane działania niepożądane, które potencjalnie mogły być związane z zastosowaniem nepafenaku w większości nie były ciężkie i zazwyczaj były to lokalne zaburzenia w obrębie oka. Analiza informacji, przedstawionych w powyższym raporcie, nie wskazuje na obecność nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa, które mogłyby zmienić aktualne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania nepafenaku.

7.12. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa nepafenaku

Bezpieczeństwo stosowania nepafenaku względem leczenia bez zastosowania NLPZ zostało ocenione na podstawie badania *Singh 2012* oraz publikacji *NCT00782717* w czasie 90 dni.

Dodatkowo przeprowadzono uzupełniającą analizę bezpieczeństwa na podstawie 3 badań eksperymentalnych:

- Ocena NEP vs brak NLPZ:
 - *Cervantes-Coste 2009* (okres obserwacji: 6 tygodni);
- Ocena NEP na podstawie pojedynczego ramienia z badania eksperymentalnego:
 - *Mathys 2010*, w którym podano dane dotyczące bezpieczeństwa jedynie dla grupy badanej (okres obserwacji: 2 miesiące);
 - *Miyake 2011* (okres obserwacji: 5 tygodni).

Ponadto ocena bezpieczeństwa stosowania nepafenaku względem braku leczenia NLPZ została poszerzona o dane z badania obserwacyjnego *Wolf 2007* (okres obserwacji: 1 miesiąc).

Uzupełniającą ocenę bezpieczeństwa wykonano również na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nepafenaku, zawartych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Nevanac[®]* oraz PSUR na okres 01.12.2011 do 31.05.2012, w którym uwzględniono również wybrane dane z okresu od 1.12.2007 do 31.05.2012.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania nepafenaku względem leczenia bez zastosowania produktów leczniczych z grupy NLPZ oceniono według zaleceń GRADE [15]. Dla badań *Singh 2012* oraz *Cervantes-Coste 2009* ocenę przedstawiono w rozdziale 7.14. dotyczącym oceny skuteczności.

Dodatkowo według zaleceń GRADE [15] oceniono również badania *Mathys 2010*, *Wolf 2007* oraz *Miyake 2011*.

Jakość wyników w eksperymentalnym badaniu *Mathys 2010* oceniono jako średnią. Badanie opisano jako randomizowane, a szczegółowy opis randomizacji pozwala na ocenę jego prawidłowości. Badanie nie zostało jednak zaślepienie. Okres obserwacji jest wystarczający do oceny wystąpienia punktów końcowych. Nie odnotowano innych czynników, które mogłyby wpłynąć na jakość wyników.

Jakość wyników w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym *Wolf 2007* oceniono jako niską, ze względu na metodykę badania. Okres obserwacji był wystarczający, aby zaobserwować wystąpienie punktów końcowych. W badaniu nie odnotowano innych czynników mogących mieć wpływ na jakość wyników.

Ponadto oceniono eksperymentalne badanie *Miyake 2011*. Jakość wyników w badaniu oceniono jako wysoką. Badanie to opisano jako randomizowane, podwójnie zaślepienie, jednak nie zamieszczono w nim opisu metody randomizacji. Na podstawie danych demograficznych przedstawionych w badaniu można jednak przypuszczać, że była ona prawidłowa. Okres obserwacji, dla których przedstawiano wyniki w tym badaniu jest odpowiedni do wnioskowania o bezpieczeństwie analizowanej terapii.

Wagę punktów końcowych, w których oceniano częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych oraz zgonów oceniono na krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o bezpieczeństwie ocenianej interwencji.

W ramach oceny bezpieczeństwa dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami. Częstość występowania tych zdarzeń była znamienne statystycznie niższa w grupie chorych stosujących nepafenak. Dla pozostałych z analizowanych punktów końcowych ocenianych w badaniu *Singh 2012*, dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania nepafenaku w stosunku do terapii bez zastosowania produktów leczniczych z grupy NLPZ, nie wykazano istotnie statystycznych różnic pomiędzy powyższymi grupami. W związku z powyższym można wnioskować o korzystnym profilu bezpieczeństwa nepafenaku. Warto podkreślić, iż zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane jak również zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie występowały bardzo rzadko. Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (związanych z leczeniem), a działania niepożądane inne niż ciężkie wystąpiły tylko u 3 (2,4%) chorych stosujących nepafenak.

Wyniki uzupełniającej analizy bezpieczeństwa na podstawie badań eksperymentalnych i obserwacyjnych dla populacji ogólnej (obejmującej zarówno chorych na cukrzycę jak również bez cukrzycy), są zgodne z tymi uzyskanymi w populacji chorych na cukrzycę. Wykazano w niej, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest bardzo niska a ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych jest bliskie zeru.

Również na podstawie danych o bezpieczeństwie stosowania nepafenaku zawartych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Nevanac®*, nie stwierdzono występowania ciężkich działań niepożądanych spowodowanych jego przyjmowaniem, a działaniem niepożądanym, które odnotowywano często u chorych na cukrzycę było punktikowate zapalenie rogówki.

Długookresowe dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania nepafenaku przeanalizowano na podstawie informacji z okresowego raportu o bezpieczeństwie PSUR. Raport ten dotyczył okresu od 01.12.2011 do 31.05.2012 r. jednak przedstawiono w nim również informacje z wcześniejszych raportów (dane od 01.12.2007r.). Zarówno dla potwierdzonych medycznie, jak i niepotwierdzonych medycznie działań niepożądanych, najczęściej raportowano zaburzenia w obrębie oka (głównie zaburzenia rogówki) oraz zaburzenia układu nerwowego. Raportowane działania niepożądane, które potencjalnie mogły być związane z zastosowaniem nepafenaku w większości nie były ciężkie.

Mając na uwadze powyższą analizę bezpieczeństwa stosowania nepafenaku określono, że charakteryzuje się on dobrym profilem bezpieczeństwa.

Tabela 37.
Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania nepafenaku względem braku NLPZ

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla nepafenaku (przewaga NEP)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla nepafenaku (przewaga braku NLPZ)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)		
Zgony							
Zgony (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla nepafenaku (przewaga NEP)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla nepafenaku (przewaga braku NLPZ)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zaburzenia układu nerwowego (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia serca (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia naczyniowe (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia żołądka i jelit (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla nepafenaku (przewaga NEP)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla nepafenaku (przewaga braku NLPZ)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie							
Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie ogółem (w czasie 90 dni)	-0,08 (-0,15; -0,002)	12 (6; 500)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Predefiniowane zdarzenia niepożądane (nadżerki rogówki) (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla nepafenaku (przewaga NEP)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla nepafenaku (przewaga braku NLPZ)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia w obrębie oka (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia naczyniowe (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Ciężkie działania niepożądane							
Ciężkie działanie niepożądane ogółem (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla nepafenaku (przewaga NEP)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla nepafenaku (przewaga braku NLPZ)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)		
Działania niepożądane inne niż ciężkie							
Działanie niepożądane inne niż ciężkie ogółem (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Działania niepożądane w obrębie oka (w czasie 90 dni)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna

Źródło: opracowanie własne

8. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego jak również pośredniego nepafenaku z wybranym, refundowanym komparatorem – diklofenakiem;
- do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono badania, w których brali udział chorzy na cukrzycę oraz chorzy, u których nie rozpoznano cukrzycy (populacja ogólna);
- część wyników z badania *Singh 2012* została obliczona jedynie na podstawie danych z wykresów, przez co obarczone są one określoną niepewnością;
- w badaniu *Cervantes-Coste 2009* nie była możliwa ocena różnic między grupami w wartościach dla punktu końcowego całkowita objętość płamki, w związku z czym wynik uzyskany poprzez porównanie wartości końcowych należy traktować z dużą ostrożnością;
- odnalezione badanie obserwacyjne ze względu na leczoną populację zostało włączone jedynie w celu wykonania uzupełniającej oceny bezpieczeństwa, dlatego też nie ma możliwości oceny skuteczności praktycznej nepafenaku względem braku NLPZ.

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia nepafenakiem w porównaniu z niestosowaniem NLPZ (naturalnym przebiegiem choroby; brakiem zastosowania profilaktyki) w zapobieganiu wystąpieniu obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę.

W pierwszej kolejności planowano wykonać porównanie nepafenaku względem refundowanego komparatora, którym jest diklofenak. Zarówno porównanie bezpośrednie, jak i pośrednie (przez wspólną referencję), nie było jednak możliwe. W związku z powyższym wykonano porównanie nepafenaku względem niestosowania NLPZ (naturalny przebieg choroby, niestosowanie profilaktyki).

Analizę przeprowadzono na podstawie 5 badań. Eksperymentalne badania *Singh 2012* oraz *Cervantes-Coste 2009*, dotyczące populacji chorych na cukrzycę, włączono do oceny skuteczności nepafenaku. Pozostałe badania: *Mathys 2010*, *Wolf 2007* oraz *Miyake 2011* (a także wyniki dla populacji ogólnej z badania *Cervantes-Coste 2009*) włączono w celu wykonania uzupełniającej analizy bezpieczeństwa. Badania *Mathys 2010* oraz *Miyake 2011* są badaniami randomizowanymi, natomiast badanie *Wolf 2007* jest badaniem obserwacyjnym. Szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 7.8.

Skuteczność nepafenaku względem braku NLPZ

Na podstawie analizy skuteczności nepafenaku w porównaniu z brakiem NLPZ wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej w porównaniu z interwencją kontrolną w odniesieniu do większości punktów końcowych.

Dla punktów końcowych oceniających wystąpienie istotnego klinicznie obrzęku płamki (definiowanego jako co najmniej 30-procentowe zwiększenie się grubości centralnej części płamki w badaniu OCT) wykazano różnicę istotną statystycznie na korzyść nepafenaku w 30, 60 i 90 dniu oceny. Co więcej, wartości NNT dla tego punktu końcowego są stosunkowo niskie, w szczególności te dotyczące oceny po 60 i 90 dniach, które wynoszą odpowiednio 8 (95% CI: 6; 17) oraz 8 (95% CI: 5; 17). Tak niskie wartości NNT wskazują na dużą siłę interwencji.

Ponadto odnotowano, że obrzęk płamki definiowany poprzez ocenę centralnej grubości płamki 90 dni po zabiegu występował znamienne statystycznie rzadziej w grupie badanej.

Analiza częstości występowania obrzęku plamki w podgrupach wykazała, iż występował on istotnie statystycznie rzadziej w następujących podgrupach: dorośli, osoby starsze, kobiety, mężczyźni, grupa etniczna inna niż Latynosi oraz chorzy z umiarkowanym stopniem zaawansowania retinopatii. W przypadku częstości występowania istotnego klinicznie obrzęku plamki związanego z utratą wzroku (w czasie 42 dni) nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy między grupami. Należy jednak mieć na uwadze, że obrzęk nie wystąpił w żadnej z grup.

W odniesieniu do oceny grubości centralnej części plamki (ocena po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach), grubość centralnej części plamki mieszczącej się w granicy $\pm 10\%$ wyniku badania przed zabiegiem (ocena po 60 i 90 dniach) oraz maksymalnej zmiany grubości plamki (ocena w czasie 90 dni) dla wszystkich punktów pomiaru wykazano znamiennej statystycznie różnicę na korzyść nepafenaku.

Wyższą skuteczność nepafenaku wskazano także dla całkowitej objętości plamki, jednak tylko w 14. dniu oceny różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

W odniesieniu do procentowej zmiany objętości plamki, korzystniejsze wyniki uzyskiwano w grupie leczonej nepafenakiem w każdym punkcie pomiaru (tj. 7, 14, 30, 60 i 90 dnia). Od pomiaru 14 dnia włącznie wszystkie wyniki były istotne statystycznie.

W przypadku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ocenianej za pomocą przeczytanych liter na tablicy ETDRS), w każdym momencie pomiaru (tj. 7, 14, 30, 60 i 90 dnia) liczba przeczytanych liter była wyższa u chorych stosujących nepafenak. Dla oceny 14, 30 i 60 dnia różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

Pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter występowało istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej w 30 i 60 dniu oceny. Dla wyniku uzyskanego po 90 dniach dane nieskorygowane wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Analiza danych skorygowanych (wykluczono chorych, u których obrzęk plamki nie był przyczyną pogorszenia ostrości

wzroku) wskazuje natomiast na znamiennej statystycznie różnicę na korzyść nepafenaku.

Ponadto, na przewagę interwencji badanej wskazuje również bezwzględna zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, jednak różnica między grupami nie jest znamiennej statystycznie.

Dla punktów końcowych poprawa wyniku o 10-14 liter, brak zmian oraz pogorszenie wyniku różnice między grupami nie były istotne statystycznie, ale wskazywały na lepsze wyniki uzyskiwane przez chorych leczonych nepafenakiem. Istotną statystycznie różnicę odnotowano dla poprawy wyniku o co najmniej 15 liter, która jednocześnie uznawana jest za istotną klinicznie. Ponadto niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę interwencji.

Analiza skuteczności nepafenaku wykazała, że jest on skuteczny w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia obrzęku plamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę w porównaniu z niestosowaniem profilaktyki przy zastosowaniu NLPZ.

Bezpieczeństwo stosowania nepafenaku

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nepafenaku u chorych na cukrzycę dla zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie (ogółem) wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść nepafenaku. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Należy mieć na uwadze, że ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie występowały bardzo rzadko. W analizie bezpieczeństwa nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (związanym ze stosowaną interwencją), natomiast działania niepożądane inne niż ciężkie występowały bardzo rzadko (jedynie u 2,4%) chorych stosujących nepafenak.

Podobne wyniki uzyskano w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa, której wyniki dotyczyły populacji ogólnej obejmującej zarówno chorych na cukrzycę jak i tych, u których nie zdiagnozowano cukrzycy. Częstość występowania zdarzeń

niepożądanych była bardzo niska, a ciężkie zdarzenia/działania niepożądane prawie nie występowały. Podobnie na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Nevanac[®]* nie stwierdzono występowania ciężkich działań niepożądanych. Odnotowano natomiast, iż często występującym działaniem niepożądanym u chorych na cukrzycę jest punktikowate zapalenie rogówki. W przypadku okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania nepafenaku (PSUR) raportowane działania niepożądane, które potencjalnie mogły być związane z zastosowaniem nepafenaku, w większości nie były ciężkie. Najczęściej raportowano występowanie zaburzeń w obrębie oka (w większości zaburzenia rogówki), a także zaburzenia układu nerwowego.

Analiza bezpieczeństwa nepafenaku wykazała, że jest to lek o korzystnym profilu bezpieczeństwa, podczas stosowania którego bardzo rzadko występują ciężkie działania/zdarzenia niepożądane, a częstość występowania zaburzeń innych niż ciężkie jest również stosunkowo niewielka.

Na podstawie uzyskanych wyników należy uznać, że nepafenak skutecznie zmniejsza ryzyko wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę oraz korzystnie wpływa na poprawę ostrości wzroku, więc zasadnym jest stosowanie go w praktyce klinicznej oraz objęcie finansowaniem ze środków publicznych. Ponadto, nepafenak cechuje dobry profil bezpieczeństwa, a działania niepożądane związane z przyjmowaniem tego leku występują bardzo rzadko.

10. Dyskusja

Analiza włączonych badań wykazała skuteczność stosowania nepafenaku w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę. Ponadto ocena bezpieczeństwa w populacji chorych na cukrzycę uzupełniona o dane dla populacji ogólnej pozwoliła stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa nepafenaku jest korzystny.

Na podstawie oceny jakości danych zgodnie z zaleceniami GRADE stwierdzono, że punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę krytyczną, ponieważ

mają one kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji we wskazaniu, którego dotyczy analiza. Taką samą wagę przyznano punktom końcowym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania nepafenaku.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych, w metodyce, których nie odnotowano poważnych uchybień, jednak ich liczebność nie była duża. W związku z tym, stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ze względu na fakt, iż analiza skuteczności została przeprowadzona w głównej mierze w oparciu o wyniki jednego badania eksperymentalnego. Wyniki dla drugiego badania uwzględnionego w analizie skuteczności dotyczą bardzo małej próby i analizowano w nim tylko 2 punkty końcowe. Nie odnaleziono również danych odnośnie skuteczności praktycznej nepafenaku w populacji docelowej. Należy jednak odnotować, że pomimo, iż analiza bezpieczeństwa dotyczy szerszej populacji niż populacja docelowa, jej wiarygodność można uznać za wysoką ponieważ obejmuje ona wyniki badań eksperymentalnych, obserwacyjnych jak również została uzupełniona o dodatkowe dane z okresowego raportu o bezpieczeństwie.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono przeglądów systematycznych, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy. W odnalezionych opracowaniach wtórnych nie analizowano skuteczności i bezpieczeństwa nepafenaku stosowanego w profilaktyce obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę.

Wyniki analizy klinicznej pozwalają wnioskować, iż nepafenak pozwala uzyskać chorym na cukrzycę, u których wykonano zabieg chirurgicznego usunięcia zaćmy korzystne efekty w zakresie zmniejszania ryzyka wystąpienia obrzęku płamki oraz związanego z tym zmniejszenia ostrości wzroku.

11. Załączniki

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

Tabela 38

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla nepafenaku w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Macular Edema Incidence/Severity Reduction With Nevanac	NCT00939276	Badanie zakończone z powodu trudności związanych z rekrutacją chorych.	Alcon Research	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z równoległym przypisaniem do grup	Ocena działania nepafenaku u chorych z retinopatią cukrzycową, u których wystąpił obrzęk płamki w ciągu 90 dni od zabiegu chirurgicznego zaćmy.	Sierpień 2009	Sierpień 2011

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 24.01.2013r.

11.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Tabela 39.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak/Nie, rozdział 3.3, nie odnaleziono danych odnośnie zapadalności na zaćmę
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdziały 5 oraz 6.1
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> o charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; o charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; o parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; o metodyki badań 	Tak, rozdziały 7 oraz 11.5
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	W czasie przeglądu nie odnaleziono opracowań wtórnych, rozdział 7.3.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 7.9 i 7.11.1
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 7.4.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach	Tak, rozdziały 7.3.1, 7.4.1, 7.5.1,

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
	bibliograficznych	11.3, 11.4
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 7.3.3, 7.4.3, 7.5.3
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdziały 7.8, 11.5
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 11.5
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 11.5
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 11.5
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 11.5
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 11.5
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 11.5
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 11.5
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 7.9, 7.10, 7.11, 7.12
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdziały 7.11.2.2, 7.11.2.3

Źródło: opracowanie własne

11.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 40.

Strategia wyszukiwania w bazach Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
#1	(Nepafenac OR Nevanac OR "ahr 9434" OR ahr9434 OR "ahr-9434" OR "al 6515" OR al6515 OR "al-6515").af	248

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 27.12.2012 r.

Tabela 41.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Cochrane Library
#1	(Nepafenac OR Nevanac OR "ahr 9434" OR ahr9434 OR "ahr-9434" OR "al 6515" OR al6515 OR "al-6515") [All text]	40

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 27.12.2012 r.

Tabela 42.

Strategia wyszukiwania w bazach Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
#1	(Tobramycin or "I 47663" or tobramicin).af.	32107
#2	(Dexamethasone or decamethasone or "fluormethyl prednisolone" or fluormethylprednisolon* or "mk 125" or "mk 125" or "nsc 34521" or nsc34521).af.	169381
#3	#1 AND #2	1236
#4	(placebo or placebos or vehicle).af.	637663
#5	#3 OR #4	638849
#6	(Diclophenac or diclofenac or "SR-38" or "SR 38" or SR38 or "GP-45,840" or "GP 45,840" or GP45,840).af.	36443
#7	#5 AND #6	3995
#8	("macula* oedema" or "macula* edema" or "oedema macula*" or "edema macula*" or "oedema cystoid macula*" or "edema cystoid macula*" or ("Irvine-Gass" or "Irvine Gass") and Syndrome) or "macular dystrophy" or "dominant cystoid" or "central retinal	27548

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
	edema" or CME).af.	
#9	(Cataract* or Opaci* or "lens clouding" or Pseudoaphaki*).af.	166694
#10	(Catarectom* or phakectom* or Zonulolys*).af.	471
#11	(Phacoemulsification).af.	18032
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	193079
#13	(random* OR randomised OR randomized).af.	1710153
#14	#7 AND #12 AND #13	59
#15	remove duplicates from 13	42

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 09.01.2013 r.

Tabela 43.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Cochrane Library
#1	(Tobramycin or "I 47663" or tobramycin) [All text]	968
#2	(Dexamethasone or decamethasone or "fluormethyl prednisolone" or fluormethylprednisolon* or "mk 125" or "mk 125" or "nsc 34521" or nsc34521) [All text]	4096
#3	#1 AND #2	51
#4	(placebo or placebos or vehicle) [All text]	141958
#5	#3 OR #4	141999
#6	(Diclophenac or diclofenac or "SR-38" or "SR 38" or SR38 or "GP-45,840" or "GP 45,840" or GP45,840) [All text]	2598
#7	#5 AND #6	816
#8	("macula* oedema" or "macula* edema" or "oedema macula*" or "edema macula*" or "oedema cystoid macula*" or "edema cystoid macula*" or ("Irvine-Gass" or "Irvine Gass") and Syndrome) or "macular dystrophy" or "dominant cystoid" or "central retinal edema" or CME) [All text]	1085
#9	(Cataract* or Opaci* or "lens clouding" or Pseudoaphaki*) [All text]	4909
#10	(Catarectom* or phakectom* or Zonulolys*) [All text]	4
#11	(Phacoemulsification) [All text]	1591
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	5947
#13	#7 AND #12	36

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 09.01.2013 r.

11.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 44.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	nepafenac OR Nevanac	0
II etap		
EMA* (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	nepafenac OR Nevanac	86
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	nepafenac OR Nevanac	25
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	nepafenac OR Nevanac	28
Current Controlled Trials Register http://www.controlled-trials.com/	nepafenac OR Nevanac	1
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	nepafenak OR Nevanac	1

* zastosowano ograniczenie do wyszukiwania w językach: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim;

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

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 24.01.2013 r.

11.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

<i>Singh 2012 [56]</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wielośrodkowe, badanie przeprowadzone w grupach równoległych</p> <p>Opis metody randomizacji: nie</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak szczegółowego opisu zaślepienia, jako komparator podawano podłoże, stosowane w kroplach do oczu Nevanac®; zastosowano zaślepienie podwójne.</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p>Grupa NEP: utrata chorych z badania wynosiła ogółem 11,3%, z tego: z powodu działań/zdarzeń niepożądanych 2 chorych (1,5%), decyzji chorego niezwiązanej z wystąpieniem działań/zdarzeń niepożądanych 6 (4,5%), niestosowania się do zaleceń 2 (1,5%), niepowodzenia leczenia 3 (2,3%), <i>Enrollment close prior to surgery</i> (zakończenie rekrutacji do badania przed kwalifikacją chorego do zabiegu usunięcia zaćmy) 1 (0,7%), nie spełniania kryteriów włączenia 1 (0,7%);</p> <p>Grupa (brak NLPZ): utrata chorych z badania wynosiła ogółem 21,5%, z tego: z powodu działań/zdarzeń niepożądanych 5 chorych (3,8%), decyzji chorego niezwiązanej z wystąpieniem działań/zdarzeń niepożądanych 3 (2,3%), niestosowania się do zaleceń 1 (0,7%), niepowodzenia leczenia 14 (10,8%), niespełniania kryteriów włączenia 3 (2,3%), wykluczenia przez pomyłkę 2 (1,5%);</p> <p>Skala Jadad: 3/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak/nie, zgodnie z definicją podaną w badaniu populacja ITT obejmuje wszystkich chorych, którzy mieli kontakt z badaną interwencją (nepafenakiem), przebyli zabieg chirurgicznego usunięcia zaćmy z wczepieniem sztucznej soczewki oraz byli na przynajmniej 1 wizycie kontrolnej po zabiegu, na której przeprowadzono OCT (optyczną koherentną tomografię dna oka). Dla analizy skuteczności stosowania leku w części punktów końcowych nie uwzględniano jednak wszystkich chorych, nie można jednak wskazać z jakiego powodu dane dla tych chorych nie zostały uwzględnione. Dla analiz bezpieczeństwa uwzględniano dane dla wszystkich chorych, którzy mieli kontakt z interwencją badaną lub potencjalny kontakt (np. chorzy, którzy zakończyli udział w badaniu przed operacją jednak zwrócili otwarte opakowanie leku)</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Sponsor: Alcon Research</p> <p>Liczba ośrodków: 41 (USA)</p> <p>Okres obserwacji: okres obserwacji jest równy okresowi leczenia chorego badaną interwencją lub komparatorem. Wynosi maksymalnie 90 dni lub krócej, jeżeli pacjent wcześniej zakończył badanie. Nie podano średniego okresu obserwacji.</p> <p>Analiza statystyczna: dla oceny skuteczności: I i II rzędowe punkty końcowe: poziom istotności statystycznej poniżej 0,05.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli (od 18. r.ż.) kobiety i mężczyźni na cukrzycę (typu 1 i 2) z nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową, wymagających operacyjnego usunięcia zaćmy, z wszczepieniem wewnątrzgałkowej soczewki tylnokomorowej; • co najmniej 50% wszystkich chorych włączonych do badania musiało mieć nieproliferacyjną retinopatię cukrzycową umiarkowaną do ciężkiej (zgodnie ze skalą <i>International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale</i>); <p>Kryteria wykluczenia:</p>

Singh 2012 [56]			
<ul style="list-style-type: none"> obecność przebarwień rogówki przed rozpoczęciem badania; zespół suchego oka w wywiadzie; inne czynniki, będące przyczyną obrzęku plamki, tj.: wcześniej występująca niedrożność żył siatkówki, wcześniejsze operacje oka, choroby zapalne oczu, infekcje oka, wrodzone wady oczu, urazy oka; zdiagnozowany obrzęk plamki (grubość siatkówki w plamce poniżej 250µm). 			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana (nepafenak)	Grupa kontrolna (vehicle – podłoże kropli do oczu z nepafenakiem)	
Liczba chorych	125	126	
Odsetek mężczyzn [%]	33,6	40,5	
Średni wiek [lata] (SD)	66,6 (9,3)	66,4 (9,7)	
Pochodzenie, n (%)	Latynoskie, hiszpańskie	42 (36,6)	45 (35,7)
	Inne	83 (66,4)	81 (64,3)
Rasa, n (%)	Rdzenni Amerykanie i rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0,0)	1 (0,8)
	Azjatycka	7 (5,6)	1 (0,8)
	Afroamerykanie	21 (16,8)	13 (10,3)
	Inna	0 (0,0)	3 (2,4)
	Biała	97 (77,6)	108 (85,7)
Kolor tęczówki, n (%)	Niebieski	20 (16,0)	22 (17,5)
	Brązowy	88 (70,4)	87 (69,0)
	Zielony	2 (1,6)	5 (4,0)
	Szary	2 (1,6)	1 (0,8)
	Piwny	13 (10,4)	11 (8,7)
Klasyfikacja nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (NPDR), n (%)	Łagodna NPDR	33 (26,4)	32 (25,4)
	Umiarkowana NPDR	82 (65,6)	83 (65,9)
	Ciężka NPDR	10 (8,0)	11 (8,7)

Singh 2012 [56]			
Grubość centralnej części płamki¹⁸ [µm] średnia (SD)		197,9 (26,6)	203,6 (24,8)
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)¹⁹	Liczba chorych	125	124
	Średnia (SD)	68,2 (9,3)	66,7 (14,1)
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)²⁰	Liczba chorych	124	123
	Średnia (SD)	81,3 (7,5)	80,5 (7,3)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: Nepafenak (0,1%, krople do oczu), Dawkowanie: 1 kropla 3x/dobę do badanego oka, począwszy od dnia poprzedzającego operację (dzień -1), w dniu operacji (dzień 0) oraz przez 90 dni po operacji. W dniu operacji personel medyczny podał 1 dodatkową kroplę do oka każdego chorego na 30-120 min. przed zabiegiem, pacjent samodzielnie aplikował sobie krople z nepafenakiem w pozostałe dni. Leczenie wspomagające: leczenie przeciwzapalne: krople do oczu (zawiesina zawierająca octan prednizolonu) do badanego oka 4x/dobę przez 2 tygodnie po operacji lub dłużej jeśli było to konieczne, w celu leczenia zapalenia przedniej części oka. Interwencja kontrolna: Podłoże (kropli z nepafenakiem), Dawkowanie: 1 kropla 3x/dobę do badanego oka, począwszy od dnia poprzedzającego operację (dzień -1), w dniu operacji (dzień 0) oraz przez 90 dni po operacji. W dniu operacji personel medyczny podał 1 dodatkową kroplę do oka każdego chorego na 30-120 min. przed zabiegiem. Leczenie wspomagające: leczenie przeciwzapalne: krople do oczu (zawiesina zawierająca octan prednizolonu) do badanego oka 4x/dobę przez 2 tygodnie po operacji lub dłużej jeśli było to konieczne, w celu leczenia zapalenia przedniej części oka.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • grubość centralnej części płamki oraz objętości płamki, za pomocą OCT (optycznej koherentnej tomografii dna oka), (wyniki dla dni 7, 14, 30, 60 i 90), (dane z wykresu); • maksymalna zmiana grubości centralnej części płamki [µm] (wyniki dla 90 dnia); • wystąpienie CME definiowanego jako przynajmniej 30 % zwiększenie się grubości siatkówki w obrębie środka płamki w porównaniu do badania wykonanego przed operacją (wyniki dla dni 30, 60, 90); • wystąpienie CME definiowanego poprzez ocenę centralnej grubości płamki (ocena po 90 dniach) • wystąpienie CME – analiza w podgrupach (wyniki dla 90 dnia); • grubość centralnej części płamki mieszcząca się w granicy ±10% (wyniki dla dni 60 i 90); • procentowa zmiana objętości płamki (wyniki dla dni 7, 14, 30, 60 i 90), (dane z wykresu); • najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) (wyniki dla dni 7, 14, 30, 60 i 90) (dane z wykresu); • bezwzględna zmiana BCVA (wyniki dla 90 dnia); • zmiana liczby liter na tablicy ETDRS; • pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter (wyniki dla 3 dni 30, 60 i 90); • profil bezpieczeństwa. 			

Źródło: opracowanie własne

¹⁸ Oceniana przed przeprowadzeniem randomizacji.

¹⁹ Oceniana przed zabiegiem, jako liczba przeczytanych liter.

²⁰ Oceniana 7 dni po zabiegu, jako liczba przeczytanych liter.

Cervantes-Coste 2009 [53]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, jednośrodkowe, długookresowe, porównawcze (w analizie skuteczności uwzględniono dane dla grupy chorych: chorych na cukrzycę, a w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa ocenianej interwencji dane dla całej populacji z badania)</p> <p>Opis metody randomizacji: nie</p> <p>Zaślepienie: tak, pojedyncze</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak szczegółowego opisu zaślepienia w badaniu</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w trakcie badania nie utracono żadnych chorych- wszyscy włączeni chorzy ukończyli 6-tyg. okres obserwacji, równy okresowi badania.</p> <p>Skala Jadad: 2/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania – populacja ITT obejmuje wszystkich chorych włączonych do badania, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Sponsor: b/d</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Meksyk)</p> <p>Okres obserwacji: okres leczenia jest równy okresowi obserwacji (6 tygodni)</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej < 0,05.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• chorzy dorośli, w wieku 40 lat lub starsi (niezależnie od rasy lub płci);• zdiagnozowana, w standardowym badaniu dna oka, za pomocą oftalmoskopu (fundoskopia – jeżeli było to możliwe), zaćma starcza lub metaboliczna (według klasyfikacji <i>Lens Opacities Classification System LOCS III</i>, z klasyfikacją kationów NO i NC 2-3) zakwalifikowana do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, przy użyciu fakoemulsyfikacji i implantacji sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej (IOL) do wnętrza worka soczewki. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• ciąża lub karmienie piersią;• stany zapalne oka lub choroby zakaźne oka w wywiadzie;• leczenie infekcji oka w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania;• zmiany na powierzchni oka (w tym zespół suchego oka);• przebyte operacje oka lub urazy oka;• podejrzenie lub stwierdzona alergia lub nadwrażliwość na konserwanty, steroidy, miejscowe NLPZ lub jakikolwiek inny składnik badanego leku;• stosowanie leków do oczu, w tym analogów prostaglandyn;• używanie miejscowych lub ogólnoustrojowych steroidów w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania;• używanie miejscowych lub ogólnoustrojowych NLPZ w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania;• niekontrolowana cukrzyca (DM), stwierdzona na podstawie objawów klinicznych i poziomu glukozy we krwi (co najmniej 126 mg);• proliferacyjna retinopatia cukrzycowa;• stwierdzony obrzęk plamki;• przedoperacyjne rozszerzenie źrenicy mniejsze niż 6 mm;• zrosty;• zmiany w obrębie oka uniemożliwiające odpowiednie rozszerzenie źrenicy, takie jak atrofia tęczówki;• zmiany w obrębie plamki, potwierdzone w OCT, w tym obrzęk plamki o jakiegokolwiek etiologii, otwory w plamce, obecność błony nasiatkówkowej, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, centralna surowicza chorioretinopatia;

<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie szkieł kontaktowych w oku włączonym do badania. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (nepafenak+ tobramycyna z deksametazonem)	Grupa kontrolna (tobramycyna z deksametazonem)
Liczba chorych	30	30
Odsetek mężczyzn [%]	33,3	40,0
Średni wiek (SD) [lata]	72,6 (10,5)	71,2 (8,8)
Oko, n (%)	Prawe oko	15 (50,0)
	Lewe oko	15 (50,0)
Schorzenia ogólnoustrojowe i w obrębie oka, n (%)	Cukrzyca (DM)	5 (16,7)
	DM bez retinopatii cukrzycowej	3 (10,0)
	DM z retinopatią cukrzycową	2 (6,7)
	Nadciśnienie	10 (33,3)
	Choroby serca	3 (10,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Nepafenak (0,1% krople do oczu)</p> <p><u>Dawkowanie:</u> 1 kropla 3x/dobę poczynając od dnia poprzedzającego zabieg usunięcia zaćmy i kontynuując przez 6 tygodni po niej. W dniu zabiegu podano 1 kroplę nepafenaku co 15 min. (w 4 dawkach) na 1 godz. przed zabiegiem.</p> <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>Po operacji miejscowe leczenie przeciwzapalne zapobiegające infekcji: antybiotyki i kortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tobramycyna z deksametazonem, podawane 4x/dobę przez 10 dni po operacji. <p>W celu rozszerzenia źrenicy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tropikamid (0,8%) razem z fenylefryną (5%) - 1 kropla co 15 min. (2 dawki). <p>Interwencja kontrolna:</p> <p>Po operacji miejscowe leczenie przeciwzapalne zapobiegające infekcji: antybiotyki i kortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tobramycyna z deksametazonem, podawane 4x/dobę przez 10 dni po operacji. <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>W celu rozszerzenia źrenicy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tropikamid (0,8%) razem z fenylefryną (5%) - 1 kropla co 15 min. (2 dawki). 		
PUNKTY KOŃCOWE		

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- istotny klinicznie obrzęk płamki związany z utratą wzroku;
- całkowita objętość płamki [mm³];
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie (nie uwzględniano wyników dotyczących skuteczności, które przedstawiono dla populacji ogólnej obejmującej zarówno chorych na cukrzycę jak i bez cukrzycy):

- utrzymanie mydriazy w trakcie zabiegu chirurgicznego usuwania zaćmy;
- różnica w wielkości źrenicy na zakończenie zabiegu;
- całkowite zmniejszenie średnicy źrenicy na zakończenie zabiegu w porównaniu do średnicy źrenicy na jego początku;
- procent całkowitej utraty rozszerzenia źrenicy (nieutrzymanie rozszerzenia źrenicy);
- zmniejszenie średnicy źrenicy (nieutrzymanie rozszerzenia źrenicy), mierzonej na zakończenie zabiegu;
- średnia pozioma średnica źrenicy, mierzona w różnych stadiach zabiegu usunięcia zaćmy;
- średnia grubość dołka środkowego oka;
- całkowita objętość płamki;
- różnice w całkowitej objętości płamki.

Źródło: opracowanie własne

Wolf 2007 [57]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednośrodkowe; Przydział chorych do grup: do badania włączono wszystkich chorych, u których w latach 2004 do 2006 wykonano zabieg usunięcia zaćmy (fakoemulsyfikacja), a następnie zastosowano prednizolon lub nepafenak i prednizolon; Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ** Opis utraty chorych z badania: u 1 chorego w grupie leczonej nepafenakiem i prednizolonem zaprzestano stosowanie nepafenaku w 1. dniu po operacji ze względu na defekt nabłonka rogówki. Dane dla tego chorego wykluczono z analizy wyników. U chorego rozwinęło się potwierdzone w badaniu OCT CME w sposób istotnie wpływający na ostrość widzenia. Pozostali chorzy ukończyli co najmniej 1-miesięczny okres obserwacji po operacji; Klasyfikacja AOTM: IIID; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (USA); Okres obserwacji: okres leczenia jest równy okresowi obserwacji (co najmniej 1 miesiąc) Analiza statystyczna: b/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> niepowikłany zabieg usunięcia zaćmy (fakoemulsyfikacja), z wszczepieniem sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej (IOL). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (nepafenak + prednizolon)	Grupa kontrolna (prednizolon)
Liczba chorych	210	240
Mężczyźni, n (%)	100 (47,6)	112 (46,7)
Wiek, zakres [lata]	44-91	
Cukrzyca w wywiadzie, n (%)	35 (16,7)	43 (17,9)
Choroby serca w wywiadzie, n (%)	92 (43,8)	107 (44,6)
Stosowanie innych leków z grupy NLPZ, n (%)	53 (25,2)	64 (26,7)

INTERWENCJA
<p>Interwencja badana: Nepafenak + prednizolon (stosowany miejscowo)</p> <p>Nepafenak 0,1%:</p> <p><u>Dawkowanie:</u> 1 kropla 3x/dobę przez 4 tygodnie po zabiegu.</p> <p>Prednizolon – miejscowe leczenie przeciwzapalne:</p> <p><u>Dawkowanie:</u> 1 kropla 4x/dobę w 1. tygodniu po zabiegu, 1 kropla 3x/dobę w 2. tygodniu po zabiegu, 1 kropla 2x/dobę w 3. tygodniu po zabiegu, 1x/dobę w 4. tygodniu po zabiegu.</p> <p>Interwencja kontrolna: prednizolon</p> <p>Prednizolon – miejscowe leczenie przeciwzapalne:</p> <p><u>Dawkowanie:</u> 1 kropla 4x/dobę w 1. tygodniu po zabiegu, 1 kropla 3x/dobę w 2. tygodniu po zabiegu, 1 kropla 2x/dobę w 3. tygodniu po zabiegu, 1x/dobę w 4. tygodniu po zabiegu.</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none">• częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie (nie uwzględniano wyników dotyczących skuteczności, które przedstawiono dla populacji ogólnej obejmującej zarówno chorych na cukrzycę jak i bez cukrzycy):</p> <ul style="list-style-type: none">• punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności.

Źródło: opracowanie własne

Mathys 2010 [54]		
METODYKA		
<p>Badanie randomizowane, jednośrodkowe, otwarte, przeprowadzone w grupach równoległych (w analizie uwzględniono tylko dane dotyczące analizy bezpieczeństwa stosowania nepafenaku, nie podano informacji odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej, dlatego uwzględniano jedynie dane z grupy badanej)</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorzy zostali losowo przydzieleni według numerów identyfikacyjnych: parzysty – nieparzysty do grupy kontrolnej i grupy badanej (1:1). Przydział numerów identyfikacyjnych do poszczególnych chorych odbywał się na zasadzie generowanych komputerowo liczb losowych</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d</p> <p>Opis utraty chorych z badania: 3 chorych z grupy badanej (co stanowiło 7,1% ogółu chorych włączonych do tej grupy) oraz 2 chorych z grupy kontrolnej (co stanowiło 4,8% chorych włączonych do grupy kontrolnej) zostało wykluczonych z badania, z powodu niepewnych wyników przedoperacyjnej OCT, spowodowanych gęstą zaćmą podtorebkową tylną</p> <p>Skala Jadad: 3/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie, wykluczono 5 chorych po randomizacji ze względu na niepewne wyniki w przedoperacyjnym badaniu OCT, chorych tych nie uwzględniono w analizie statystycznej wyników badania</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Sponsor: b/d</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (USA)</p> <p>Okres obserwacji: średni czas obserwacji w grupie badanej wynosił 73,31 dni (SD=21,58), zakres 55–146 a w grupie kontrolnej 68,98 dni (SD=13,98), zakres 50–120</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej poniżej 0,05</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • planowany zabieg chirurgicznego usunięcia zaćmy, przeprowadzony przez Kenneth'a L Cohen'a w Ambulatory Care Center w Szpitalu Uniwersyteckim Północnej Karoliny (ang. <i>the University of North Carolina Hospital</i>); <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynniki zwiększające ryzyko wstąpienia pooperacyjnego CME, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ leczona farmakologicznie cukrzyca; ○ zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie; ○ leczenie jaskry miejscowymi analogami prostaglandyn; ○ wcześniejsze operacje na tym samym oku; ○ choroby naczyń siatkówki; ○ zwyrodnienie płamki; • nieprawidłowy wynik przedoperacyjnego badania OCT. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (nepafenak + standardowa terapia)	Grupa kontrolna (standardowa terapia)
Liczba chorych	39	40
Mężczyźni, n (%)	18 (46,2)	19 (47,5)

Mathys 2010 [54]		
Wiek, średnia (SD) [lata]	73,95 (8,99)	70,33 (8,04)
Przedoperacyjna ostrość wzroku, średnia (SD) [litery]	40,49 (9,56)	38,48 (9,83)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Nepafenak (0,1% krople do oczu) plus standardowa terapia (moksyflokscyna: 0,5% krople do oczu i octan prednizolonu: 1,0% krople do oczu)</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p><u>Przed operacją:</u> 1 kropla 0,01% nepafenaku była podawana do badanego oka 3-krotnie w 5 min. przerwach, tuż przed zabiegiem, w celu utrzymania rozszerzenia źrenicy.</p> <p><u>Po zabiegu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nepafenak: 3x/dobę przez 1 miesiąc; • moksyflokscyna (0,5% roztwór): 4x/dobę, przez 10 dni; • octan prednizolonu (1,0% roztwór): 4x/dobę przez 1 miesiąc. <p>Interwencja kontrolna:</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p><u>Przed operacją:</u> 1 kropla 0,01% nepafenaku była podawana do badanego oka 3-krotnie w 5 min. przerwach, tuż przed zabiegiem, w celu utrzymania rozszerzenia źrenicy.</p> <p><u>Po zabiegu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • moksyflokscyna (0,5% roztwór): 4x/dobę, przez 10 dni; • octan prednizolonu (1,0% roztwór): 4x/dobę przez 1 miesiąc. 		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie (nie uwzględniano wyników dotyczących skuteczności, które przedstawiono dla populacji ogólnej obejmującej zarówno chorych na cukrzycę jak i bez cukrzycy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności. 		

Źródło: opracowanie własne

Miyake 2011 [55]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, jednoośrodkowe, podwójnie zaślepienie, (w analizie uwzględniono tylko dane dotyczące analizy bezpieczeństwa stosowania nepafenaku, nie uwzględniano danych z grupy kontrolnej)</p> <p>Opis metody randomizacji: brak</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, nepafenak i fluorometolon miały identyczne opakowania i nie było możliwe ich odróżnienie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: do badania włączono 60 chorych (dane dotyczące bezpieczeństwa dotyczą wszystkich przyjętych chorych); 1 (3,3%) chory został wykluczony z badania, ze względu na to, że chciał, aby zabieg przeprowadzono w obu oczach natychmiast po włączeniu to badania. Część włączonych do analizy skuteczności chorych nie była oceniana w poszczególnych punktach końcowych ze względu na: zwyrodnienie płamki, uniemożliwiające fluorescencyjną angiografię dna oka: 1 (3,3%) chory w grupie badanej, niechęci do uczestnictwa w fluorescencyjnej angiografii dna oka: 1 (3,3%) chory w grupie badanej, złamanie kości ramiennej, uniemożliwiające uczestnictwo w fluorescencyjnej angiografii dna oka: 1 (3,4%) chory w grupie kontrolnej, pęknięcie tylnej torebki soczewki w trakcie zabiegu, uniemożliwiające uczestnictwo w badaniu za pomocą flarymetru laserowego oraz fluorescencyjnej angiografii dna oka: 1 (3,4%) chory w grupie kontrolnej, zmętnienie soczewki, uniemożliwiające pomiar pierwotnej grubości siatkówki w obrębie dołka: 1 (3,3%) chory w grupie badanej, 4 (13,8%) chorych w grupie kontrolnej. Łącznie utrata chorych wynosiła 16,7%;</p> <p>Skala Jadad: 4/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: częściowo (wynik dla populacji ITT jedynie przy ocenie bezpieczeństwa), w ocenie dotyczącej skuteczności nie uwzględniono danych dla wszystkich chorych</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Japonia);</p> <p>Okres obserwacji: 5 tygodni po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej poniżej 0,05;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 20. r.ż.; • zabieg chirurgicznego usunięcia zaćmy metodą fakoemulsyfikacji wraz z wszczepieniem soczewki wewnątrzgałkowej (przeprowadzony od października 2007 r. do kwietnia 2008 r.). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie steroidów stosowanych ogólnoustrojowo, miejscowo bądź w postaci maści w czasie 14 dni przed operacją; • dogałkowe lub okołogałkowe iniekcje steroidów w czasie 90 dni przed operacją; • przyjmowanie NLPZ stosowanych ogólnoustrojowo lub miejscowo w ciągu 7 dni przed operacją; • okulistyczny zabieg operacyjny (także laserowy) lub inny uraz oka w wywiadzie, który mógłby wpłynąć na wyniki badania; • zespół rzekomego złuszczenia; • przewlekłe lub nawrotowe zapalenie oka (np. zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki) w wywiadzie; • retinopatia cukrzycowa; • nieprawidłowości oczne (np. aniridia, zaćma wrodzona); • zanik tęczówki; • zaburzenia uniemożliwiające poprawę funkcji wzroku; • obrzęk płamki; • zaburzenia związane z nabłonkiem rogówki (np. wrzód rogówki);

Miyake 2011 [55]		
<ul style="list-style-type: none"> • brak funkcji wzrokowych w oku niepoddawanym zabiegowi chirurgicznego usunięcia zaćmy; • mieli zaplanowany inny zabieg chirurgiczny w okresie badania (do 5 tyg. po zabiegu); • powtórne wszczepienie soczewki wewnątrzgałkowej; • nadwrażliwość (lub możliwość nadwrażliwości) na NLPZ, amfenak lub fluorometolon; • pozytywna odpowiedź testu skórniego na fluoresceinę; • skłonności do krwawienia lub stosowanie antykoagulantów w czasie rekrutacji; • stosowanie leczenia jaskry opartego na prostaglandynach w ciągu 4 dni przed zabiegiem; • uczestnictwo w badaniu klinicznym oceniającym leki oparte na prostaglandynach przeciw jaskrze; • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w czasie trwania badania (30 dni); • zakażenie w obrębie oczu; • cukrzyca niepoddająca się kontroli; • ciężkie zaburzenia wątroby, nerek lub serca; • kobiety potencjalnie mogące zajść w ciążę lub karmiące piersią; • inne czynniki wykluczające możliwość uczestniczenia w badaniu. 		
Dane demograficzne**		
Parametr	Grupa badana (nepafenak)	
Liczba chorych	30	
Mężczyźni, n (%)	16 (53,3)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	64,3 (7,8)	
Typ zaćmy, n (%)	Związana z wiekiem	30 (100,0)
	Inny	0 (0,0)
Klasyfikacja Emery-Little***	Stopień 1	2 (6,7)
	Stopień 2	25 (83,3)
	Stopień 3	2 (6,7)
	Stopień 4	1 (3,3)
Podział na grupy wiekowe 1	18 - 64 lat	16 (53,3)
	powyżej 65 lat	14 (46,7)
Podział na grupy wiekowe 2	65 - 74 lat	11 (36,7)
	75 - 84 lat	3 (10,0)
	85 - 94 lat	0 (0,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: nepafenak 0,1% krople do oczu (Nevanac®); jedna kropla 3x/dobę przez 5 tygodni począwszy od dnia poprzedzającego zabieg. W dniu zabiegu podawano dodatkową kroplę.</p> <p>Leczenie wspomagające: lewoflaksycyna 0,5% krople do oczu (Cravit®), do każdego oka 5x/dobę przed zabiegiem i 3x/dobę przez 2 tygodnie od zabiegu (w obu grupach).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie (nie uwzględniano wyników dotyczących skuteczności, które przedstawiono dla populacji ogólnej obejmującej zarówno chorych na cukrzycę jak i bez cukrzycy, jak również wyników dla grupy kontrolnej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności. 		

**przedstawiono dane jedynie dla grupy stosującej nepafenak;

***służąca do oceny stwardnienia jądra soczewki (im wyższy stopień, tym większe stwardnienie).

Źródło: opracowanie własne

11.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 45.
Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
1. Sprecyzowane pytanie badawcze:	
2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów)	

Tabela 46.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 47.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 48.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- z tej samej co narażona kohorta *
- z innego środowiska (z innej populacji)

c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *

b) ustrukturyzowany wywiad *

c) raportowane przez chorego w formie pisemnej

d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

a) tak *

b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *

b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

a) niezależna od czasu z zaślepieniem *

b) odwołanie do dokumentacji *

c) raportowane przez chorego

d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *

b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *

b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów chorych utraconych *

c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych

d) nie określono

Tabela 49.

Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)

Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 50.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

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

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

11.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 51.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Bandello 2011 [60]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący możliwości terapeutycznych w zapobieganiu i leczeniu obrzęku płamki występującego w przebiegu operacji okulistycznych.
Benitah 2010 [62]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący pseudofakijnego obrzęku płamki.
Bottos 2008 [63]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący farmakologii, skuteczności i bezpieczeństwa NEP, dotyczy głównie zastosowania NEP we wskazaniu, którego nie dotyczy niniejsze opracowanie.
DeCroos 2008 [65]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący postępowania okołoperacyjnego przy profilaktyce zapalenia i zakażenia związanego z operacją zaćmy.
Lindstrom 2007 [71]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący właściwości i możliwych zastosowań NEP.
Shelsta 2011 [74]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja opisana przez autorów jako przegląd systematyczny, jednak nie opisano metodyki w sposób umożliwiający ocenę zgodnie z kryteriami Cook'a w związku z czym oceniono, iż nie można uznać przeglądu za systematyczny; dotyczy on metod farmakoterapii stosowanych w pseudofakijnym obrzęku płamki.
Yonekawa 2012 [77]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja opisana przez autorów jako przegląd systematyczny, jednak nie opisano metodyki w sposób umożliwiający ocenę zgodnie z kryteriami Cook'a, w związku z czym oceniono, iż nie można uznać przeglądu za systematyczny; dotyczy epidemiologii, czynników ryzyka, diagnostyki oraz leczenia pseudofakijnego obrzęku płamki.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 52.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Almeida 2012 [59]	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane, w którym porównywano zastosowanie NEP vs KET vs PLC; w badaniu zastosowano dawkę nepafenaku wyższą niż zalecana.
Bekendam 2007 [61]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku.
Cable 2012 [64]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane, w którym porównywano NEP vs BRO, chorzy na cukrzycę mogli być włączani, o ile nie stwierdzano istotnych klinicznie zaburzeń w obrębie oka. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od autorki publikacji, w badaniu uczestniczył tylko jeden chory na cukrzycę (bez retinopatii zarówno przed operacją, jak i po niej). Badanie nie mogło zostać uwzględnione w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa, ponieważ nie podano informacji dotyczących zdarzeń/działań niepożądanych.
DiPascuale 2008 [66]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku.
Duong 2007 [67]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie randomizowane, w którym porównywano NEP vs KET, w badaniu nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa. Badanie dotyczyło leczenia przeciwzapalnego.
Feiz 2009 [68]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku.
Hariprasad 2009 [69]	Niewłaściwa populacja	Seria przypadków (w tym 13 chorych z pseudofakijnym obrzękiem płamki), NEP stosowany w leczeniu obrzęku płamki a nie jego profilaktyce.
Hariprasad 2007 [70]	Niewłaściwa populacja	Seria przypadków, w badaniu uczestniczyło 6 chorych, u których wystąpił obrzęk płamki po zabiegu usunięcia zaćmy, NEP stosowany był w leczeniu a nie zapobieganiu wystąpienia obrzęku.
McCulley 2008 [72]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł redakcyjny.
Quang 2008 [73]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł redakcyjny.
Warren 2010 [75]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane, w którym porównywano diklofenak z ketorolakiem vs nepafenak vs bromfenak (dodane do terapii bewacyzumab + triamcynolon) w leczeniu przewlekłego obrzęku płamki u chorych po usunięciu zaćmy.
Wolf 2007b [76]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 53.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Miyake 2007</i> [78]	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównywano diklofenak i fluorometolon.
<i>Miyake 2001</i> [79]	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównywano diklofenak i fluorometolon.
<i>Quentin 1989</i> [80]	Niewłaściwa populacja	Porównanie diklofenaku z placebo; z badania wykluczano chorych z retinopatią cukrzycową, w związku z czym populacja ta nie jest zgodna z populacją uczestniczącą w badaniu <i>Singh 2012</i> .
<i>Rossetti 1998</i> [82]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja jest przeglądem systematycznym dotyczącym leczenia i profilaktyki (głównie przy zastosowaniu inhibitorów cyklooksygenazy) obrzęku płamki po operacji zaćmy.
<i>Rossetti 1996</i> [81]	Niewłaściwa populacja	Do badania nie włączano chorych na cukrzycę, porównanie diklofenaku z placebo.
<i>Yonekawa 2012</i> [83]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.

Źródło: opracowanie własne

12. Spis tabel

Tabela 1 Liczba osób z zaćmą w Polsce w 2004 roku	22
Tabela 2. Częstość wykonywania zabiegów usunięcia zaćmy w 2011 roku w podziale na grupy JGP oraz rozpoznania	24
Tabela 3. Podsumowanie zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia zaćmy	40
Tabela 4. Podsumowanie rekomendacji zagranicznych	44
Tabela 5 Podsumowanie polskich wytycznych dotyczących postępowania okołoooperacyjnego w chirurgii zaćmy	46
Tabela 6. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Naclof [®]	54
Tabela 7. Ceny refundowanych preparatów 0,1% roztworu diklofenaku sodu.....	57
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	76
Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do analizy	83
Tabela 10. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy	88
Tabela 11 Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy	90
Tabela 12. Istotny klinicznie obrzęk plamki związany z utratą wzroku – ocena po 6 tygodniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Cervantes-Coste 2009</i>	96
Tabela 13. Wystąpienie obrzęku plamki* – ocena po 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Singh 2012</i>	96

Tabela 14. Wystąpienie obrzęku plamki* – ocena po 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badanie <i>Singh 2012</i>	97
Tabela 15. Wystąpienie obrzęku plamki*– ocena po 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy w podziale na podgrupy na podstawie badania <i>Singh 2012</i>	98
Tabela 16. Grubość centralnej części plamki mieszcząca się w granicy $\pm 10\%$ wyniku badania przed zabiegiem – ocena po 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Singh 2012</i>	99
Tabela 17. Grubość centralnej części plamki [μm] po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Singh 2012</i> *	100
Tabela 18. Maksymalna zmiana grubości centralnej części plamki [μm] od wartości wyjściowej do wartości uzyskanej na dowolnej wizycie w czasie trwania badania (do 90 dni po zabiegu) na podstawie badania <i>Singh 2012</i>	101
Tabela 19. Całkowita objętości plamki [mm^3] – ocena po 14 i 42 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Cervantes-Coste 2009</i>	101
Tabela 20. Procentowa zmiana objętości plamki – ocena po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Singh 2012</i>	102
Tabela 21. Pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter* w porównaniu do stanu z 7 dnia po zabiegu – ocena po 30, 60 i 90 dni od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Singh 2012</i>	103
Tabela 22. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku* – ocena po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy** na podstawie badania <i>Singh 2012</i>	104

Tabela 23. Bezwzględna zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku* w porównaniu do stanu z 7 dnia od zabiegu – ocena po 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy (lub w dniu wcześniejszego zakończenia badania) na podstawie badania <i>Singh 2012</i>	105
Tabela 24. Poprawa, brak zmiany, pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku*– ocena po 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy (lub w dniu wcześniejszego zakończenia badania) na podstawie badania <i>Singh 2012</i>	105
Tabela 25. Podsumowanie skuteczności dla porównania nepafenaku względem braku NLPZ	111
Tabela 26. Częstość występowania zgonów w czasie 90 dni od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Singh 2012</i> *..	121
Tabela 27. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 90 dni po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Singh 2012</i> (publikacja <i>NCT00782717</i>)	121
Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (innych niż ciężkich) w czasie 90 dni po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Singh 2012</i> , badania <i>Singh 2012</i> (publikacja <i>NCT00782717</i>)	125
Tabela 29. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych, związanych z leczeniem w czasie 90 dni po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Singh 2012</i>	127
Tabela 30. Częstość występowania działań niepożądanych innych niż ciężkie, związanych z leczeniem badaną interwencją (nepafenakiem) w czasie 90 dni po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Singh 2012</i>	128

Tabela 31. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem w czasie 6 tygodni po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Cervantes-Coste 2009</i>	130
Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 2 miesięcy po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Mathys 2010</i>	130
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 1 miesiąca po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Wolf 2007</i>	130
Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 5 tygodni po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy na podstawie badania <i>Miyake 2011</i>	132
Tabela 35. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Nevanac [®]	135
Tabela 36. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych na cukrzycę, leczonych produktem leczniczym Nevanac [®]	136
Tabela 37. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania nepafenaku względem braku NLPZ	147
Tabela 38. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla nepafenaku w populacji docelowej	158
Tabela 39. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	159
Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazach Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap.....	161
Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	161

Tabela 42. Strategia wyszukiwania bazach Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	161
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	162
Tabela 44. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....	163
Tabela 45. Kryteria Cook'a	177
Tabela 46. Ocena jakości danych wg skali Jadad	177
Tabela 47. Ocena jakości danych wg skali NICE	178
Tabela 48. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych	178
Tabela 49. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	179
Tabela 50. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	180
Tabela 51. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	182
Tabela 52. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	183
Tabela 53. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap	184

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap dla porównania bezpośredniego⁶³

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap 70

Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap 74

14. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009.
2. Alcon, *Periodic Safety Update Report, Nepafenac 1 mg/ml eye drops, uspension 01 December 2011 to 31 May 2012*, 2012.
3. American Academy of Ophthalmology Cataract and Anterior Segment Panel (AAO). Preferred Practice Pattern[®] Guidelines. *Cataract in the Adult Eye*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2011.
4. American Optometric Association, *Optometric clinical practice guideline: Care of the Adult Patient with Cataract*, 2010.
5. CEESTAHC *Dostęp do opieki okulistycznej w Polsce. Podejście systemowe*, <http://www.korektorzdrowia.pl/cms/Konferencje/Zrealizowane-seminaria/PREZEZTACJE--z-seminariow-Fundacji-WHC/Materia%C5%82y-dopobrania/Dostep-do-opieki-okulistycznej-w-Polsce---podejscia.aspx> (data dostępu 28.12.2012).
6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Acular[®]*, http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2011-09-29_SmPC%20Acular%202011_09P.pdf (data dostępu: 11.02.2013).
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Difadol[®]*, http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-08-31_chpl_Difadol_0,1%25_final.pdf (data dostępu: 11.02.2013).
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Naclof[®]*, <http://leki.urpl.gov.pl/files/Naclof.pdf> (data dostępu 28.12.2012).
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Indocollyre[®]*, <http://www.urpl.gov.pl/drugs/2874485> (data dostępu 11.02.2013).
10. *Charakterystyka produktu leczniczego Nevanac[®]*, http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000818/WC500027158.pdf (data dostępu 18.12.2012).

-
11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Yellox[®]*
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001198/WC500107575.pdf (data dostępu 11.02.2013).
12. Chylack L.T., et al.: *The Roche European American Cataract Trial (REACT): a randomized clinical trial to investigate the efficacy of an oral antioxidant micronutrient mixture to slow progression of age-related cataract*. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002, 9 (1), 49–80.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CMPH), *Summary of opinion (post authorization) – Nevanac*, data publikacji: 17 listopada 2011, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000818/WC500117822.pdf (data dostępu 28.12.2012).
14. Gajewski P. [red], Sieradzki J. *Cukrzyca i zespół metaboliczny, Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, strony: 1322 – 1323.
15. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490.
16. Grzeszczak W. [red] *Cukrzycowa choroba oczu; Zaćma cukrzycowa*, Via Medica, <http://www.merckserono.viamedica.pl/zeszyty/article/7270.html> (data dostępu 27.12.2012).
17. GUS *STAN ZDROWIA LUDNOŚCI POLSKI W 2004 R.*
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004.pdf (data dostępu 27.12.2012).
18. GUS *Wyniki Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań 2011 Podstawowe informacje o sytuacji demograficzno-społecznej ludności Polski oraz zasobach mieszkaniowych*,
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/lu_nps2011_wyniki_nsp2011_22032012.pdf (data dostępu 27.12.2012).

19. Haute Autorité de Santé (HAS): *TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. NEVANAC 1mg/ml, eye drops, suspension B/1 (CIP code: 383 939-3)*, 15 grudnia 2010.
20. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org
21. Iwaszkiewicz-Bilikiewicz B. *Zaćma (cataracta) Cataract*, Geriatria 2008, 2: 252-254.
22. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
23. Javdi M-A, Siamak Z-G., *Cataracts in Diabetic Patients: A Review Article*, J Ophthalmic Vis Res 2008; 3 (1): 52-65
24. LEXUM Europejskie Kliniki Okulistyczne, *Soczewki sferyczne kontra asferyczne*, data publikacji 11.05.2011, <http://www.lexum.pl/strefa-lekarza/artykuly/soczewki-sferyczne-kontra-asferyczne.html> (data dostępu 12.02.2012).
25. Lista leków wg kodu ATC, <http://leki-informacje.pl/lek/kod-atc/4974,s01bc10-nepafenac.html> (data dostępu: 04.01.2013).
26. Lista leków wg kodu ATC, <http://leki-informacje.pl/lek/kod-atc/4967,s01bc03-diclofenac.html> (data dostępu: 05.01.2013).
27. Lobo C. *Pseudophakic Cystoid Macular Edema*, Ophthalmologica 2012; 227: 61-67.
28. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki JGP, *Grupa B12: usunięcie zaćmy powikłanej metodą emulsyfikacji z jednoczesnym wszczepieniem soczewki, rok 2011*, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=XobuOtGj3Zw%3d> (data dostępu 28.12.2012)
29. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki JGP, *Grupa B13: usunięcie zaćmy niepowikłanej metodą emulsyfikacji z jednoczesnym wszczepieniem soczewki*,

- <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=Km%2fGlaLMsbs%3d> (data dostępu 28.12.2012)
30. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki JGP, *Grupa B14: usunięcie zaćmy powikłanej metodami innymi niż emulsyfikacja z jednoczesnym wszczepieniem soczewki*, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=KGJ3lepvluo%3d> (data dostępu 28.12.2012)
31. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki JGP, *Grupa B15: usunięcie zaćmy niepowikłanej metodami innymi niż emulsyfikacja z jednoczesnym wszczepieniem soczewki*, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=SV0%2fFn4WLYY%3d> (data dostępu 28.12.2012)
32. NHS Choices, *Cataracts, age-related*, www.nhs.uk/Conditions/Cataracts-age-related/Pages/Diagnosis.aspx, (data dostępu 28.12.2012).
33. Niżankowska M. H., *Okulistyka. Podstawy kliniczne; Choroby soczewki*; PZWL, Warszawa 2007.
34. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013: *w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.*, www.mz.gov.pl, (data dostępu: 02.05.2013).
35. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Leczniczych z dnia 8 marca 2012 r. *w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej*, (data dostępu: 28.12.2012)
36. Pascolini D., Mariotti S. P., *Global estimates of visual impairment: 2010*, bjo.bmj.com (data dostępu 21.12.2012).
37. Pollreisz A., Schmidt-Erfurth U. *Diabetic Cataract – Pathogenesis, Epidemiology and Treatment*, *Journal of Ophthalmology*, 2010.
38. Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO): *Wytyczne postępowania okołoperacyjnego w chirurgii zaćmy*, październik 2012.

39. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 11.02.2013)
40. 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, (data dostępu 10.11.2012r.).
41. Sieradzki J. *Cukrzyca i zespół metaboliczny*, Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 1316-1361.
42. Suner I.J., Kokame G.T., Yu E., Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Aug;50(8):3629-35.
43. Szaflik J., Izdebska J., Zaleska A., *Zaćma – najczęstsza przyczyna uleczalnej ślepoty*, *Przewodnik Lekarski* 2000, 2(10): 78-86.
44. The Royal College of Ophthalmologist (RCOPHTH) *Cataract Surgery Guidelines September 2010*.
45. The Scottish Medicines Consortium (SMC): *nepafenac 1mg/mL eye drops, suspension (NEVANAC®) SMC No. (813/12)*, 05 października 2012.
46. Tokarzewski T., Ożóg M. [red.], *Optometria; Rozdział 18, Utrata widzenia związana z wiekiem, Zaćma starcza*; Elsevier Urban&Partner 2011, www.elsevier.pl/layout_test/book_file/158/optometria.pdf (data dostępu 29.12.2012).
47. Wells GA, Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 30.01.2013 r.).
48. West S. *Epidemiology of Cataract: Accomplishments over 25 years and Future Directions*, *Ophthalmic Epidemiology*, 14:173-178.

49. WHO *Prevention of Blindness and Visual Impairment; Priority eye diseases; Cataract*, www.who.int/blindness/causes/priority/en/index1.html (data dostępu 27.12.2012).
50. William G., et al., *Age-related Cataract in a Randomized Trial of Vitamins E and C in Men*, Arch Ophthalmol. listopad 2010; 128(11): 1397–1405.
51. Zagórski Z., *Dostęp do nowoczesnych procedur okulistycznych w Polsce*, Uniwersytet Medyczny w Lublinie Katedra Okulistyki im. Prof. Krwawicza (data dostępu 21.12.2012).
52. *Zapis stenograficzny (2273) z 128. Posiedzenia Komisji Zdrowia w dniu 14 czerwca 2011 r.*, <http://ww2.senat.pl/k7/kom/kz/2011/128z.htm> (data dostępu 27.12.2012)

Badania włączone do analizy (etap II):

53. Cervantes-Coste G., Sanchez-Castro Y.G., Orozco-Carroll M. i in. *Inhibition of surgically induced miosis and prevention of postoperative macular edema with nepafenac*, Clinical Ophthalmology 2009, 3 (1) (pp 219-226)
54. Mathys K.C., Cohen K.L., *Impact of nepafenac 0.1% on macular thickness and postoperative visual acuity after cataract surgery in patients at low risk for cystoid macular oedema*, Eye 2010, 24 (1) (pp 90-96)
55. Miyake K., Ota I., Miyake G., i in., *Nepafenac 0.1% versus fluorometholone 0.1% for preventing cystoid macular edema after cataract surgery*, Journal of Cataract and Refractive Surgery 2011, 37 (9) (pp 1581-1588)
56. Singh R., Alpern L., Jaffe G.J. i in., *Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy*. Clinical Ophthalmology 2012, 6 (1) (pp 1259-1269)
57. Wolf E.J., Braunstein A., Shih C., *Incidence of visually significant pseudophakic macular edema after uneventful phacoemulsification in patients treated with nepafenac*. Journal of Cataract and Refractive Surgery 2007, 33 (9) (pp 1546-1549)
58. *A Clinical Safety and Efficacy Comparison of NEVANAC 0.1% to Vehicle After Cataract Surgery in Diabetic Retinopathy Patients (NCT00782717)*,

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00782717?term=nct00782717&rank=1>
(data dostępu 10.01.2013 r.)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (etap I i II):

59. Almeida D.R.P., Khan Z., Xing L., i in., *Prophylactic nepafenac and ketorolac versus placebo in preventing postoperative macular edema after uneventful phacoemulsification*, Journal of Cataract and Refractive Surgery 2012, 38 (9) (pp 1537-1543)
60. Bandello F., Parodi M.B., Fasce F., i in. *New perspectives in the management of post-surgical Macular Edema*, Recent Patents on Drug Delivery and Formulation 2012, 6 (1) (pp 73-79)
61. Bekendam P.D., Narvaez J., Agarwal M., *Case of corneal melting associated with the use of topical Nepafenac*, Cornea 2007, 26 (8) (pp 1002-1003),.
62. Benitah N.R., Arroyo J.G., *Pseudophakic cystoid macular edema*, International Ophthalmology Clinics 2010, 50 (1) (pp 139-153)
63. Bottos J.M., Farah M.E., Hofling-Lima A.L. i in. *Pharmacology, clinical efficacy and safety of nepafenac ophthalmic suspension*. Expert Review of Ophthalmology 2008, 3 (2) (pp 131-138)
64. Cable M., *Comparison of bromfenac 0.09% QD to nepafenac 0.1% TID after cataract surgery: Pilot evaluation of visual acuity, macular volume, and retinal thickness at a single site*, Clinical Ophthalmology 2012, 6 (1) (pp 997-1004)
65. DeCroos F.C. Afshari N.A., *Perioperative antibiotics and anti-inflammatory agents in cataract surgery*, Current Opinion in Ophthalmology 2008, 19 (1) (pp 22-26)
66. Di Pascuale M.A., Whitson J.T., Mootha V.V., *Corneal melting after use of nepafenac in a patient with chronic cystoid macular edema after cataract surgery*, Eye and Contact Lens 2008, 34 (2) (pp 129-130)
67. Duong H.-V.Q., Westfield K.C., Chalkley T.H.F., *Ketorolac tromethamine LS 0.4% versus nepafenac 0.1% in patients having cataract surgery. Prospective randomized double-masked clinical trial*. Journal of Cataract and Refractive Surgery 2007, 33 (11) (pp 1925-1929)
68. Feiz V., Oberg T.J., Kurz C.J. i in., *Nepafenac-associated bilateral corneal melt after photorefractive keratectomy* 2009, Cornea. 28 (8) (pp 948-950)

69. Hariprasad S., Akduman L. Clever J. i in., *Treatment of cystoid macular edema with the new-generation NSAID nepafenac 0.1%*, Clin Ophthalmol. 2009; 3: 147–154
70. Hariprasad S.M., Callanan D., Gainey S. i in., *Cystoid and diabetic macular edema treated with nepafenac 0.1%*, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 2007, 23 (6) (pp 585-589)
71. Lindstrom R., Kim T., *Ocular permeation and inhibition of retinal inflammation: an examination of data and expert opinion on the clinical utility of nepafenac*, Current medical research and opinion 2006, 22 (2) (pp 397-404)
72. McCulley J.P., *Ketorolac versus nepafenac in cataract surgery*, Journal of cataract and refractive surgery 2008, 34 (3) (pp 345-346; author reply 346)
73. Quang Duong H.-V., Westfield K.C., Chalkley T.H., Reply: *Ketorolac versus nepafenac in cataract surgery*. Journal of Cataract and Refractive Surgery 2008, 34 (3) (pp 346)
74. Shelsta H.N., Jampol L.M., *Pharmacologic therapy of pseudophakic cystoid macular edema: 2010 update*, Retina 2011, 31 (1) (pp 4-12)
75. Warren K.A., Bahrani H., Fox J.E., *NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema*, Retina 2010, 30 (2) (pp 260-266),.
76. Wolf E.J., Kleiman L.Z., Schrier A., *Nepafenac-associated corneal melt*. Journal of Cataract and Refractive Surgery 2007, 33 (11) (pp 1974-1975)
77. Yonekawa Y., Kim I.K., *Pseudophakic cystoid macular edema*, Current Opinion in Ophthalmology 2012, 23 (1) (pp 26-32)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (etap III):

78. Miyake K., Nishimura K., Harino S. i in., *The effect of topical diclofenac on choroidal blood flow in early postoperative pseudophakias with regard to cystoid macular edema formation*, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Dec; 48(12): 5647-52.
79. Miyake K., Ota I., Ibaraki N., i in., *Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia*. Arch Ophthalmol. 2001 Mar; 119(3): 387-94.

80. Quentin C.D., Behrens-Baumann W., Gaus W., *Prevention of cystoid macular edema with diclofenac eyedrops in intracapsular cataract extraction using the Choyce Mark IX anterior chamber lens*, Fortschr Ophthalmol. 1989; 86(6): 546-9.
81. Rossetti L., Bujtar E., Castoldi D., i in., *Effectiveness of diclofenac eyedrops in reducing inflammation and the incidence of cystoid macular edema after cataract surgery*, Journal of cataract and refractive surgery 1996, 22 Suppl 1 (pp 794-799)
82. Rossetti L., Chaudhuri J., Dickersin K., *Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery: The results of a meta-analysis*, Ophthalmology 1998, 105 (3) (pp 397-405)
83. Yonekawa Y., Kim I.K., *Pseudophakic cystoid macular edema*, Current Opinion in Ophthalmology 2012, 23 (1) (pp 26-32)